

Kalp hastalıklarında oksidatif stresin rolü

The role of oxidative stress in heart diseases

Günnur Demircan,¹ Dr. Emine Dıraman,¹ Dr. Sabri Demircan²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü;

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Hücresele düzeyde ciddi miktarda üretilen serbest oksijen radikallerinin yol açtığı toksik etkiler vücuttaki antioksidan savunma sistemiyle yok edilmeye çalışılır. Antioksidan savunmanın yetersiz kaldığı durumlarda ortaya çıkan oksidatif stres, yaşlanma ve birçok hastalığın oluşum sürecinde önemli rol oynar. Bu yazıda, oksidatif stresin endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve reperfüzyon hasarı gibi birçok önemli kalp hastalığının oluşumu ve ilerlemesindeki rolü irdelendi.

Anahtar sözcükler: Serbest radikal; kalp hastalıkları/etiyojisi/metabolizma; oksidatif stres.

Toxic effects associated with the production of significant amounts free oxygen radicals at the cellular level are eliminated by the antioxidant defense system within the body. Oxidative stress which arises from insufficiency or failure of this defense system plays an important role in aging and pathogenesis of many diseases. This article revisits the role of oxidative stress in the formation and progression of many heart diseases such as endothelial dysfunction, atherosclerosis, hypertension, heart failure, and reperfusion injury.

Key words: Free radicals; heart diseases/etiology/metabolism; oxidative stress.

Oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan *singlet* oksijen, süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi aktive olmuş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve kalp gibi organlarda toksik etkilere yol açar.^[1] Serbest oksijen radikalleri, (i) hücre membranı proteinlerini yıkarak hücreleri öldürür; (ii) membran lipid ve proteinlerini yok ederek hücre membranını sertleştirip hücre fonksiyonunu engeller; (iii) çekirdek membranını yararak çekirdekteki genetik materyale etki edip DNA'yı kırılma ve mutasyonlara açık hale getirir; (iv) immün sistemdeki hücreleri yok ederek immün sistemi bozar. Sonuçta, oksidatif stres DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıkları gibi hasarlara neden olur.

Moleküler, hücresele ve doku düzeyindeki oksidatif hasarın en aza inebilmesi için oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge sağlanmalıdır. Kalp hastalıklarına karşı miyokardiyal savunma bu açıdan birkaç aşama gösterir. Birincil savunma hücre içi antioksidanlardan [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve glutatyon

redüktaz (GSH-redüktaz), vb.] oluşur. İkincil savunma lipolitik ve proteolitik enzimleri (proteaz, fosfolipaz, vb.) içerir. Üçüncül savunma da, oksidatif stres sonucunda artan reaktif oksijen türleriyle başa çıkabilmek amacıyla, kalpteki gen ve proteinlerden (redoks duyarlı transkripsiyon faktörü olan) nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve aktivatör protein I (AP-I) ile Bcl-2 geni sayesinde hücre içi antioksidanların üretiminin artırılmasıdır.^[2]

İzole edilmiş kalplerde yapılan çalışmalarda, oksijen radikali oluşumuna yol açan her olayın, yüksek enerjili fosfatlarda azalmaya, kontraktıl fonksiyon kaybına ve yapısal anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir (Tablo 1).^[3-7] Katekolaminerjik stresin indüklediği kalp hastalığını araştıran *in vitro* çalışmalarda, katekolaminlerin otooksidasyonunun serbest radikal üretimini başlatarak kardiyak disfonksiyona yol açtığına dair bulgular elde edilmiştir.^[8] Bunun yanında, miyokard infarktüsü sırasında iskemi-reperfüzyon hasarında serbest radikallerin rolü ortaya konmuş ve bunun sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{2+}

Geliş tarihi: 10.05.2005 Kabul tarihi: 11.10.2005

Yazışma adresi: Dr. Sabri Demircan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun.
Tel: 0362 - 457 60 00 / 3009 Faks: 0362 - 457 60 41 e-posta: sabridemircan@yahoo.com

Tablo 1. Kardiyak oksidatif stresin sonuçları

– Kardiyovasküler disfonksiyon
– Hücre ölümü
Nekroz
Apoptoz
– Endojen antioksidan savunmada değişiklikler
– Lipid ve protein metabolizması / fonksiyonunda değişiklikler
Lipid metabolizması ve lipid peroksidasyonu
Uzun zincirli serbest yağ asitleri
Membran lipidleri
Lipoproteinler
Postranslasyonel protein modifikasyonu
– Sinyal iletimindeki değişiklikler
Ca ²⁺ iletimi
Protein fosforilasyonu
Tirozin fosforilasyonu
Serin/treonin fosforilasyonu
– Gen ekspresyonunda değişiklikler

transportunda azalmayla oluştuğu gösterilmiştir.^[9] Bu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, önemli birçok kalp hastalığının patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin artmasının önemi ortaya konmuştur.

Endotel disfonksiyonu

Endotel, vasküler tonus, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu düzenleyen lokal medyatörler sağlayarak vasküler homeostazı korur. Endotel fonksiyonunun bozulması bu olayları olumsuz etkileyerek kardiyovasküler risk oluşturur.^[10] Bu alandaki gelişmeler, oksidatif stresin vasküler disfonksiyon mekanizmalarını kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

Oksidatif stres durumunda endotel hücreleri koruyucu fenotiplerini kaybeder ve proinflamatuvar moleküller sentezler.^[11] Bunlar arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 yer almaktadır. Reaktif oksijen türleri, nitrik oksit (NO) inaktivasyonunu hızlandırarak vazomotor fonksiyonu bozar.^[12] Endotel hücrelerinden büyüme faktörlerinin sekresyonunu hızlandırarak endotel hücre proliferasyonuna yol açar. Ayrıca, apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına neden olur (Şekil 1).^[13]

Ateroskleroz

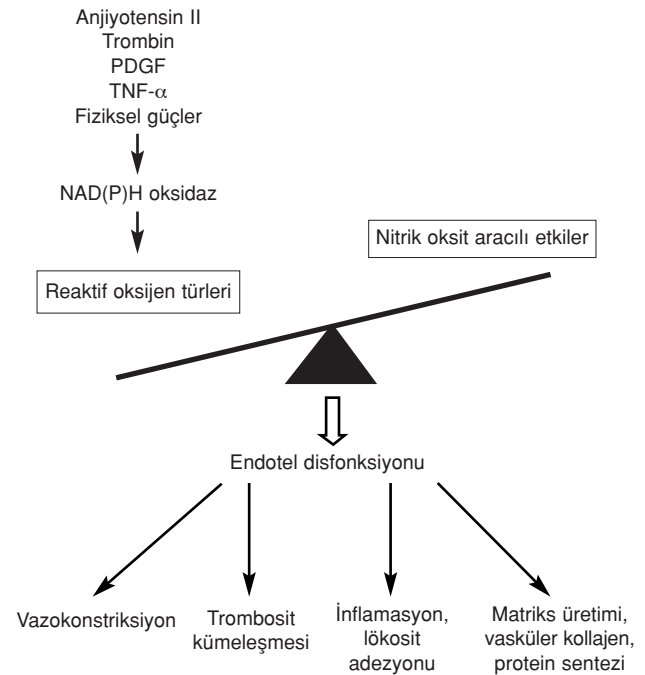
Ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperlipide mi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenler, endotel, vasküler düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden reaktif oksijen türlerinin salınmasına yol açar.^[14] Bu reaktif oksijen türleri de atero-

nez sürecinde rol alan birçok önemli olayı başlatır. Bunlar arasında, adezyon molekülü ekspresyonu, vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, endotelde apoptoz, lipidlerin oksidasyonu (okside LDL), proteolitik matris metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ve vazomotor aktivitede değişiklikler yer almaktadır. Bu süreçte, ksantin oksidaz, NAD(P)H oksidaz, nitrik oksit sentetaz (NOS) ve mitokondriyal enzimler önemli rol oynar.^[15,16] Erken dönemde endotel disfonksiyonuyla başlayan süreç, oksidan uyarının devamı ve antioksidan enzim aktivitesindeki yetersizlik devam ederse, hızla aterosklerotik plaktan aşikar koroner arter hastalığına kadar ilerleyebilir.^[7,17] İnsan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde SOD gibi antioksidan enzim aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve ateroskleroz ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır.^[18]

Hipertansiyon

Dolaşımdaki homeostaz kontrolü, vasküler endotelin kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişikliklere olan yanıtına bağlıdır. Hipertansiyonda, endotelle ilişkili (prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize edici faktör ve nitrik oksit) vazodilatör sistemlerdeki bozukluk endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.^[19]

Birçok çalışmada, hipertansiyonda oksidatif stresin mikrovasküler düzeyde arttığı gösterilmiştir.^[20,21] Hipertansiyonda, serbest radikallerin yol açtığı nitrik



Şekil 1. Vasküler fonksiyonda oksidatif stres ve nitrik oksit dengesi.^[10]

oksid yıkımı kritik rol oynar.^[19] Yine, NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidaz gibi süperoksit üreten enzimlerin hipertansiflerde yükseldiği gösterilmiştir.^[22,23]

Hipertansif hastalarda kan SOD aktivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir.^[24,25] Süperoksit dismutazın, *in vitro* olarak endotel disfonksiyonunu düzeltebildiği ve SOD mimetiklerin (tempol) deney hayvanlarında kan basıncını düşürebildiği bilinmektedir.^[26,27] Ayrıca, süperoksit anyonlar hipertansiyonla ilişkili kardiyak hipertrofi, inme ve böbrek hasarının gelişmesinde rol oynamaktadır.^[19] Kan basıncı normal olan sıçanlarda, tuz yüklemesinin dirençli damarlarda reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığı ortaya konmuştur.^[28] Ayrıca, hipertansiyonda vazokonstriktör siklooksijenaz ürünlerinin arttığı ve ksantin oksidaz yolundan oluşan O₂⁻ ve OH⁻ radikallerinin bu olayı olumsuz etkilediği gösterilmiştir.^[29] Tüm bunlar, reaktif oksijen türlerinin hipertansiyondaki önemini ortaya koymaktadır.

Kalp yetersizliği

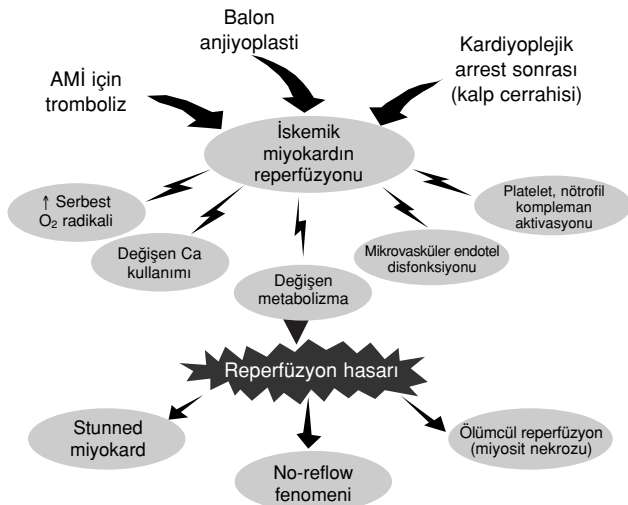
Oksidatif stresin etkilediği en önemli hastalıklardan biri kalp yetersizliğidir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda SOD, CAT, GSH-Px ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir.^[30] İlaç tedavisiyle hemodinamik fonksiyonu düzelen hastalarda antioksidan rezervde artma, oksidatif streste azalma sağlanabilmektedir.^[31]

Son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda olduğu gibi, miyokard infarktüsü geçiren hastalarda da miyokardın infarkt bölgesinde miyositlerin apoptozu söz konusudur.^[1] Ayrıca, *in vitro* çalışma-

lar ve hayvan modellerinde, iskemi/reperfüzyon, miyokard infarktüsü ve kronik basınç yüklenmesi (hipertansiyon) gibi durumların oksidatif stres oluşturarak apoptoz yoluyla miyosit kaybına neden olduğu gösterilmiştir.^[5,6,32] Oksidatif stresin apoptozdaki rolü birçok hücre tipinde ortaya konmuştur. Adriamisin, UV radyasyon ve tümör nekroz faktörü (TNF) serbest radikal oluşturarak apoptozu hızlandırır. Öte yandan, SOD, E vitamini ve troloks gibi antioksidanların apoptozu engellediği gösterilmiştir (Şekil 3).^[1]

Reperfüzyon hasarı

Serbest oksijen radikallerinin rolünün doğrudan gösterildiği kardiyak sorunların başında reperfüzyon hasarı gelmektedir. Reperfüzyon hasarı, tıkanmış koroner arterin açılmasından sonra iskemik olan alana oksijenli kanın gelmesinin yarattığı olaylar zincirini takiben paradoksik olarak miyokard hücre hasarının artmasıdır. Bu olay kalpte geri dönüşebilir (miyokardiyal stunning) olabileceği gibi, geri dönülemez (miyokard infarktüsü) olayların başlangıcı da olabilir. Hasar oluşumunda hücresel mekanizma olarak, koroner endotel hücreleri, dolaşımdaki kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (Şekil 2).^[33,34] Bunu destekleyen birinci bulgu, postiskemik miyokarda serbest oksijen radikallerinin artmış olduğunun gösterilmesidir. Hayvan deneylerinde, serbest oksijen radikal oluşumunun reperfüzyonun başlamasından 10-30 saniye sonra ortaya çıktığı, hakim radikalın endotelden kaynaklanan süperoksit tip olduğu ve bazı lipid radikallerin üç saate kadar oluşmaya devam edebildiği görülmüştür.^[35] Koroner baypas sonrası reper-



Şekil 2. Reperfüzyon hasarının mekanizmaları ve medyatörleri.



Şekil 3. Kalp yetersizliğinin gelişmesinde oksidatif stresin rolü.

füzyonda da serbest oksijen radikali oluşumunda artışın direkt ve indirekt bulguları gösterilmiştir.^[36]

Diğer bir kanıt, dışarıdan serbest oksijen radikali verilmesinin iskemi/reperfüzyon hasarına benzer hasar yaratabilmesidir. Dışarıdan H₂O₂ perfüzyonunun, reperfüzyon hasarının özellikleri olan hücrel K⁺ kaybı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması, intraselüler Ca⁺² artışı, miyosit kasılma gücünün zayıflayıp gevşemenin giderek azalması, metabolik fonksiyonun yavaşlaması ve aritmiler gibi bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir.^[37-39] Öne sürülen mekanizma, serbest oksijen radikallerinin mitokondri, sarkoplazmik retikulumdaki iyon transport proteinleri ve enzimleri inaktive etmesi; lipid peroksidasyonu bu yapıları hasara uğratması ve bunun Ca⁺² homeostazını bozmasıdır.

Son olarak da, hayvan deneylerinde antioksidan enzim/ilaçlarla profilaksinin iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bunu destekleyen çalışmalarda, SOD ve CAT gibi enzimlerin koruyucu olup olmadığı incelenmiştir. Bazı çalışmalarda bu enzimler koruyucu,^[40] bazılarında erken dönemde koruyucu, bazılarında ise faydasız bulunmuş;^[41] ancak, farklılıkların kullanılan yöntem ve enzim dozlarıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Süperoksit dismutazın enzim yarıömrü ve hücre içine girişi, polietilenglikole bağlanarak artırılmışsa da, yine çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu enzim kompleksinin büyük olduğu için endotele girişinin yetersiz olduğu düşünülerek, daha küçük SOD-mimetikler ve başka uzun etkili SOD formları üretilmiş ve koruyucu oldukları gösterilmiştir.^[42] Ayrıca, daha az spesifik antioksidan ilaçların (sülhidrilli aminoasit deriveleri, N-2 merkaptopropionil glisin, N-asetil sistein, dimetiltioüre, desferrok-samin) da yararlı olduğu gözlenmiştir.^[43]

Sonuç

Oksidatif stresin birçok kalp hastalığının oluşum ve ilerlemesi sürecindeki önemi çalışmalarla ortaya konmuştur. Oksidatif stresin bu hastalıkların patofizyolojisindeki önemini bilmesi, hastalığın oluşmadan önce hücrel düzeyde tanınmasına veya antioksidan yaklaşımların klinik uygulamada yer almasına imkan verebilir.

KAYNAKLAR

1. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res* 1998;40:426-32.
2. Aral H, Türkmen S. Oksidatif stres ve hastalıklarla ilişkisi. *Folia* 2002;4:1-5.
3. Burton KP, McCord JM, Ghai G. Myocardial alter-

- ations due to free-radical generation. *Am J Physiol* 1984;246(6 Pt 2):H776-83.
4. Gupta M, Singal PK. Time course of structure, function, and metabolic changes due to an exogenous source of oxygen metabolites in rat heart. *Can J Physiol Pharmacol* 1989;67:1549-59.
5. Benjamin IJ, Schneider MD. Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age. *J Clin Invest* 2005;115:495-9.
6. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-8.
7. Luft FC. Somatic DNA oxidative damage and coronary disease. *J Mol Med* 2005;83:241-3.
8. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983;161:391-401.
9. Hess ML, Krause S, Kontos HA. Mediation of sarcoplasmic reticulum disruption in the ischemic myocardium: proposed mechanism by the interaction of hydrogen ions and oxygen free radicals. *Adv Exp Med Biol* 1983;161:377-89.
10. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79:195-200.
11. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res* 1999;85:753-66.
12. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:160-4.
13. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res* 2000;87:179-83.
14. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91(3A):7A-11A.
15. Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem* 1999;274:4985-94.
16. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000;86:494-501.
17. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91(3A):12A-16A.
18. West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:189-94.
19. Rathaus M, Bernheim J. Oxygen species in the microvascular environment: regulation of vascular

- tone and the development of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:216-21.
20. Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, Schmid-Schonbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Hydroethidine microfluorography*. *Hypertension* 1995;25:1083-9.
 21. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension* 1997;30:1628-33.
 22. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916-23.
 23. Beswick RA, Dorrance AM, Leite R, Webb RC. NADH/NADPH oxidase and enhanced superoxide production in the mineralocorticoid hypertensive rat. *Hypertension* 2001;38:1107-11.
 24. Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:305-9.
 25. Ulker S, McMaster D, McKeown PP, Bayraktutan U. Impaired activities of antioxidant enzymes elicit endothelial dysfunction in spontaneous hypertensive rats despite enhanced vascular nitric oxide generation. *Cardiovasc Res* 2003;59:488-500.
 26. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:10045-8.
 27. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension* 1998;32:59-64.
 28. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H7-H14.
 29. Vanhoutte PM. Endothelium-derived free radicals: for worse and for better. *J Clin Invest* 2001;107:23-5.
 30. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* 1996;148:291-300.
 31. Khaper N, Singal PK. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:856-61.
 32. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J, Singal P. Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993;30:55-67.
 33. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol* 1990;52:561-76.
 34. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science* 1982;218:576-8.
 35. Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA. Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:4046-50.
 36. Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull* 1993;49:545-55.
 37. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990;82:723-38.
 38. Weiss JN, Goldhaber JI, Sen J. Oxygen free radicals in the pathophysiology of myocardial ischemia/reperfusion. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage*. Boston: Brinkhauser; 1993. p. 250-66.
 39. Tarr M, Valenzeno DP. Reactive oxygen-induced modification of cardiac electrophysiology: a comparison of the effects of Rose Bengal and other reactive oxygen generators. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage*. Boston: Brinkhauser; 1993. p. 267-84.
 40. Mehta JL, Nichols WW, Donnelly WH, Lawson DL, Thompson L, ter Riet M, et al. Protection by superoxide dismutase from myocardial dysfunction and attenuation of vasodilator reserve after coronary occlusion and reperfusion in dog. *Circ Res* 1989;65:1283-95.
 41. Engler R, Gilpin E. Can superoxide dismutase alter myocardial infarct size? *Circulation* 1989;79:1137-42.
 42. Kilgore KS, Friedrichs GS, Johnson CR, Schasteen CS, Riley DP, Weiss RH, et al. Protective effects of the SOD-mimetic SC-52608 against ischemia/reperfusion damage in the rabbit isolated heart. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:995-1006.
 43. Keleş İ. Serbest oksijen radikalleri ve kardiyovasküler sistem. *İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü Dergisi* 2002;2:38-43.