

Programlı Hücre Ölümünün Kalp Yetersizliğindeki Yeri

PROGRAMMED CELL DEATH IN HEART FAILURE: REVIEW

Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN,^a Dr. Çavlan TÜRKÖĞLU,^b Dr. Melek ÖZTÜRK^c

^aTıbbi Biyoloji ve Genetik AD, ^bKardiyoloji AD, Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^cTıbbi Biyoloji AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Günümüzde insidansı giderek artan kalp yetersizliğinde programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozun moleküler ve biyokimyasal mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Apoptoz aktif hücre içi haberleşme, hücreler arası yüzey teması kaybı, hücre büzülmesi, DNA fragmentasyonu ve fagositoz ile karakterizedir. Apoptozun kalp yetersizliğinin fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerinde önemli görevler üstlendiği mevcut bilgiler ile desteklenmektedir. Kalp yetersizliğinde kardiyomyosit apoptozunu tetikleyen pek çok faktör bulunmaktadır. Ancak apoptotik süreçteki patofizyolojik uyarılar ve etki mekanizmaları hakkında yanıt bekleyen sorular vardır. Bu nedenle apoptoz önlemeye yönelik terapide doğru hedefleme için, apoptoz inhibisyonunun kalp yetersizliğini geciktirdiği ya da önlediği kesin olarak bilinmediğinden ileri düzeyde moleküler ve farmakogenomik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, apoptoz

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:85-92

Abstract

The molecular and biochemical mechanisms of programmed cell death, also known as apoptosis, have not yet to be fully elucidated. Apoptosis is characterized by active intracellular communication, loss of cellular attachment, cell shrinkage, DNA fragmentation and phagocytosis. Recently accumulated evidence indicates that apoptosis is involved in both physiological and pathophysiological processes of heart failure. Many factors have been identified that induce cardiomyocyte apoptosis during heart failure. However, many questions remain to be answered regarding the pathophysiological triggers of apoptosis and their mechanisms. As such, due to the incipient state of research regarding the question as to whether apoptotic inhibition delays or prevents heart failure, it appears advanced molecular and pharmaco-genomic studies will be essential in identifying potential targets in prospective therapies for the prevention of apoptosis.

Key Words: Heart failure, apoptosis

Kalp Yetersizliğinde Adaptif Mekanizmalar

Kalp yetersizliği (KY); kalbin, dokuların metabolizması için ihtiyacı kadar olan kanı pompalayamaması veya bu kadar kanı ancak yüksek dolum basıncı altında pompalayabilmesi olarak tanımlanan patofizyolojik durumdur.¹ Kalbin sistolik fonksiyonlarındaki bozukluğa bağlı olarak oluşan KY'ne sistolik KY, diyastolde ventrikül doluşunun bozulmasına bağlı olarak oluşan KY'ne ise diyastolik KY denir.²

Sistolik fonksiyon bozukluğu durumunda, dokulara yeterli miktarda kanı gönderebilmek amacıyla pompa fonksiyonunu korumaya yönelik birtakım adaptif mekanizmalar devreye girmektedir.¹ Bu mekanizmalar; Frank-Starling mekanizması, miyokardın yeniden şekillenmesi (Miyokardiyal remodeling) ve nörohumoral sistemin aktivasyonudur. Frank-Starling mekanizması, ventrikülün diyastol sonu volümünün artırılması ile aktin-miyozin filamentlerinin maksimum düzeyde çaprazlaşmasını sağlamak ve kalp debisini arttırmaktır. Miyokardiyal remodeling, kalp boşluklarında genişleme olmaksızın meydana gelen miyokardiyal hipertrofidir. Bu hipertrofi, artmış basınç veya volüm yükü karşısında ventrikülün pompa fonksiyonunu bozmasını önlemeye yönelik gelişen bir mekanizmadır. Miyokardiyal hipertrofi ve remodeling, çok yavaş, haftalar ve aylar içinde

Geliş Tarihi/Received: 30.04.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Belgin SÜSLEYİCİ DUMAN
Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
Vefa Bey Sok. No:5 80810, Gayrettepe, İSTANBUL
bsusleyici@khas.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

gelişen uzun dönemdeki adaptasyonda rol oynar. KY'de renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAS)'nin aktivitesinde artış sonucunda, arginin vazopressin (AVP) ekspresyonunda artmaktadır. Ayrıca natriüretik peptidler [atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP)'i ve C-natriüretik peptid (CNP)], endotelin üç ayrı izoformu ve sitokinler, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), adrenomedullin ekspresyonlarında artmaktadır. Bütün bu mekanizmalar kalbin sistolik fonksiyonlarını korumaya yönelik erken dönemde faydalı etki gösterirken, geç dönemde kalp yükünü arttırarak KY'nin ilerlemesine neden olurlar. Belkide tüm bunlar olurken gerek adaptif gerek maladaptif mekanizmalar sürecinde herşeyi belirleyen programlı hücre ölümüdür.³

Kalp Yetersizliğinde Moleküler Mekanizmalar

KY'de yer alan hücrel ve moleküler değişiklikler; kardiyomiyosit kaybı, kardiyomiyositlerin yapısal değişikliği, anormal eksitasyon-kontraksiyon, hücrel nörohumoral cevaplarda değişim'dir. Kardiyomiyosit kaybı hücrel nekroz veya programlı hücre ölümü (apoptoz) yolları ile gerçekleşebilir. Hücrel nekroz ATP kaybıyla hücre içi organel hasarı, hücre içi Ca^{2+} artışı, hücre şişmesi, hücre zarı parçalanması ile karakterize edilir.³⁻⁶ Son dönem KY'de meydana gelen apoptoz, enerjiye ihtiyaç duyan bir süreç olup aktif hücre içi haberleşme, hücreler arası yüzey teması kaybı, hücre büzüşmesi, kromozomal DNA fragmentasyonu ve fagositoz ile karakterizedir.³ Kalbin embriyogenezi sırasında, apoptoz kalp boşluklarının oluşumuna ve büyük damarların normal büyüme ve gelişimine katılmaktadır. Böylece, apoptotik mekanizmanın fazla ya da yetersiz çalışması patolojik sonuçlara yol açmaktadır.^{7,8} Geçmişte apoptotik sürecin miyokard ve ileri derecede başkalaşmış sinir dokusu hücrelerinde aktive olmadığına inanılıyordu. Oysa son yıllarda yapılan çalışmalar kas ve sinir dokusu hücrelerinde iskemi ve hipoksi gibi uyarılara yanıt olarak apoptozun meydana geldiğini göstermiştir. Apoptoz miyokard infarktüsü, KY ve aterosklerozda önemli görevler üstlenmektedir.⁹⁻¹²

Kardiyomiyositlerin yapısal değişiklikleri hücrel hipertrofi ve ince yapı değişiklikleri şeklindedir. Hücrel hipertrofi, KY'de kalp adelesi canlılığının kaybı ve sonucunda anormal ventrikül duvar stresini normale döndürmek için oluşan bir mekanizmadır. Böylece hücrel hipertrofi sayesinde KY'de kontraktıl etkinlik devam eder. KY'de hemodinamik ve hemodinamik olmayan çeşitli sinyaller hücrel hipertrofi gelişimini uyarır. İnce yapı değişiklikleri yine ileri KY'le ilişkilidir. İnce yapı değişiklikleri miyofibril kaybı, T-tübül proliferasyonu, mitokondriyal anormallikler, mikrotübüllerdeki tubulin ve hücre iskeleti elemanlarından dezmin, vinculin'in miktarlarındaki artışı içerir. Bu anormallikler kontraktıl proteinlerin yerleşimlerini bozar ve sinyal iletiminde yetersizliklere yol açarak KY'ye neden olur. Diyastol ve sistol sırasında kardiyomiyositlerin doğru yerleşimini sağlayarak kapiller destek oluşturan ekstrasellüler matriks KY'nin ilerlemesiyle bozulmaya başlar. Kronik KY'li hastaların kalplerinde fibronektin, laminin, vimentin ve kollajen I, III, IV ve VI fibrillerinin depolanmasında artış bulunur.³⁻⁵

KY'de diğer bir moleküler değişiklik olan anormal eksitasyon-kontraksiyon ise sistolik ve diyastolik KY'deki hücre içi Ca^{2+} düzeyinin yükselmesi ile açıklanabilir. Ayrıca hücre içine Ca^{2+} akışı da yavaşlamaktadır. Kontraktıl elemanlara Ca^{2+} sunumunun yavaşlaması nedeniyle sistolik fonksiyon bozukluğu, Ca^{2+} 'un sarkoplazmik retikulumdan geri alınımının yavaşlaması sonucu ise diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmektedir. Hücre içi Ca^{2+} artışının nedeni hücre içi Ca^{2+} düzeyini ayarlayan çeşitli enzim ve kanallardaki değişikliklerdir. Bu durum, sarkoplazmik retikuluma bağlı kalsiyum-ATPaz aktivitesinde (SERCA-2a) azalma, kalsiyum salınımı yapan ryanodin kanalını oluşturan protein sentezindeki azalma (ki bu durum kontakasyon gücünü azaltır), hücre yüzeyindeki voltaj bağımlı kalsiyum kanallara ait proteinlerin sentezindeki azalma ve Na^+/Ca^{2+} değişimi yapan kanalların sayısındaki artmadır. Bu durum SERCA-2a'nın azalmasına sekonder gelişen dengeleyici bir değişikliktir.^{3,4,13} KY'li hastalardaki miyofilament anormallikleri, miyofibril sayısında azalma, aktin içeriğinde değişiklikler, miyofibril

Mg-ATPaz aktivitesinde ve total miyozin içeriğinde bir azalma olarak kendini gösterir. Ancak, KY'nin ortaya çıkışı enerjideki eksikliğe bağlı olmasına karşın yapılan çalışmalarda KY'de hücre içindeki ATP seviyelerinde anlamlı bir azalma gösterilememiştir. KY'de en iyi tanımlanmış hücrel sinyal ileti değişikliği, baroreseptör/adenilat siklaz sentezinin azalmasıdır. Bu tip değişiklikler endojen katekolaminlere karşı azalmış inotropik cevaba neden olur.^{3,13} Son çalışmalar KY'de, gen terapisinin kardiyak spesifik β_2 -adrenerjik reseptör sayısında artışa neden olarak, bazal adenilat siklaz aktivitesinde ve kontraktilitede artışla sonlanabilecek potansiyel bir role sahip olduğunu göstermiştir.¹³

KY günümüzde 65 yaş ve üzerindeki hastalarda en sık hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Yeni tedavi stratejileri ve ajanlar geliştirilmesine rağmen, hastalığın prognozunda önemli bir iyileşme sağlanamamış olup sürvi oldukça kısadır. Tanı konulduktan sonra erkek olguların %75'i; kadın olguların %65'i 5 yıl içinde kaybedilmektedir.¹⁴ Bugün KY tedavisinde temel amaç KY'ye neden olan ve kötüleştiren olaylar zincirini durdurma ve iyileştirme olarak kabul edilir. KY'nin fizyopatolojisinin anlaşılmasıyla yeni ajanlar klinik kullanıma girecektir. Kalp transplantasyonu ve gen terapisinin KY için gelecekteki önemli tedavi yolları olabileceği düşünülmektedir.

Apoptozun Genel Özellikleri

Apoptozun özellikle KY'nin son aşamasında gözlemlendiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu bilgi apoptozun KY'deki patolojik sürecin gelişiminde rol aldığı ihtimalini arttırır.^{15,16} Kardiyomiyosit ölümünün belirlenmesindeki zorluk apoptoz ve nekrozun birbirlerinden ayrılmasındaki karışıklıktan kaynaklanır. Apoptoz çeşitli fizyolojik uyarılara karşı, hücre hasarı ve stresine sekonder yanıt olarak gözlenen, aktif ve enerji gerektiren bir süreçtir. Bu tür hücre ölümü bir dokuda bu iş için ayrılmış hücrelerin kontrollü olarak yok edilmesi yoluyla gerçekleştirilir. Apoptoz ile ölen hücreler inflammatuar yanıtı neden olmadan yok edilmeleri bakımından nekrotik hücre ölümünden farklıdır.

1970'lerde bulunduğu az ilgi gören apoptoz, Horvitz ve ark.nın Caenorhabditis

elegans'da apoptoz ile ilişkili genleri tanımlamalarının ardından en önemli araştırma konularının başında yer almaya başlamıştır.¹⁷⁻²⁰ Apoptozun normal organ gelişimi ve hücrel regülasyonda çok önemli bir olay olduğu ve ayrıca çok geniş bir yelpazedeki fizyolojik ve patolojik olaylarda yer aldığı bilinmektedir. Ancak tartışılacağı üzere apoptozun KY'deki görevlerine ait veriler yeterince net değildir.

Apoptozda meydana gelen değişiklikler 3 aşamada oluşur. Birinci aşamada hücre temas kaybı, hücrede büzülme, hücrenin total hacminde azalma, hücre yoğunluğunda artma, endoplazmik retikulumda genişleme, kromatinde hızlı kompaktlaşma ve nükleus periferinde birikme, nükleolus bütünlüğünün bozulması ile hücrel organellerde büzülme gözlenir. Mitokondri ise morfolojik olarak normal kalır. İkinci aşamada nükleus ve sitoplazma çok sayıda küçük veziküller şeklinde paketlenir. Apoptotik cisimler olarak adlandırılan bu veziküller üçüncü aşamada çevredeki epitel hücreleri ve makrofajlar tarafından fagositoz ile ortadan kaldırılır. Bu fagozomlar da hücre içi lizozomlarla birleşerek lizozomal enzimler ile sindirilir. Bu şekilde hücrel içerik hücreler arası alana kaçmaz. Oysa nekrozda hücreler arası alana salınan hücrel içerik inflammatuar yanıtı neden olur. Nekrotik hücre ölümü apoptozla göre daha hızlı ve şiddetlidir. Nekrozda sitoplazmada şişme ve hücre membranlarının yırtılması, mitokondri dilatasyonu ve sitoplazmik ve nüklear bileşenlerin bütünlüğünde bozulma gözlenir. Birçok apoptotik hücrede spesifik nükleazlar kromozomların DNA'sını kırarak agaroz jelde karakteristik "merdiven" görüntüsünü oluştururlar.^{21,22}

Kalp Yetersizliğinde İmmün Yanıtın Baskılanması ve Apoptoz

KY'nin devam eden beklenmedik bir bağışıklık yanıt olduğu, dolaşan inflammatuar sitokinler olan TNF- α ve interlökin-1 düzeylerinin artışı ile bağışıklık sisteminin etkinleştiği bilinmektedir.²³ Buna dayanarak KY'nin tedavisinde bağışıklık yanıtı baskılayan ajanların kullanımının faydalı etkileri olabileceği düşünülebilir. Gullestad ve ark.nın yaptığı bir çalışma ile sıçanlara KY'li olgu-

lardaki plazma düzeyine eş değer TNF- α infüzyonu yapıldığında sol ventrikül fonksiyon bozukluğu geliştiği gösterilmiştir.²⁴ TNF- α 'nın kandaki yüksek konsantrasyonlarının, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, akciğer ödemi ve kardiyomiyopatiye neden olduğu görüşü çalışmalarla desteklenmektedir. KY'de TNF- α reseptörlerinin (tip 1 ve tip 2) sentezlerinin azaldığı ve dolaşımdaki serbest reseptör düzeyinin arttığı görülmüştür. Serbest dolaşan TNF reseptör füzyon proteini olan etanerseptin TNF- α 'ya bağlanıp, dolaşım sistemindeki olumsuz etkilerini önlediği ortaya konmuştur.²⁵ Etanerseptinin fonksiyonel kapasite ve ekeksiyon fraksiyonu (EF) üzerine faydalı etkileri olduğu pilot çalışmalarla gösterilmiş, ancak "RENAISSANCE" çalışması yararlı etki görülmesi nedeniyle erken sonlandırılmıştır.²⁶ Bağışıklık sisteminin KY fizyopatolojisindeki rolü düşünülerek tedavi için yeni kullanılan ajanlar içine intravenöz immünglobulin (İVIg)'de dahil edilmiştir.^{23,24,27} İVIg kompleman inaktivasyonu, apoptozun azalması ve endotele lökosit adezyonunun engellenmesi ile etki göstermektedir. Gullestad ve ark.nın yaptığı çalışma İVIg uygulanmasıyla hemodinamik durum ve EF'de düzelme, plazma ANP düzeylerinde azalma ile sonuçlanmıştır. Sonuçlar iskemik ve dilate kardiyomiyopatide farksız iken, EF'si düşük olan olgular ise tedaviden daha az yarar görmüştür.²⁴ Bir ksantin türevi olan pentoksifilin, uzun yıllardır vazodilatatör amaçlı kullanılmaktadır. Bugün, pentoksifilinin TNF- α üretiminin inhibisyonu yoluyla immünomodülatör etki gösterdiği ve apoptozu tetikleyici bir reseptör olarak bilinen Fas/APO-1'i inhibe ettiği ileri sürülmektedir. Dilate kardiyomiyopatili olgularda, konvansiyonel tedaviye pentoksifilin eklendiğinde, semptomlar ve sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı bir düzelme olduğu da bildirilmektedir.²⁸

Kalp Yetersizliğinde Apoptozun Moleküler Uyarıları

Bcl-2 protein ailesinin üyelerinden Bcl-2 apoptozu inhibe ederken, Bax apoptozu indükler ve bu proteinler apoptotik sürecin en iyi bilinen düzenleyicileridir.^{10,29,30} Bcl-2'nin Bax'a oranı (Bcl-2/Bax) "ölüm düğmesi" olarak adlandırılıp genellikle apoptoz için gösterge olarak kullanılır. Bu

oranın artması apoptotik süreçte yavaşlama anlamı taşırken, oranın azalması apoptotik süreçteki hızlanmaya işaret eder. Cheng ve ark. miyokard infarktüsülü ve sol ventrikül yetersizliği olan farelerin miyokardlarında gözlenen apoptoz ile Bcl-2 ekspresyonunda azalma ve Bax ekspresyonunda artışı bildirmişlerdir.³¹ Olivetti ve ark. eksplante edilmiş insan kardiyak dokusunda Bax ekspresyonunda herhangi bir değişiklik olmaksızın, Bcl-2 ekspresyonunun yaklaşık 2 katına çıktığını ve sonuçta apoptozdan korunmanın gerçekleştiğini göstermişlerdir.³² Apoptozda yer alan diğer bir faktör de bir siklin bağımlı kinaz (Cdk) inhibitörü olan p21/WAF-1'in sentezini arttırarak etkisini gösteren tümör baskılayıcı protein p53'tür.¹⁰ p53 proteini DNA hasarına bağlı olarak apoptozu indükler.³³ Li ve ark. KY olan spontan hipertansif sıçanların miyokardlarında WAF-1 mRNA düzeylerinin KY olmayan sıçanların miyokardlarındaki düzeylere kıyasla anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir.³⁴

İnterlökin çevirici enzimler (İÇE) olarak bilinen sistein proteaz ailesi üyelerinden olan kaspazlar son zamanlarda apoptozun primer düzenleyicileri olarak yerlerini almışlardır. Akut miyokard infarktüsülü sıçanlar ile yapılan çalışmalar İÇE benzeri proteazların, kaspaz inhibitörü olan z-VAD-fmk ile bloke olarak apoptozun engellendiği gösterilmiştir.^{35,36} KY olan kişilerin sol ventriküllerinde kaspaz 3 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.³⁷ Sitokrom-c veya apoptoz indükleyici faktörün mitokondriden salınımlarının kaspazların aktivasyonu için önemli bir yol teşkil ettiği ve KY'de apoptozu neden olduğu bilinmektedir.³⁸ Sıçanlarda iskemi sırasında mitokondriden sitokrom-c salınımının apoptotik kardiyomiyositlerde kaspaz aktivasyonundan önce gerçekleştiği gösterilmiştir.³⁹ Bcl-2'nin sitokrom-c'nin salınımını önleyerek İÇE proteaz şalesinin aktivasyonunu durdurduğu bilinmektedir.⁴⁰ KY olan kişilerdeki mitokondriyal anormallikler iç membran yapısı bozukluğu, hiperplazi ve organel boyutundaki değişiklikler şeklinde gözlenir.⁴¹ Kronik KY olan köpeklerin miyokardında mitokondriyal solum parametrelerinde normal köpeklere kıyasla azalma görülmüştür.⁴² Bu bilgilerden yola çıkarak KY'de miyosit apoptozuna yol açmada mitokondrinin merkezi bir rol oynadığı düşünülebilir. TNF

ailesinin bir üyesi olan Fas hücre yüzey antijeni, apoptozu indükleyen Fas ligandına (FasL) karşı reseptör gibi davranarak apoptozun düzenlenmesinde rol alır. Son yıllarda yapılan çalışmalar dolaşımdaki Fas'ın apoptozu inhibe ettiği ve konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda serbest Fas miktarının arttığı bulunmuştur.^{43,44} Bu çalışmaların aksine, diğer bazı çalışmalar KKY olan hastalarda dolaşımdaki serbest FasL miktarının arttığını bildirmişlerdir.⁴⁵ Serbest dolaşan FasL, Fas ile bağlandığında, hücre apoptoza gider.

Anormal hücre döngüsü olayları, apoptoz için güçlü birer indükleyicidir.⁴⁶⁻⁴⁹ Kardiyak hipertrofi ve KY, miyositlerdeki DNA sentezi ve hücre döngüsündeki bazı moleküler belirteçlerin sentezlerinin arttırılması ile ilişkilidir.^{50,51} Hızlı ventriküler "pacing" ile indüklenmiş KY olan köpeklerin miyokardında DNA sentezi ve hücre döngüsünün ilerlemesinde gerekli bir nükleer protein olan "Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)"da artış bulunmuştur.^{52,53} Hücre döngüsü sırasında meydana gelen olayların koordinasyonu aynı zamanda bir seri Cdk tarafından gerçekleştirilir ki bunlar G₂'den mitozu geçiş için önemlidirler.⁵⁰ G₁'den sonraki hücre siklusu evrelerine ilerlemek içinde p53, p21, p16, p15, p27 ve retinoblastoma gibi siklin/Cdk kompleksinin kinaz aktivitesini inhibe eden bazı tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu gerektirir.⁵⁴ Burton ve ark. son evre KY olan hastaların miyokardındaki p21 ekspresyonunun normal kalp dokusuna kıyasla azaldığını göstermişlerdir.⁵⁵ Anversa ve Kajstura ise yetişkin kardiyak miyositlerinin bölünme yeteneklerinin olduğunu ve bu kapasitelerinin KY sırasında arttığını göstermişlerdir.⁵⁶ Bir diğer ihtimal ise, bölünmek üzere uyarılan kardiyomiyositlerin apoptoza yönelmeleridir. Bu hipotezi destekleyen çalışmalarda E1A geni ile transfekte edilen kardiyomiyositlerde DNA sentezi indüklenmiş ve sonuçta hücre bölünmesi yerine apoptoz gözlenmiştir.⁵⁷

Kalp Yetersizliğinde Apoptozun Patofizyolojik Uyarıları

Kardiyomiyosit apoptozunu tetikleyen faktörler arasında serbest oksijen radikalleri, hipoksiye

maruz kalma, anjiyotensin II (A-II)'nin ve norepinefrinin aşırı ekspresyonları ve TNF- α gibi sitokinlerin artmış düzeyleri sayılabilir.⁵⁸⁻⁶⁴ KY'de RAS ve sempatik sinir sisteminin artmış aktivitele-ri ile birlikte hipoksi hastalığın ilerlemesinden uzun süre sorumlu tutulmuştur. İzole yetişkin sıçan kardiyomiyositlerinin A-II ile muamelesi sonucunda apoptozun yaklaşık olarak 5 kat arttığı gözlenmiştir.⁶¹ KY olan sıçanlarda ACE inhibisyonu ile apoptozun azaldığı gösterilmiştir.³⁴ Ayrıca izole yetişkin sıçan kardiyomiyositlerinin norepinefrin ile inkübasyonu sonucunda apoptozun 2 kat arttığı bulunmuştur.⁶² Miyositler norepinefrin ile β 1- ve β 2- adrenerjik antagonist propranolol ile birlikte inkübe edildiğinde norepinefrinin mevcut etkisi tamamıyla bloke edilmiştir.⁶² Bu bilgilere uyumlu olarak köpeklerde metoprolol ile uzun süre inkübasyon sonucunda kardiyomiyosit apoptozunun azaldığı görülmüştür.⁶⁵ Metoprolol ile miyosit apoptozunda kaydedilen düşüş Bcl-2/Bax oranındaki artış ile ilişkilidir. Pek çok çalışma hipoksinin kardiyomiyosit apoptozu için indükleyici bir rolü olduğunu desteklemektedir. Kültürdeki neonatal kardiyak miyositlerin hipoksiye maruz bırakılmasının apoptozu indüklediği nükleer DNA fragmentasyonunun gösterilmesi ile ortaya konmuştur.⁵⁹ Aynı çalışmada Fas antijenindeki ekspresyon artışında hipoksiye cevap olarak kaydedilmiştir. Kardiyak miyositlerde hipoksiye indüklenen apoptoz sürecinde İÇE benzeri proteazlarında rolleri olduğu gösterilmiştir.⁶⁶ Ayrıca hipoksi ile oluşturulan stresin c-fos, c-jun ve c-myc gibi spesifik protoonkogenlerin ekspresyonlarında artışa sebep olarak apoptoza yol açtığı bildirilmiştir.⁶⁷⁻⁶⁹

Kalp Yetersizliğinin İlerlemesinde Kardiyomiyosit Apoptozunun Önemi

Kardiyomiyosit apoptozunun KY'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynayıp oynamadığı sorusuna henüz kesin bir cevap bulunmamıştır. Ancak mevcut bilgiler ışığında apoptoz nedeniyle 1 yılda kaybedilen kardiyomiyosit oranını %1-5 oranında olduğuna göre apoptozun sol ventrikül performansı üzerinde anlamlı etkilerinin olması ihtimali çok yüksektir. KY'de apoptoz ile önemli miktarlarda miyosit kaybının kesin olarak belirlenmesi pek çok

soruya yanıt oluşturacaktır. Aynı zamanda KY'ye ait hayvan modelleri kullanılarak progresif sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu önlemede apoptozu inhibe eden özel farmakolojik ajanların tespit edilmesine yönelik hızlı adımlar atılacaktır.

Apoptozun Önlenmesine Yönelik Stratejiler

Kalpte apoptozun inhibe edilmesine yönelik olarak yapılan deneysel model çalışmalarında çok sayıda etkili ajan ve faktör bulunmuştur.⁷⁰ Örneğin deneysel olarak indüklenmiş iskemi ve reperfüzyon sırasında kaspaz inhibitörlerinin infarkt bölgelerinde apoptozu anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.^{71,72} Ayrıca KY'nin tedavisinde angiotensin çevirici enzim inhibitörlerinin ve carvedilol'un uzun dönem etkileri, kardiyak apoptozunun önlenmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir.^{39,73,74} Miyokarda apoptotik bölgelere özel tedavilerin uygulanması, KY tedavisinde önemli yer almaktaysa da bu konuda halen cevap bekleyen sorular bulunmaktadır. Halen apoptozun inhibisyonunun KY'yi geciktirdiği ya da önlediği kesin olarak bilinmemektedir. Ayrıca apoptozu inhibe etmenin, komşu hücrelerin üzerine nekroz gibi daha zararlı etkilere yol açan bir başka ölüm şeklini aktive etme ihtimali olduğu ileri sürülmektedir. Kalpte apoptozu inhibe etmenin uzun dönem sonuçları ve antiapoptotik tedavinin güvenirliliği bilinmemektedir. Apoptoz, immün sistem gibi diğer hücre sistemlerinin normal işlevlerinin sürdürülmesi için gerekli olduğundan, apoptozun fazla inhibisyonu lenfoma ya da otoimmün hastalıklara neden olabilir. Bu nedenle apoptozun kronik sistemik inhibisyonu kalp dışı organlar üzerine zararlı olabilir. Bunların yanında KY'nin antiapoptotik olarak tedavisi tüm KY tiplerine uygun olmayabilir. Primer olarak inflamasyon ile ilgili olan KY'de antiapoptotik terapinin yeri tartışmalıdır. Çünkü viral olarak infekte hücrelerin uzaklaştırılmaları iyileşme için gereklidir. Antiapoptotik tedavinin en ideal şartları reperfüzyon gibi geçici ve akut durumlardır. Reperfüzyon sırasında, belirli bir zaman periyodunda miyosit apoptozu oldukça yüksek bir oranda gerçekleşir. Bu nedenle kısa bir tedavi uygulanabilir. Bununla birlikte kısa bir terapötik sürecin diğer organ sis-

temlerinde oluşabilecek muhtemel zararlı yan etkileri minimuma indirme gibi bir avantajıda bulunmaktadır.

Sonuç

Apoptozun pek çok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte önemli görevler üstlendiği açıktır. Ancak kardiyovasküler sistemde bugüne kadar sadece apoptozun rolüne ve önlenmesine dayalı tedavi potansiyelinin aydınlatılması çalışmaları devam etmektedir. KY olan kişilerde apoptozu önlemenin klinikteki gerçek yararını anlayabilmek için daha ileri düzeyde moleküler ve farmakogenomik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p.503.
2. Rumberger JA, Murphy JG. Left ventricular systolic function. In: Murphy JG, ed. Mayo Clinic Cardiology Review. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. p.27.
3. Brady PA, Terzic A. Essential of cellular heart failure. In: Murphy JG, ed. Mayo Clinic Cardiology Review. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. p.93.
4. Davies CH, Harding SE, Poole-Wilson PA. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. Eur Heart J 1996;17:189-98.
5. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. N Eng J Med 1998;338:1248-57.
6. Erkan M, Yılmaz N. Apoptoz ve tıptaki önemi. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2001;3:43-9.
7. MacLellan WR, Schneider MD. Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. Circ Res 1997;81:137-44.
8. Kültürsay H, Kayıkçıoğlu M. Apoptozis ve kardiyovasküler hastalıklar. Anadolu Kardiyol Derg 2002;2: 323-9.
9. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y. Apoptosis in relevant clinical situations: Contribution of apoptosis in myocardial infarction. Cardiovasc Res 2000;45:630-41.
10. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure. Cardiovasc Res 2000;45:704-12.
11. Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. Cell 1993;75:241-51.
12. Elsasser A, Suzuki K, Schaper J. Unresolved issues regarding the role of apoptosis in the pathogenesis of ischemic injury and heart failure. J Mol Cell Cardiol 2000; 32:711-24.

13. Schwartz K, Mercadier JJ. Molecular and cellular biology of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1996;11:227-36.
14. Kannel WB. Need and prospects for prevention of cardiac failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49(Suppl 1):S3-9.
15. Anversa P, Leri A, Beltrami CA, Guerra S, Kajstura J. Myocyte death and growth in the failing heart. *Lab Invest* 1998;78:767-86.
16. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: Basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res* 1998;82:1111-29.
17. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
18. Ellis HM, Horvitz HR. Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*. *Cell* 1986;44:817-29.
19. Hengartner MO, Horvitz HR. *C. elegans* cell survival gene *ced-9* encodes a functional homolog of the mammalian proto-oncogene *bcl-2*. *Cell* 1994;76:665-76.
20. Horvitz HR, Shaham S, Hengartner MO. The genetics of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1994;59:377-85.
21. Öztürk F. Apoptoz. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002;9:143-8.
22. Öktem S, Özhan MH, Özol D. Apoptozisin önemi. *Toraks Dergisi* 2001;2:91-5.
23. Chen HH, Lainchbury JG, Harty GJ, Burnett JC Jr. Maximizing the natriuretic peptide system in experimental heart failure: Subcutaneous brain natriuretic peptide and acute vasopeptidase inhibition. *Circulation* 2002;105:999-1003.
24. Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001;103:220-5.
25. Aukrust P, Froland SS, Liabakk NB, et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood* 1994;84:2136-43.
26. Louis A, Cleland JG, Crabbe S, et al. Clinical Trials Update: CAPRICORN, COPERNICUS, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECOVER and RENAISSANCE and cachexia and cholesterol in heart failure. Highlights of the Scientific Sessions of the American College of Cardiology, 2001. *Eur J Heart Fail* 2001;3:381-7.
27. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
28. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
29. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. *Bcl-2* is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990;348:334-6.
30. Allsopp TE, Wyatt S, Paterson HF, Davies AM. The proto-oncogene *bcl-2* can selectively rescue neurotrophic factor-dependent neurons from apoptosis. *Cell* 1993;73:295-307.
31. Cheng W, Kajstura J, Nitahara JA, et al. Programmed myocyte cell death affects the viable myocardium after infarction in rats. *Exp Cell Res* 1996;226:316-27.
32. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997;336:1131-41.
33. Clarke AR, Purdie CA, Harrison DJ, et al. Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. *Nature* 1993;362:849-52.
34. Li Z, Bing OH, Long X, Robinson KG, Lakatta EG. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1997;272:H2313-9.
35. Bialik S, Geenen DL, Sasson IE, et al. The caspase family of cysteine proteases mediate cardiac myocyte apoptosis during myocardial infarction (Abstract). *Circulation* 1997;96:I552.
36. Black SC, Huang JQ, Rezaiefar P, et al. Co-localization of the cysteine protease caspase-3 with apoptotic myocytes after in vivo myocardial ischemia and reperfusion in the rat. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:733-42.
37. Goldman BI, Fisher CA, Johnston E, et al. Caspase-3 expression in failing human hearts (Abstract). *Circulation* 1998;98:I-75.
38. Goldstein P. Controlling cell death. *Science* 1997;275:1081-2.
39. Bialik S, Cryns V, Drincic A, Srinivasan A, Kitsis RN. Cytochrome c release from the mitochondria precedes caspase activation in apoptotic myocytes during ischemia (Abstract). *Circulation* 1998;98:I-462.
40. Shimizu S, Eguchi Y, Kamiike W, Matsuda H, Tsujimoto Y. *Bcl-2* expression prevents activation of the ICE protease cascade. *Oncogene* 1996;12:2251-7.
41. Sabbah HN, Sharov V, Riddle JM, Kono T, Lesch M, Goldstein S. Mitochondrial abnormalities in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1992;24:1333-47.
42. Sharov VG, Goussev A, Lesch M, Goldstein S, Sabbah HN. Abnormal mitochondrial function in myocardium of dogs with chronic heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1757-62.
43. Okuyama M, Yamaguchi S, Nozaki N, Yamaoka M, Shirakabe M, Tomoike H. Serum levels of soluble form of Fas molecule in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1698-701.
44. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, et al. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1214-20.
45. Yamaguchi S, Yamaoka M, Okuyama M. Elevated circulating levels of soluble Fas ligand in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1997;96:I-150.
46. Evan GI, Brown L, Whyte M, Harrington E. Apoptosis and the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:825-34.
47. Meikrantz W, Schlegel R. Apoptosis and the cell cycle. *J Cell Biochem* 1995;58:160-74.

48. Kirshenbaum LA, Abdellatif M, Chakraborty S, Schneider MD. Human E2F-1 reactivates cell cycle progression in ventricular myocytes and represses cardiac gene transcription. *Dev Biol* 1996;179:402-11.
49. King KL, Cidlowski JA. Cell cycle and apoptosis: Common pathways to life and death. *J Cell Biochem* 1995; 58:175-80.
50. Kubota T, Miyagishima M, Bounoutas GS, McTiernan CF, Feldman AM. Overexpression of tumor necrosis factor- α activates the expression of multiple members of the apoptosis pathway in transgenic mice (Abstract). *Circulation* 1998;98:I-462.
51. Reiss K, Cheng W, Giordano A, et al. Myocardial infarction is coupled with the activation of cyclins and cyclin-dependent kinases in myocytes. *Exp Cell Res* 1996;225:44-54.
52. Liu Y, Cigola E, Cheng W, et al. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995;73:771-87.
53. Jaskulski D, Gatti C, Travali S, Calabretta B, Baserga R. Regulation of the proliferating cell nuclear antigen cyclin and thymidine kinase mRNA levels by growth factors. *J Biol Chem* 1988;263:10175-9.
54. Muller DW. The role of proto-oncogenes in coronary restenosis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:117-28.
55. Burton PB, Yacoub MH, Barton PJ. Cyclin-dependent kinase inhibitor expression in human heart failure. A comparison with fetal development. *Eur Heart J* 1999;20:604-11.
56. Anversa P, Kajstura J. Ventricular myocytes are not terminally differentiated in the adult mammalian heart. *Circ Res* 1998;83:1-14.
57. Liu Y, Kitsis RN. Induction of DNA synthesis and apoptosis in cardiac myocytes by E1A oncoprotein. *J Cell Biol* 1996;133:325-34.
58. Gottlieb RA, Bursleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1621-8.
59. Tanaka M, Ito H, Adachi S, et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1994;75:426-33.
60. Long X, Boluyt MO, Hipolito ML, et al. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1997;99:2635-43.
61. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:859-70.
62. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. *Circulation* 1998;98:1329-34.
63. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996;98:2854-65.
64. Bozkurt B, Shan K, Seta Y, Oral H, Mann DL. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in human heart failure. *Heart Failure Rev* 1996;1:211-9.
65. Sabbah HN, Sharov VG, Goussev A, Goldstein S. Long term therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *Circulation* 1998; 98:I-364.
66. Long X, Crow MT, Lakatta EG. Ice-related proteases are involved in hypoxia-induced apoptosis in cardiac myocytes. *Circulation* 1997;96:1737.
67. Webster KA, Discher DJ, Bishopric NH. Induction and nuclear accumulation of fos and jun proto-oncogenes in hypoxic cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1993;268:16852-8.
68. Askew DS, Ashmun RA, Simmons BC, Cleveland JL. Constitutive c-myc expression in an IL-3-dependent myeloid cell line suppresses cell cycle arrest and accelerates apoptosis. *Oncogene* 1991;6:1915-22.
69. Amati B, Littlewood TD, Evan GI, Land H. The c-Myc protein induces cell cycle progression and apoptosis through dimerization with Max. *EMBO J* 1993;12:5083-7.
70. Haunstetter A, Izumo S. Toward antiapoptosis as a new treatment modality. *Circ Res* 2000;86:371-6.
71. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y. Attenuation of ischemia/reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 1998;97:276-81.
72. Holly TA, Drincic A, Byun Y, et al. Caspase inhibition reduces myocyte cell death induced by myocardial ischemia and reperfusion in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 1999;31:1709-15.
73. Goussev A, Sharov VG, Shimoyama H, et al. Effects of ACE inhibition on cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *Am J Physiol* 1998;275:H626-31.
74. Yue TL, Ma XL, Wang X, et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res* 1998;82:166-74.