

Koroner Kalp Hastalığı Tedavisinde Anti-Oksidanlar Yararlı mı?

ARE THE ANTI-OXIDANTS HELPFUL IN THERAPY OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE?

C. Cumhuri ALHAN*, Mustafa ŞAN**

* Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Doç.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, ADANA

Özet

Koroner kalp hastalıkları, batı dünyasında en çok morbidite ve mortaliteye sebebiyet veren hastalıklardır. Oksidatif stresin ve enflamasyonun aterosklerozun gelişiminde merkezi bir rol oynadığına dair yoğun bulgular vardır. Bu bağlamda, son zamanlarda anti-oksidanların ve bilhassa alfa-tokoferol'ün koroner arter hastalığındaki morbidite ve mortaliteyi düşürüp düşürmediğini araştıran çalışmalar yayınlanmaktadır. Bu derlemede alfa-tokoferol ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişkiyi, bu ilişkinin altında yatan mekanizmaları ve yüksek doz anti-oksidan kullanan koroner kalp hastalarında morbidite ve mortaliteyi inceleyen literatür tartışıldı.

Sonuç olarak, günümüzde koroner kalp hastalığı tedavisinde anti-oksidan kullanımının yararlı olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Alfa-tokoferol, Anti-oksidan, Ateroskleroz, Koroner kalp hastalığı

T Klin Kardiyoloji 2002, 15:203-213

Summary

Coronary heart diseases rank at the top of the diseases causing the highest morbidity and mortality in the western world. There is a convincing evidence that oxidative stress and the resulting inflammation play a central role in the development of atherosclerotic disease. In this regard, many studies published recently investigate whether anti-oxidants, and alpha-tocopherol in particular, reduce the morbidity and mortality as a result of coronary artery disease. In this review study, we will discuss the existing literature investigating the relationship between alpha-tocopherol and coronary artery disease, the mechanisms underlying this relationship and the effect of regular use of high doses of anti-oxidants on the morbidity and mortality in patients with established coronary artery disease.

In conclusion, according to the present findings, the anti-oxidants are not helpful in therapy of patients with coronary heart disease.

Key Words: Alpha-tocopherol, Anti-oxidant, Atherosclerosis, Coronary heart disease

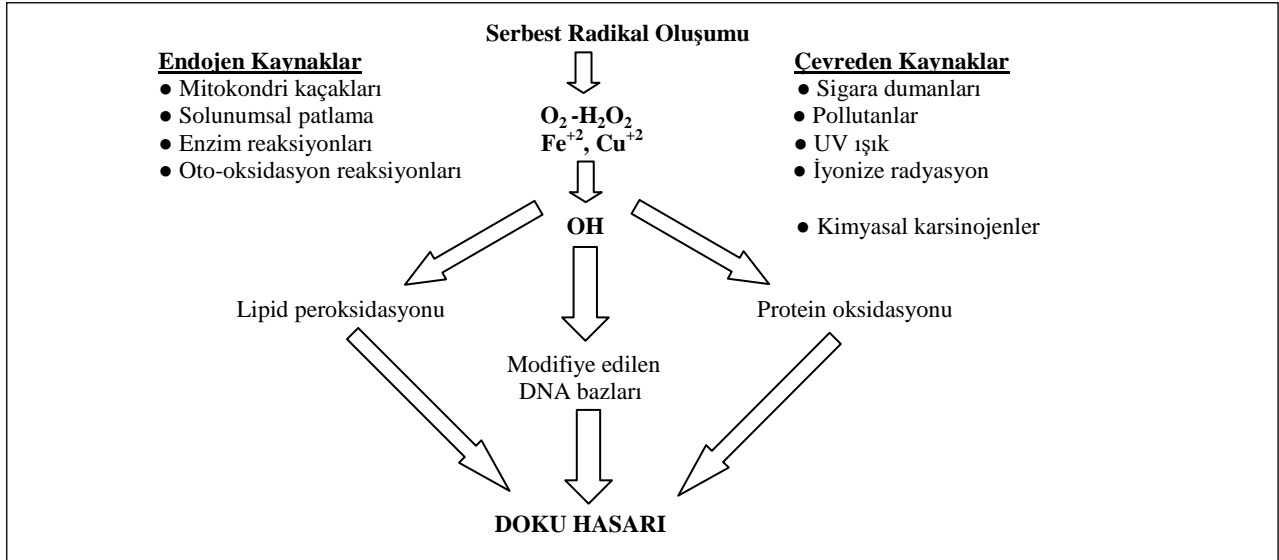
T Klin J Cardiol 2002, 15:203-213

Bir anti-oksidan (AO), okside edilebilen substrata nazaran düşük konsantrasyonlarda bulunduğu zaman o substratın oksidasyonunu anlamlı bir şekilde geciktiren ya da önleyen bir madde olarak tanımlanabilir (1). Anti-oksidanların fizyolojik rolü, kimyasal reaksiyonlar neticesinde ortaya çıkan serbest radikallerin dokuya hasarını önlemektir. Son yıllarda, oksidatif stresin ateroskleroz, kronik böbrek yetersizliği ve diabetes mellitus gibi hastalıkların patogenezinde önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Bu derlemenin amacı, koroner kalp hastalıklarında hangi oksidatif stres mekanizmalarının etkili olduğunu ve AO kullanımının koroner kalp hastalığının patogenezi ve tedavisini

ni olumlu yönde etkileyip etkilemediğini araştıran yayınları tartışmaktır.

Serbest Radikaller ve Kimyasal Reaksiyonları

Serbest radikaller kendi başlarına varolabilen ve dış yörüngesinde eşlenmemiş bir elektron bulunan moleküllerdir (2). Radikallerin çoğunluğu yüksek seviyede reaktiftirler ve başka moleküllerden bir elektron alarak ya da bir elektron vererek, yani redüktan veya oksidan olarak etkinlik gösterirler. Çoğu hastalıklarda en önemli rol oynayan serbest radikaller oksijen radikalleri olup, bunların içinde de en önemlileri süperoksit ve hidroksil



Şekil 1. Vücutta serbest radikallerin ana kaynakları ve serbest radikal hasarının sonuçları.

radikalleridir. Süperoksit radikali (O_2^-), oksijene tek bir elektron eklenmesiyle oluşur. Süperoksitin in vivo oluşmasına yol açan mekanizmaların başında mitokondriumun iç membranında oksijenin suya redüksiyonunu sağlayan elektron-transport zinciri gelir. Aynı zamanda adrenalin, flavin nükleotidleri, tiyol bileşimleri ve glikoz gibi moleküller, oksijenli bir ortamda okside olarak süperoksit oluştururlar. Bu reaksiyonlar demir ve bakır gibi metaller tarafından önemli derecede hızlandırılır. Damar endotelinde de, nitrik oksidi nötralize etmek için devamlı bir süperoksit oluşumu vardır (3,4). Makrofajların fagositozu esnasında ve bazı diğer hücrelerin üremesinde ve farklılaşmasının regüle edilmesi esnasında da süperoksit radikali üretilir. Süperoksit oluşturan her biyolojik sistem aynı zamanda kendiliğinden dismütasyon reaksiyonuyla hidrojen peroksitte üretir. Hidrojen peroksit gerçek anlamda bir serbest radikal olmamakla birlikte, serbest hücre zarlarından geçebilme özelliğine sahiptir. Sonuçta hidrojen peroksit yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikaline çözülmeden önce hücreler arasında veya hücre organelleri içinde diffüzyonla önemli mesafeler katedebilir ve buralarda serbest radikal zararına yol açabilir.

Hidroksil radikali (OH^-), serbest radikalle uyarılan doku hasarında son mediatördür. Serbest

oksijen radikalleri, sonuçta hidroksil radikaline dönüşerek etkilerini gösterirler. Hidroksil radikali son derece reaktif olup canlı hücrelerde bulunan şeker, amino asit, lipid ve nükleotitler gibi çeşitli moleküllerle reaksiyona girebilir. Serbest radikallerin doku hasarına yol açan mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Serbest radikaller endojen reaksiyonlarla oluştuğu gibi eksojen çevre faktörleri etkisiyle de oluşabilirler. Ultraviyole ışık deride reaktif oksijen molekülleri oluşturur. Ozon ve nitrojen dioksit gibi eksojen maddelerde bronkoalveoler sıvıda radikal oluşumuna ve antioksidanların tüketilmesine sebep olurlar. Sigara dumanında diğer toksinlerle birlikte milimollarca serbest radikal bulunur. Paragat, parasetamol, bleomisin ve antrasiklinler gibi ksenobiotik maddeler de serbest radikal oluşumu ile doku hasarına yol açarlar.

Anti-oksidan savunma sistemleri

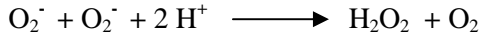
Serbest radikallerin fark göstermeksizin her türlü hücre elemanına zarar verebilme özelliğine karşın, hem endojen hem eksojen olarak geniş bir anti-oksidan savunma sistemi de bulunur. Bunlar üç ana grupta incelenebilir: Anti-oksidan enzimler, zincir kırıcı anti-oksidanlar, geçiş metali (özellikle Fe^{+2} , Cu^{+2}) bağlayan proteinler .

Anti-oksidadan enzimler

Katalaz: Çoğunlukla hücrelerin peroksisomlarında bulunur. En geniş aktivitesi karaciğer ve eritrositler olmakla birlikte hemen hemen tüm dokularda rastlanır.

Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz: Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksidin nötrale edilmesinde glutasyonu okside eden reaksiyonu katalize eder ve lipid peroksidasyonu ile oluşan doku hasarının tamirinde rol oynar. Glutasyon peroksidaz, hemen hemen her dokuda buldukları gibi en yüksek konsantrasyonları karaciğer hücrelerindedir.

Süperoksit dismutaz (SOD) : Süperoksitin hidrojen peroksitine dismutasyonunu katalize eder:



SOD, heparin injeksiyonundan sonra vasküler endotelin yüzeyinden dolaşıma salınır (5). Hücre dışı SOD'ın vasküler tonusun regüle edilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir, zira endotelden türeyen gevşetici faktör (EDRF: Endothelial Derived Relaxing Factor) – nitrik oksit ya da onun bir türevi – plazmada bir süperoksit tarafından nötrale edilmektedir (6).

Zincir kırıcı anti-oksidadanlar

Bir serbest radikal diğer bir molekülle reaksiyona girdiğinde sekonder radikaller oluşabilir. Bu radikaller de diğer hedef moleküllerle reaksiyona girip daha fazla radikal oluşumuna yol açabilir. Böyle bir zincir reaksiyonunun klasik örneği lipid peroksidasyonudur. Bu reaksiyon, oluşan radikaller birleşip stabil bir ürün oluşturana dek, ya da bir zincir kırıcı AO tarafından nötrale edilene dek hızlanarak devam eder. Zincir kırıcı AO'lar, bir radikalden bir elektron alabilen veya ona bir elektron verip stabil yan ürünlerin oluşmasına yol açan küçük moleküllerdir. Bu AO aköz faz ve lipid faz AO olarak iki gruba ayrılır.

Aköz fazında zincir kırıcı anti-oksidadanlar

Bu AO aköz kompartmandaki radikalleri direk olarak yok ederler. Kalitatif olarak en önemli temsilcisi C vitamini (askorbat). Askorbatın süperaktif hidrojen peroksiti, hidroksil radikalini,

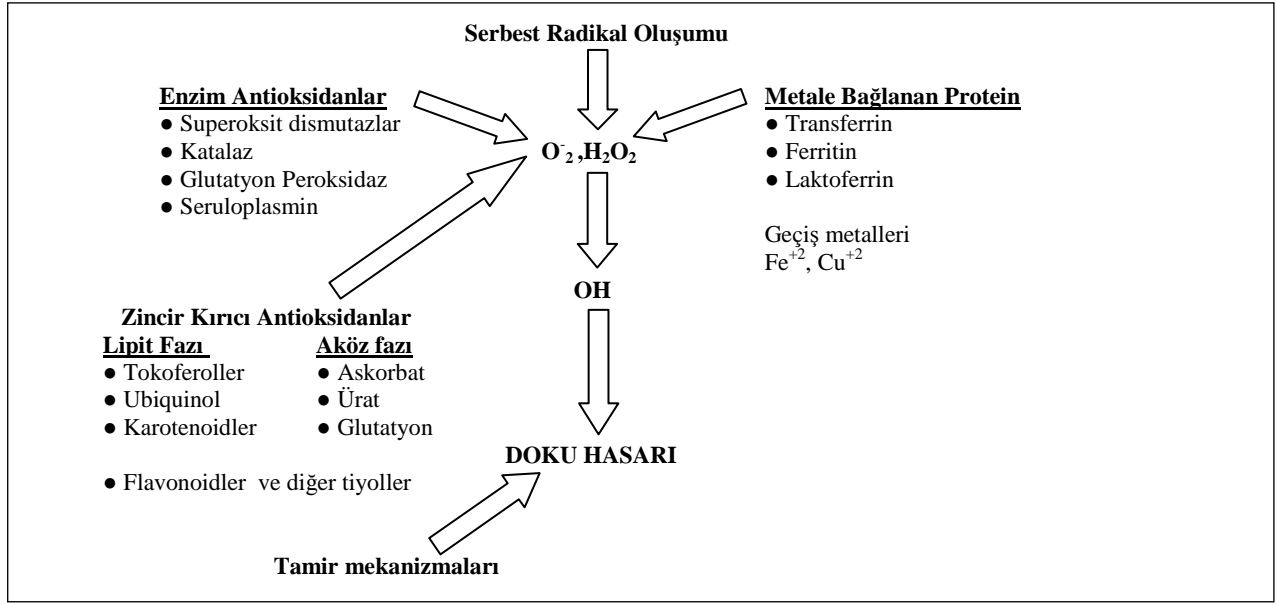
hipoklor asitini, aköz peroksil radikallerini ve serbest oksijeni yok ettiği gözlenmiştir.

Askorbattan başka plazmada yüksek konsantrasyonda bulunan diğer anti-oksidadanlar arasında ürik asit (radikalleri yok edip allantoina dönüştürür), urat (örneğin ozona karşı çok etkili), bilirubinle bağlı albumin (özellikle diğer anti-oksidadanları yetersiz olan yenidoğanda önemli bir koruma görevi olduğu düşünülmektedir) ve proteinle bağlı tiyol grupları bulunmaktadır. Albumin kendi başına da AO özellik göstermektedir. 17 disulfid köprüsü olup, bir de sistein kalıntısı vardır. Bu sistein kalıntısı sayesinde albumin peroksil radikalleriyle reaksiyona girip onları nötrale eder. Albuminin serbest yağ asitlerini kanda taşıdığı göz önünde bulundurulursa, albuminin bu özelliğinin önemi daha iyi anlaşılır. Albumin, aynı zamanda bakır iyonlarına bağlanıp, bakıra bağımlı lipid peroksidasyonunu ve hidroksil radikal oluşumunu engeller. Albumin, fagositozla oluşan hipokloröz asitin yok edilmesinde de önemli rol oynar.

Lipid fazında zincir kırıcı anti-oksidadanlar

Bu AO membranlarda ve lipoprotein partiküllerindeki serbest radikalleri yok ettiğinden lipid peroksidasyonunun engellenmesinde önemli bir rol oynar. Bunların içinde en önemlisi E vitamini. E vitamini doğal olarak sekiz değişik cinsi bulunur. Tokoferoller (alfa, beta, gamma ve delta) bir kromazol halkasına ve bir de fitil kuyruğuna sahiptir. Tokotriyonlar (alfa, beta, gamma ve delta) yapı olarak benzer olup, kuyrukları doymamıştır. Bu bileşimlerin hepsi yağda eriyebilir olup, AO özelliğine sahiptir. Peroksil radikalleriyle çoklu-doymamış yağ asitlerinden daha hızlı olarak reaksiyona girerler ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu kırarlar. E vitamini aynı zamanda membranların stabilize edilmesinde de bir rol oynar. E vitamini eksikliği nadir olmakla birlikte hemolize yol açabilir ve abetalipoproteinemide ortaya çıkan perifer nöropatiye katkıda bulunabilir (7).

Alfa-tokoferol, tokoferoller içinde en güçlü anti-oksidadan olup, aynı zamanda insanda en çok rastlanan E vitamini bileşimidir. Karotenoidler de yağda eriyebilir bir AO grubudur. İsoprenoid



Şekil 2. Serbest radikal saldırısına karşı anti-oksidan savunma sistemleri.

karbon iskelete sahiptirler. En önemlileri beta-karotendir. Özellikle tek oksijeni yok etmekte etkin olmakla birlikte, düşük oksijen basınçlarında alfa-tokoferol etkinliğinde, peroksil radikalleri temizlerler. Çoğu biyolojik dokuda bu koşulların olduğu düşünülürse, karotenoidlerin in vivo olarak lipid peroksidasyonunu engellemede önemli bir rol oynayabileceği düşünülebilir. Karotenoidlerin diğer önemli bir rolü de bazılarının A vitamininin prekürsörü olmasıdır (retinol). A vitamini de AO özellik gösterir fakat bu özelliği oksijen konsantrasyonuna bağımlı değildir.

Flavonoidler de bir çok meyve, sebze, çay ve şarap gibi içkilerde bulunan büyük bir polifenolik AO grubudur. 4000'den fazla flavonoid bulunmuştur ve kimyasal yapılarına dayanarak çeşitli gruplara bölünürler (flavonoller, katekinler, flavonlar ve izoflavonlar). Epidemiyolojik çalışmalar flavonoid tüketimiyle koroner kalp hastalıklarının insidansı arasında ters bir ilişki görüldüğünden bahsetmektedir (8). Bununla birlikte flavonoidlerin absorpsiyonu ve metabolizmaları hakkında henüz geniş bir bilgi bulunmamaktadır. Çeşitli veriler çoğu flavonoidlerin bioyararlanımının zayıf olduğunu ve plazma değerlerinin çok düşük olduğunu göstermektedir (9). Ubiquinol-10, koenzim Q10 nun redükte olmuş şekli olup son derece etkin bir

zincir kırıcı anti-oksidadır. Alfa-tokoferoldan daha düşük konsantrasyonlarda olmakla birlikte, lipid peroksil radikallerini hem alfa-tokoferoldan hem de karotenoidlerden daha yüksek bir etkinlikte yok etmektedir. Aynı zamanda tokoferol radikalinden membrana bağlı alfa-tokoferol rejenere edebilir (10). Bu etki, LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyebilir. Ubiquinol-10'un plazmada azalması, lipid peroksidasyonunun artışının göstergesi olabilir (11).

Serbest radikal saldırısına karşı anti-oksidan savunma sistemleri Şekil 2'de özetlenmiştir. Bu şekilde görüldüğü gibi ferritin, transferrin, laktoferrin ve seruloplazmin gibi proteinler demir ve bakır bağlayarak, bu metallerin hidroksil radikali oluşturmasını engelleyerek AO savunma sisteminin önemli bir üyesini oluşturmaktadırlar. Ayrıca zincir kırıcı AO işlevleri yukarıda ayrı ayrı belirtilmiş olmakla birlikte in vivo koşullarda bu AO arasında karmaşık bir ilişki olabileceği düşünülmelidir. Bu yüzden hangi AO en önemli olduğu sorusu anlamsızdır; bu sorunun cevabı belli bir anda belli bir mikro-ortamda oksidan hasarı meydana gelirken bulunan koşullara bağlıdır. Zincir kırıcı AO önemli ikinci bir özelliği de onların pro-oksidan olarak etkinlik gösterebilmesidir. Bazı durumlarda, bir anti-oksidanın bulunması

paradoksal olarak artan bir oksidatif hasara yol açabilir. Örneğin, C vitamini alımının özellikle demirle birlikte oksidatif hasarı artırdığı gözlenmiştir (12). Aynı şekilde tokoferolün in vitro olarak askorbat gibi aköz fazında bir AO mevcut olmadığı zaman LDL oksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (13). In vivo olarak anti-oksidanların pre-oksidan etkileri aşikar olmamakla birlikte, böyle bir olasılığı klinik araştırmalar yaparken gözönünde bulundurmak gerekir.

Oksidatif hasarın sonuçları

Serbest radikal üretimi ve anti-oksidan savunma arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stresin lipidler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere geniş kapsamlı bir moleküler hasara yol açtığı bilinmektedir. Lipoprotein partikülleri ve membranlar karakteristik olarak lipid peroksidasyonuna maruz kalıp, kısa zincirli aldehitler ve çeşitli hidroksitler ve hidro-peroksitler gibi ürünler oluşturmaktadır (14). Bu ürünlerin çoğu lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak ölçülebilir (15). Protein ve nükleik asitlere oksidatif stresin verdiği hasar da amino asitlerin veya nükleotidlerin modifikasyonuna yol açmakta ve hücre disfonksiyonuna sebebiyet verebilmektedir. Oksidatif stresin ateroskleroz, enflamasyon (16), bazı kanserler (17) ve yaşlanma (18) gibi olgularda patogenetik rol oynadığı öne sürülmüştür. Bu kanının oluşmasında temel olarak vücut sıvılarında artan miktarlarda serbest radikal hasarının yan ürünlerinin ve bilhassa lipid peroksidasyon göstergelerinin bulunması rol oynamıştır. Fakat, lipid peroksidasyonunun 'herhangi bir sebepten dolayı' hücre ölümünde kaçınılmaz olarak oluştuğu da unutulmamalıdır. Çoğu olgularda peroksidasyon sekonder bir fenomen olup direk olarak oksidatif stresin o hastalığın patogenezinde önemli olduğunu göstermez.

Ateroskleroz ve oksidatif stres

Ateroskleroz oksidatif stresin, hastalığın oluşmasında önemli bir rolü olduğunu yoğun bulgularla ortaya koyan patogenetik proseslerin en önemli örneklerinden biridir. Hiperkolesteroleminin ateroskleroz için major risk faktörü olduğu bilinmektedir. Aterogenez araştırmalarında önemli

gelişmelerden biri aterosklerotik plak oluşumunda düşük dansiteli lipoprotein (LDL:Low Density Lipoprotein) oksidatif modifikasyonunun önemli bir adım oluşturduğunu anlamak olmuştur (19). Erken aterosklerotik lezyonlarda monositlerden köpük hücrelerinin oluşması doğal LDL'den değil, okside-LDL'den meydana gelir. LDL'nin in vivo oksidasyonu kanıtlanmıştır. Bu proses serbest radikaller ve bazı enzimler sayesinde başlatılır ve hızlandırılır. LDL oksidasyonunun arter duvarındaki mikro-ortamda, anti-oksidanlar tükendiği zaman meydana geldiği düşünülmektedir (20). Damar duvarındaki bütün hücreler - endotel ve düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler - LDL'yi modifiye edebilirler (21). Okside-LDL'nin makrofajlar tarafından hızla fagosite edilmesine ek olarak aterogenezi destekleyen başka özellikleri de bulunur. LDL'nin okside formları dolaşımdaki makrofajlar ve düz kas hücreleri için kemotaktik etki gösterir ve monositlerin endotele yapışmasında ve subendotelial boşluğa girmesine olanak tanır (22). Aynı zamanda okside-LDL arteryel endotel hücreleri için sitotoksik olup nitrik oksit salınımını ve buna bağımlı endotel kaynaklı vazodilatasyonu inhibe eder (23). Dolayısıyla okside-LDL'nin vazomotor cevapları değiştirmede ve hatta hastalıklı damarlarda vazospazma katkıda bulunduğu söylenebilir. Nitekim kararsız angina, karotis aterosklerozu ve akut miyokard infarktüsü (Mİ) hastalarında normal şahıslara nazaran daha yüksek miktarda plazma immünoaktif-okside-LDL konsantrasyonuna rastlanmıştır (24). Ayrıca okside-LDL immünojen olup insan serumunda okside-LDL'nin çeşitli epitoplara karşı otoantikorlara rastlanmış (25) ve aterosklerotik lezyonlarda epitoplara spesifik olan immünooglobulin (IgG) bulunmuştur (26). Okside-LDL, arter duvarı hücrelerinde kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörü oluşumunu indükleyerek plağın gelişmesinde rol oynamaktadır (27). Örneğin monositler ve makrofajlar interlökin (IL)-1 beta ve tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi bazı proenflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgırlar. Bu sitokinler aterosklerotik lezyonda bulunmuştur. Sitokinlerin, monosit-endotel adezyonunu arttırdığı bilinmektedir. IL-1 betanın, pro-koagulan aktiviteyi uyardığı, makrofajlarda kolesterol

esterifikasyonu yaptığı ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü aracılığıyla düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (28). TNF-alfa ise, makrofajların ve düz kas hücrelerinin apoptozuna neden olur. Makrofajlar aynı zamanda doku faktörü salgılar. Bu faktör kan koagülasyon kaskadını başlatır.

Hem IL-1beta hem de TNF-alfa, adezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi) ekspresyonunu uyarır. Bu enflamasyon sonucu, büyüme ve kemotaktik faktörlere cevap olarak, fibröz plağın oluşumunda çok önemli olan düz kas hücre migrasyonu ve daha sonra da proliferasyonu oluşur. Böylelikle oluşan plak fissürünü öncelikle trombositlerin adezyonu ve agregasyonu takip eder ve sonuçta miyokard infarktüsüne sebep olabilen trombüs oluşur (29).

Alfa-tokoferolün moleküler ve hücrel etkileri

Alfa-tokoferol bir zincir kırıcı AO olup, lipide eriyen anti-oksidadanlar arasında en yaygın ve etkin olanıdır. Bu özelliğinden başka alfa-tokoferolün hücreler üzerinde önemli anti-aterojenik etkileri vardır:

- Alfa-tokoferol ve endotel hücreleri: In vitro deneyleri kapsayan birkaç çalışmada alfa-tokoferollü bir ortamda monositlerin endotel hücrelerine daha az yapıştığı gösterildi (30). Kolesterolle beslenen hayvanlarla yapılan çalışmalarda da alfa-tokoferol eklenmesinin endotel bağımlı vazorelaksasyonu devam ettirdiği gözlemlendi (31).

- Alfa-tokoferol ve trombositler: Alfa-tokoferol trombosit adezyonunu ve agregasyonunu etkiler. In vitro çalışmalarda alfa-tokoferolün platelet agregasyonunu ve adezyonunu azalttığı gözlemlendi (32). In vivo çalışmalarda da 400 İU/gün dozunda verilen E vitamini alan geçici iskemik ataklı hastalarda trombosit adezyonunun azaldığı (33) ve kısa süreli (8 hafta) 300 İU/gün dozunda alfa-tokoferol tedavisinin de trombosit agregasyonunu azalttığı gösterildi (34).

- Alfa-tokoferol ve monositler/makrofajlar: In vitro bir çalışmada alfa-tokoferolün makrofaj bağımlı lipid oksidasyonunu engellediği gösterildi (35).

- Alfa-tokoferol ve düz kas hücreleri: Alfa-tokoferolün in vivo olarak trombosit bağımlı büyüme faktörü ile uyarılan farelerde düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önlediği gösterildi (36). Aynı zamanda bu etkinin alfa-tokoferolün AO etkisine dayanmadığı gözlemlendi. Alfa-tokoferolün anjiyoplasti yapılan tavşan modelinde restenoz insidansını azalttığı gözlemlendi (37). PTCA (perkütan transluminal koroner anjiyoplasti) olan ve daha sonra 4 ay boyunca 1200 İU/gün alfa-tokoferol verilen hastalarda da koroner arter restenoz insidansının azaldığı gözlemlendi (38).

Anti-oksidadanlar ve koroner kalp hastalığı (KKH)

AO besinlerin KKH riskini azaltabilme özelliği olduğuna dair çeşitli bulgular vardır. İlk olarak, hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda anti-oksidadan kullanımının aterosklerozun gelişme riskini azalttığı görülmüştür (39). İkinci olarak, sağlıklı kişilerde veya koroner kalp hastalarında (KKH) yapılan çalışmalarda AO kullanımının serbest radikal seviyelerini düşürdüğü ve LDL'yi oksidasyona karşı koruduğu gözlemlenmiştir (40). E vitamininin en etkin AO olduğu görülmüştür. Beta-karoten ve C vitamini ise sadece birkaç çalışmada oksidasyonun başlama zamanını geciktirmiştir. Üçüncü bulgu da, geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda, yetersiz alınan AO, diğer risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra KKH riskini artırmıştır (41). Epidemiyolojik veriler bilhassa E vitamini konusunda güçlü görünmektedir. 1991'de Güney Avrupa toplumunda yapılan MONICA çalışmasında alfa-tokoferol konsantrasyonu ile KKH mortalitesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görüldü ($p < 0.002$) (42). Amerika'da iki büyük takip çalışması da AO alımıyla KKH riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. 39910 erkek sağlık personelinin içeren birinci çalışmada iki yıldan daha fazla bir süre boyunca, günde en az 100 İU/gün E vitamini alanlarda, almayanlara göre KKH relatif riskinin yaş, koroner kalp hastalığı risk faktörleri, C vitamini ve beta-karoten alımı gibi etkenler için düzeltmeler yapıldıktan sonra % 37 azaldığı görüldü (43). 87245 bayan hemşireyi içeren ikinci çalışmada ise KKH riskinin % 41 azaldığı görüldü

(44). Aynı şekilde yaş, sigara kullanımı, obezite, egzersiz, yüksek kan basıncı, kolesterol, postmenopozal östrojen tedavisi, aspirin, C vitamini ve beta-karoten için gerekli düzeltmeler yapıldığında bu olumlu etkinin değişmediği görülmüştür. Yüksek miktarda E vitamini içeren besin alımının ise KKH riskini anlamlı bir şekilde düşürmediği görülmüştür. Ancak, en yüksek miktarda E vitamini içeren besin alanların bile, plazma E vitamini düzeylerinin E vitamini takviyesi alanlara nazaran çok düşük olduğu saptanmıştır.

Suda eriyebilir C vitamininin KKH ile ilişkisine ait deliller ise E vitaminine nazaran çok daha zayıftır. Erkek sağlık personelinin içeren takip çalışmasında ilave C vitamini alınması, KKH riskini azaltmamış, hemşireleri içeren çalışmada ise böyle bir etki bulunmakla birlikte, bu etki multivitamin kullanımı için düzeltme yapıldığında kaybolmuştur. C vitamini alımı ile kardiyovasküler mortalite arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren ve 11348 hastayı içeren sadece tek bir prospektif çalışma bulunmaktadır (45). Ancak bu etki de aynı şekilde bu çalışmada kullanılan multivitamin preparatlarındaki C vitamini dışındaki diğer antioksidanlardan kaynaklanabilir.

Diyetteki yüksek beta-karoten miktarının da azalmış KKH riski ile bağlantılı olduğuna dair işaretler bulunmaktadır. Fakat bu yöndeki deliller E vitaminine göre daha zayıftır. Hemşirelerin prospektif sağlığını inceleyen Amerikan çalışmasında diyetle A vitamini ve beta-karoten alımının, KKH insidansı ile hafif bir ilişkisi olduğu görüldü. Gaziano ve Hennekers beta-karoten alımının en yüksek olduğu kişilerde, en alçak olanlara nazaran KKH riskinde %22'lik bir düşüşe sebebiyet verdiğini hesapladı (46). Sonuçta, deneysel ve epidemiyolojik çalışmaların oksidatif stresle ateroskleroz arasında bir ilişki olabileceği hipotezini desteklediği görülmektedir. Bu hipotezin en önemli pratik sonucu, artırılmış AO alımının insanlarda aterosklerozun klinik sonuçlarını önleyip önlemediğinin saptanmasıdır. Bu hususta birkaç randomize çalışma yapılmış olup, bazı çalışmalar devam etmektedir. Erken sonuçların ümit verici olmadığı görülmektedir.

Finlandiya'da yapılan Alfa-Tokoferol Beta-Karoten kanser önleme çalışması (ATBC), ağır sigara tiryakisi 29133 erkeği kapsıyordu ve 5-8 yıl arasında E vitamini (50 mg/gün) veya beta-karoten (20 mg/gün) tedavisinin KKH morbidite ve mortalitesini azaltmadığını ortaya koydu (47). E vitamini alanlarda KKH ölüm oranında azalma görülmedi, ancak beyin kanamasından ölüm oranı %50 arttı. Beta-karoten alanlarda ise KKH ölüm oranında %11 artış gözlemlendi. Daha önce Mİ'ü geçirmiş bir alt grup incelendiğinde ne alfa-tokoferol alanlarda ne de beta-karoten alanlarda önemli koroner olayların oranı azalmadı. Bu alt çalışmanın son noktası randomizasyondan sonra ortaya çıkan önemli koroner olaydı. E vitamini kullananlarda ölümle sonuçlanmayan Mİ'ü riski % 38 azaldı. Beta-karotenin ise ölümle sonuçlanan Mİ'ü riskini % 75 arttırdığı görüldü (48).

Bunun tersine bulgu, Çin'de yapılan ve 29584 hastayı içeren bir kanser koruma çalışmasında kötü beslenen Linxian sakinleri 5-25 yıl boyunca kombine olarak 15mg/gün beta-karoten ve 30 mg/gün E vitamini ve 50 mg/gün selenyum almak için randomize edildiler. Bu çalışmanın sonucunda total mortalitede %9, mide kanserinde %21 ve serebrovasküler mortalitede ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan %10'luk bir azalma görüldü (49). Ancak bu sonuçlar değerlendirilirken, iyi beslenen toplumlar için bir referans olarak kabul edilmemelidir. Amerika'da 22.000 erkek doktorun 12 yıl takibini içeren bir çalışmada doktorlara gün aşırı 50 mg beta-karoten veya plasebo verildi. Bu çalışmada iyi beslenen toplumlarda böyle bir takviyenin herhangi bir faydası olup olmayacağı ciddi bir şekilde sorgulandı. Bireysel sonuçlara anlamlı bir etkisi olmadığı veya ölümle sonuçlanmayan Mİ, ölümle sonuçlanmayan inme ve kardiyovasküler ölümün kombine son noktasına da anlamlı bir etki göstermediği saptandı (50).

Greenberg ve arkadaşları 50 mg/gün beta-karoten takviyesinin 1720 erkek ve bayan hastaya etkisini araştırdı. Bu çalışmanın ortalama süresi 4.3 yıl, takip çalışmasının ortalama süresi ise 8.2 yıldır (51). Çalışmanın başında plazma beta-karoten değerleri en yüksek olanların, en alçak oranlara nisbeten daha az 'herhangi bir sebepten dolayı

ölüm' riskine sahip oldukları görüldü. Ancak takviye tedavinin ne 'herhangi bir sebepten dolayı' mortaliteye, ne de kardiyovasküler mortaliteye bir etkisi olmadığı gözlemlendi. Bu bulgular, beta-karoten takviyesinin iyi beslenen ve KKH riski az veya orta derecede olan şahıslarda, KKH mortalitesini azaltmadığını göstermektedir.

Hodis ve arkadaşları (52) günde 100 İÜ E vitamini alan erkeklerde yapılan randomize, plasebo kontrollü Kolesterol Düşüren Ateroskleroz çalışmasını (CLAS) retrospektif olarak değerlendirdiklerinde koroner arter lezyonlarının ilerlemesinde anjiyografik olarak azalma görüldüğünü, fakat C vitamini alımının hiçbir klinik fayda vermediğini buldular (53).

100 hastayı içeren plasebo kontrollü bir çalışmada (54) günde 805 mg alfa tokoferol kullanıldığında restenoz oranının azaldığı gözlemlendi ($p<0.06$).

Cambridge Kalp Anti-Oksidan Çalışmasında (CHAOS), anjiyografik olarak KKH kanıtlanan 2002 hastaya 268 mg /gün veya 537 mg/gün alfa-tokoferol verildi (55). Ortalama tedavi süresi 1.4 yıl idi. Bu kısa süreli tedavinin plasebo ile karşılaştırıldığında non-fatal Mİ riskini %77 azalttığı, ancak alfa-tokoferol grubunda kardiyovasküler mortalitede anlamlı olmasa da bir artış olduğu gözlemlendi.

Diğer bir çalışma, 11324 Mİ öykülü İtalyan hastayı içeren GISSI-P çalışmasıdır. 3.5 yıl boyunca hastalar randomize olarak ya n-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA, günde 1g), ya E vitamini (günde 300mg), ya her ikisi, ya da hiçbirini aldılar.

E vitamini alanlarda ölüm, non-fatal Mİ ve inme gibi primer son nokta riskinin %11 azaldığı, ancak bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (56). Aynı şekilde, KKH'dan ölüm ve non-fatal Mİ için relatif riskin anlamlı olmamakla birlikte %13 ve inme için %5 azaldığı görüldü (55).

HOPE çalışmasında (56) ise kardiyovasküler komplikasyonlar için yüksek riski olan (KKH veya diyabet artı başka bir risk faktörüne sahip) 9541 Kanadalı hasta ortalama 4.5 yıl boyunca randomize olarak ya günde 268 mg E vitamini ya da plasebo veya ACE inhibitörü ya da plasebo aldı. E vitamini ilavesinin KKH, ölüm, Mİ veya inme gibi primer kardiyovasküler sonuçlara etkisi görülmedi. Sekonder kardiyovasküler sonuçlarda veya herhangi bir sebepten dolayı ölüm insidansında da anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç olarak, E vitamininin primer koruma rolünü inceleyen çalışma olan ATBC'de ve sekonder koruma rolünü inceleyen üç büyük çalışmanın ikisinde E vitamininin yararı kanıtlanmadı (Tablo 1). CHAOS daha pozitif bir sonuca ulaşmakla birlikte, çalışma süresinin kısa olması ve mortalitenin yüksek çıkması bu çalışmanın ikna etme gücünü azaltmaktadır.

Sonuç

Oksidatif stresin hücre ve doku hasarında önemli bir rol oynadığı, buna karşılık AO koruyucu sistemlerin bu hasara karşı anahtar bir rol oynadığına dair çok bulgu bulunmaktadır. Bu mekanizmaların aterosklerozun meydana gelişinde ve ilerleyişinde rol oynadığı da aynı şekilde ortaya ko-

Tablo 1. E vitamininin koroner kalp hastalığında primer ve sekonder korumada rolünü inceleyen büyük çalışmalar

Çalışma	Hastalar	Hasta Sayısı	Takip Süresi (yıl)	Günlük Doz	Kaynak	Etkisi
CHAOS	Koroner aterosklerozlu hastalar	2002	1.4	400 veya 800 İÜ	Doğal	Faydalı
GISSI-P	Mİ'ü geçirip hayatta kalan hastalar	11324	3.5	300 mg	Sentetik	Yok
HOPE	Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalar	9541	4.5	400 IU	Doğal	Yok
ATBC	Erkek sigara tiryakileri	29133	6.1	50 mg	Sentetik	Yok

Mİ: Miyokard infarktüsü

nulmuştur. Ancak KKH'da tedaviye AO ilavesiyle yapılan araştırmalar bugüne kadar başarılı görünmemektedir. Bu tedavi çalışmaları, dizaynı, AO dozları, bazal kan AO değerleri ve diyetle AO alımı, aterosklerozun niteliği ve yaygınlığı, yaşam tarzı ve alışkanlıklar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. En önemlisi günümüze kadar yapılan çalışmalarda tedavi süresi kısa olup uzun dönemde anti-oksidanların koruyucu etkisini göstermeye yeterli değildir.

Sonuç olarak KKH'da anti-oksidanları tedavi amacıyla kullanmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu konuda daha fazla araştırmaya ve uzun süreli klinik bulgulara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Halliwell B, Gutteridge JC. The definition and measurements of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med* 1995; 18:125-6.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease:an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186:1-85.
- Barbacanne MA, Margeat E, Arnal JF et al. Superoxide release by confluent endothelial cells, an electron spin resonance (ESR) study. *J Chim Phys Chim Biol* 1999; 96: 85-92.
- Tsao PS, Heidary S, A Wang A et al. Protein kinase C-epsilon mediates glucose-induced superoxide production and MCP-1 expression in cells. *FASEB J* 1998; 12: 512.
- Karlsson K, Sandstrom J, Edlund A et al. Pharmacokinetics of extracellular superoxide dismutase in the vascular system. *Free Rad Biol Med* 1993; 14: 185-90.
- McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function hypertension – the role of superoxide anion. *Hypertension* 1999; 34: 539-45.
- Sokol RRJ. Vitamin E deficiency and neurologic disease. *Annu Rev Nutr* 1988; 8:351-73.
- Hertog MGL, Kromhout D, Aravanis C et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the 7 countries study. *Arch Intern Med* 1995; 155:381-6.
- Hoffman PCH, Vries JHM, Leeuwen SD et al. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1276-82.
- Lass A, Sahal RS. Electron transport-linked ubiquinone-dependent recycling of alpha-tocopherol inhibits autooxidation of mitochondrial membranes. *Arch Biochem Biophys* 1998; 352:229-36.
- Thomas SR, Neuzil J, Stocker R. Cosupplementation with coenzyme Q prevents the pro-oxidant effects of alpha-tocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16:687-96.
- Suh J, Frei BZ. Anti-and pro-oxidant effects of ascorbate on iron-mediated oxidative damage to bovine serum albumin. *Free Radic Biol Med* 1997; 27(suppl): 305.
- Neuzil J, Thomas SR, Stocker R. Requirement for, promotion, or inhibition by alpha-tocopherol of radical-induced initiation of plasma lipoprotein lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1997; 22:57-71.
- De Zwart LL, Meerman JN, Commandeur JM et al. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med* 1999; 26:202-26.
- Liu T, Stern A, Roberts LJ et al. The isoprostanes: novel prostaglandin-like products of the radical-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *J Biomed Sci* 1999; 6:226-35.
- Rosenfeld ME. Inflammation, lipids, and free radicals: Lessons learned from the atherogenic process. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:249-61.
- Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 9:1194-210.
- Ashok BD, Ali R. The aging paradox; free radical theory of aging. *Exp Gerontol* 1999; 34:293-303.
- Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 811:88-99.
- Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8:268-74.
- Folcik VA, Nivar-Aristy RA, Krajewski LP et al. Lipoxygenase contributes to the oxidation of lipids in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1995; 96:504-10.
- Navab M, Imes S, Hama S et al. Monocyte transmigration induced by modifications of LDL in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein I synthesis and is abolished by HDL. *J Clin Invest* 1991; 88:2039-46.
- Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cell culture. *Atherosclerosis* 1979; 32:213.
- Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-7.
- Bergmark C, Wu R, De Faire U et al. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased

- levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 441-5.
26. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-50.
 27. Kita T, Kume N, Ishii K et al. Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45:123-6.
 28. Huang YH, Schafer-Elinder L, Wu R et al. Lysophosphatidylcholine (LPC) induces proinflammatory cytokines by a platelet-activating factor (PAF) receptor-dependent mechanism. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:326-31.
 29. Raines E, Ross R. Multiple growth factors are associated with lesions of atherosclerosis: Specificity or redundancy? *Bioessays* 1996; 18:271-282.
 30. Martin A, Foxall T, Blumberg JB, Meydani M. Alpha-tocopherol inhibits LDL-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:429-36.
 31. Stewart-Lee AL, Forster LA, Nourooz-Zadeh J, Ferns GA, Anggard E. Vitamin E protects against impairment of endothelium-mediated relaxations in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14:494-9.
 32. Steiner M. Influence of vitamin E on the platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 466.
 33. Steiner M. Effect of alpha tocopherol administration on platelet function in man. *Thromb Haemostasis* 1983; 49:73-7.
 34. Calzada C, Bruckdorfer K, Rice Evans C. The influence of antioxidant nutrients on platelet function in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1997; 128:97-105.
 35. Devaraj S, Li D, Jialal J. The effect of alpha-tocopherol supplementation on monocyte function: Decreased lipid oxidation, interleukin-1beta secretion and monocyte adhesion to endothelium. *J Clin Invest* 1996; 98:756-63.
 36. Tasinato A, Boscoboinik D, Bartoli GM et al. Delta-alpha-tocopherol inhibition of vascular smooth muscle cells proliferation occurs at physiological concentrations, correlates with protein kinase C inhibition and is independent of its antioxidant properties. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:1190-4.
 37. Lafont AM, Chai YC, Cornhill JF et al. Effect of alpha-tocopherol on restenosis after angioplasty in a model of experimental atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95:1018-25.
 38. Azen SP, Qian D, Mack WJ et al. Effect of supplementary antioxidant vitamin intake on carotid arterial wall IMT in a controlled clinical trial of cholesterol lowering. *Circulation* 1996; 94:2369-72.
 39. Verlangieri AJ, Bush MJ. Effects of d-alpha-tocopherol supplementation on experimentally induced primate atherosclerosis. *J Am Coll Nutr* 1992; 11:131-8.
 40. Estherbauer H, Puhl H, Dieber-Rotheneder M et al. Effect of antioxidants on oxidative modification of LDL. *Ann Med* 1991; 23:573-81.
 41. Riersma RA, Wood DA, MacIntyre CA et al. Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C and E and carotene. *Lancet* 1991; 337:1-5.
 42. Gey K, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischaemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53 (Suppl): 326S-34S.
 43. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993; 328:1450-6.
 44. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993; 328:1444-9.
 45. Enstrom JE, Kanim LE, Klein MA. Vitamin C intake and mortality among a sample of the United States population. *Epidemiology* 1992; 3:194-202.
 46. Gaziano JM, Hennekens CH. The role of beta-carotene in the prevention of cardiovascular disease. *Ann N Y Acad sci* 1993; 691:148-55.
 47. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
 48. Rapola JM, Virtamo J, Ripatti S et al. Randomized trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349:1715-20.
 49. Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1483-92.
 50. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-5.
 51. Greenberg ER, Baron JA, Karagas MR et al. Mortality associated with low plasma concentration of beta-carotene and the effect of oral supplementation. *JAMA* 1996; 275:699-703.
 52. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduced progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 1995; 273:1849-54.
 53. Maio SJ, King SB, Lembo NJ, Roubin GS et al. Vitamin E supplementation, plasma lipids, and incidence of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (TCA). *J Am Coll Nutr* 1992; 11:68-73.

54. Stephens NG, Parsons A, Chofield PM et al. Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge heart antioxidant study (CHAOS). Lancet 1996; 347: 781-6.
55. Valagussa F, Franzosi MG, Geraci E et al. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354: 447-55.
56. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and

cardiovascular events in high-risk patients. New Engl J Med 2000; 342: 154-60.

Geliş Tarihi: 12.11.2001

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa ŞAN
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, ADANA
msan@cu.edu.tr