

# Oksijen Serbest Radikalleri ve Kalp Hastalıkları

Dr.Alper AK, Doç.Dr.Ali OTO

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kardiyoloji Ünitesi, ANKARA

## ÖZET

Oksijen serbest radikalleri (OSR) (süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit) çok reaktif kimyasal maddeler olup, pek çok hastalık ve patolojik durumun patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir. OSR terinin poliansatüre yağ asitlerinin peroksidasyonu aracılığıyla membran bütünlüğünü bozarak hücre hasarına yol açabileceği bildirilmektedir. Bu yazıda OSR kaynakları, iskemi-reperfüzyon hasarı, reperfüzyon aritmileri, örselenmiş miyokard, şok ve atherogenezdaki rollerinden söz edilmiştir. Bazıları henüz çok deneysel olmakla birlikte serbest radikal hasarına karşı kullanılan ajanlara konu içinde yeri geldikçe değinilmiştir.

**Anahtar** kelimeler: Serbest radikal, reperfüzyon hasarı, reperfüzyon aritmisi.

OSR molekülleri oksijenin suya indirgenmesi esnasında ortaya çıkan son derece toksik ve reaktif kimyasal maddelerdir) 1). Normal aerobik metabolizma koşullarında çok az miktarda meydana gelirler ve hücre içi savunma sistemleri tarafından derhal yok edilirler.

Oksijenin suya indirgenmesinde ilk önce süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ortaya çıkar. Bu radikal hücrelerde yaygın olarak bulunan temizleyici enzim süperoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) çevrilir. Katalaz ve peroksidaz gibi diğer temizleyici enzimler hidrojen peroksiti suya dönüştürür.(2).

Geliş Tarihi: 14.4.1988 Kabul Tarihi: 15.4.1988

**Yazışma** Adresi: Doç.Dr.Ali OTO  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Kardiyoloji Ünitesi, ANKARA

## SUMMARY

### OXYGEN FREE RADICALS IN CARDIOLOGY

Oxygen free radicals are hyperreactive chemical substances and have been suggested as possible pathogenetic factors in many disorders. It has been reported that Oxygen free radicals may cause cellular damage by disturbing the membrane integrity through poly unsaturated fatty acid peroxidation.

In this review the sources for oxygen free radicals and their roles in the pathogenesis of ischemia-reperfusion injury, reperfusion arrhythmias, stunned myocardium, shock and atherogenesis are discussed. The agents that have been used mostly experimentally for the prevention of oxygen free radical injury are also mentioned.

**Key words:** Free radical, reperfusion injury, reperfusion arrhythmias.

İskemik period esnasında bu radikallerin yapımı çok artar(3) ve doğal savunma sistemleri yetersiz kalabilir. Bu koşullarda süperoksit ve hidrojen peroksit birbirleriyle reaksiyona girerek hidroksil radikalini (OH) üretirler(4). Bu son derece toksik radikale karşı herhangi bir savunma sistemi yoktur. Hidroksil radikali süperoksit radikalinden daha reaktif olup biyomembranlarda bulunan doymamış yağ asitlerini perokside ederek doku hasarı oluşturur(5). Membran lipidlerinin hidroksil radikali tarafından peroksidasyonu membran geçirgenliğinin artmasına, membran taşıma fonksiyonlarının bozulmasına ve kapiller endotel geçirgenliğinin artmasına yol açarak hücre ve doku harabiyeti meydana getirir(2).

Radikallerin zararlı etkilerine karşı hücrelerde çeşitli savunma sistemleri bulunmaktadır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve peroksidaz gibi enzimler; askorbik asit, alfatokoferol (vitamin E), sistein, indir-

Tablo 1. OSR nin etken olduğu klinik durumlar (4) (kısaltılarak alınmıştır.).

## MULTİORGAN ETKİLENMESİ

İnflamatuvar-immün zedelenme  
İske mi-Reperfüzyon hasarı

İlaç ve toksinlere bağlı zedelenme  
Demir Yükleme  
İlimokromatozis

Alkole bağlı zedelenme  
Radyasyon hasarı  
Yaşlanma

Kanser

Amiloid hastalığı

## İRİMER TEK ORGAN TUTULMASI

Eritrositler

Malarya

Akciğerler

A RDS

İlipcroksi

İilcotmsin toksisitesi

İaracjuat toksisitesi

Kardiyovasküler sistem

Alkolik kardiyomiopati

Atheroskleroz

Doksorubisin toksisitesi

Keshan hastalığı

Böbrek

Aminoglikozit toksisitesi

Ağır metal nefrotoksitesitesi

Gastrointestinal Sistem

Akut pankreatit

Alloksan diabeti

NSAİD ye bağlı lezyonlar

Eklemler

Romatoid artrit

Beyin

Hipertansif serebral hasar

Göz

Prematürelerin retinopatisi

Deri

Solar radyasyon

genmiş glutatyon gibi maddelerin radikal temizleme yeteneği olduğu bilinmektedir(6,7). Ancak iskemik koşullar altında bu savunma sistemlerinin etkinliği azalmaktadır(8).

Bugün pek çok hastalık ve patolojik durumun altında serbest radikal hasarının en azından kısmen yattığı düşünülmektedir. (Tablo 1) (5). Postiskemik dokuda süperoksit radikalinin esas kaynağı kısıntin oksidaz (KO) enzimidir (1). Sağlam dokularda total enzim aktivitesinin %90'ı kısıntin dehidrogenaz (tipD) olarak bulunmaktadır. Kısıntin dehidrogenaz radikal üretmez. İskemi veya hipoksi esnasında bu enzim hızla kısıntin oksidaz'a (tip O) dönüşür(1). KO süperoksit radikalini üreten enzimidir(1). İskemik hücrelerde ATP depoları hızla azalırken adenosin, inozin ve hipoksantin ve ksantin gibi pürin metabolitleri ortamda birikmektedir. Bunlar KO enziminin substratıdır. Reperfüzyon esnasında oksijenin dokulara yeniden girişi ile KO enzimi bu maddeleri kullanarak süperoksit üretiminde adeta bir patlamaya yol açmaktadır(1).

Dehidrogenazın oksidaza dönüşümünden hücre içinde bulunan proteazlar sorumludur(9). İskemik veya hipoksik koşullarda hücre zarının kalsiyuma karşı geçirgenliği artmakta, hücre içine giren kalsiyum dışarıya pompalanmamaktadır. Kalsiyum sito/olik proteazları aktive etmekte ve bunlar sitozolde bulunan kısıntin dehidrogenazın kısıntin oksidaza dönüşmesine yol açmaktadır.

İskemik dokuda radikallerin diğer bir kaynağı aktive olmuş nötrofillerdir(IO). Bu bölgeye toplanan nötrofiller NADPH-oksidad enzimi sayesinde süper oksit üretebilirler. Nötrofiller radikal üretiminden ayrı olarak kapiller tıkaçlar oluşturarak iskemik hasarın artışına katkıda bulunurlar. Nötrofil kemotaksisinin önlenmesi veya hayvanların nötropenik hale sokulması ile iskemik hasarın azaltılabildiği gösterilmiştir(11). İskemik dokularda arakidonik asit birikmesinin oksijen radikal yapımını artırabileceği düşünülmektedir (12,13). Siklooksijenaz enzimi radikal üretiminde direkt değil indirekt olarak rol almaktadır. İskemik dokularda süperoksit kateşolaminler ve bir dizi farklı maddenin otooksidasyonu ile de üretilebilir(10).

MİYOKARDIN İSKEMİ-REPERFÜZYON  
HASARI VE OSR

Miyokart iskemisinin yol açtığı doku hasarı doğrudan doğruya iskeminin şiddeti ve süresine bağlıdır. Hayvan deneylerinde koroner oklüzyonunun süresi uzadıkça infarkt alanının büyüdüğü gösterilmiştir. Vaktinde yapılan reperfüzyon insan ve hayvanlarda infarkt alanını küçültmekte, sol ventrikül fonksiyonlarını iyileştirmektedir(14). Bununla beraber reperfüzyonun kendisi de miyosit ve endotel hücresinde histolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak zaten var olan hasarda artışa neden olabilir. Buna reperfüzyon hasarı denilmektedir^15). Bu hasarın büyük kısmından intrasellüler ve ekstra sellüler kökenli oksijen

radikalleri sorumludur(3,11). Bu radikaller miyosit, damar endotel hücresi ve nötrofiller tarafından üretilmektedir. Nötrofiller reperfüzyon hasarını kapiller dolaşımı mekanik olarak tıkayarak ve/veya ortama proteolitik enzimler salgılayarak daha da artırabilirler(16). İskemik dokuda radikal temizleyici enzimlerin düzeylerindeki azalmalar nedeniyle reperfüzyon hasarı daha da şiddetlenmektedir.

Radikal yapımını engelleyen allopürinol, oksipürinol, ibuprofen, nafazatram, prostasiklin; radikalleri yok eden SOD katalaz, merkaptopro pionil glisin (MPG) gibi ajanların infarkt alanını küçülttüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur(2,7). Bununla beraber bu araştırmalarda altının çizilmesi gereken nokta I u ajanların reperfüzyondan önce ve reperfüzyon esnasında verildikleri taktirde etkili oldukları; sadece reperfüzyon esnasında verilince etkili olmadıklarıdır. SOD allopürinol, oksipürinol kullanıldığı halde reperfüzyon hasarının engellenemediğini gösteren çalışmalar da vardır(17-19). Bu nedenle irreversibl miyokard hasarında reperfüzyon dışında mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir.

### ÖRSELENMİŞ MİYOKARD (STUNNED) MYOCARPİUM) VE OSR

OSR nin suçlandığı bir diğer alan "örselenmiş miyokard" fenomenidir. Kısa bir iskemi döneminden sonra (köpeklerde onbeş dakikadan daha kısa) miyokard nekrozu olmadığı halde ventrikül kasılması u/un süre bozuk kalmakta, ancak zaman içerisinde geri dönmektedir(20). Postiskemik fonksiyon bozukluğunun süre ve şiddeti, iskeminin süre ve derecesine ve miyokardın iskemiden önceki durumuna bağlı olarak değişmektedir(20). Örselenmiş miyokard fenomeninin sıklık tekrarlanması halinde miyokarda nedbeleşme ve iskemik kardiyomyopati ortaya çıkabilir(20).

Allopürinol, SOD + katalaz, MPG, dimetiltilyoüre (DMTU) gibi anti-radikal ajanlar kontraktil fonksiyonlarda önemli düzeltilmeler sağlamaktadır (8,21-23). Örselenmiş miyokard fenomeninden sorumlu olan serbest radikallerin kökeni tam bilinmemektedir. Vurgulanması gereken nokta, örselenmiş miyokard fenomeninin bütünüyle OSR ile açıklanamıyacak kadar karmaşık olduğudur.

### REPERFÜZYON ARİTMİLERİ VE OSR

Reperfüzyon aritmileri klinikte karşılaşılan olağan bir fenomendir. Ventrikül fibrilasyonu dahil çeşitli ciddi aritmiler reperfüzyon esnasında görülebilmektedir(24,25). Anjiyoplasti ve trombolitik tedavilerin daha sık kullanılmasıyla bu tür aritmilerin insidansının artması beklenir.

Reentry fenomeni bu aritmilerin çoğunun nedeni olmaktadır(25). Fakat halen moleküler seviyedeki

mekanizmalar tam anlaşılmış değildir. Gerçekte aritmogenezide potasyum ve kalsiyum dengesindeki bozulmaların rolü olduğundan şüphe edilmemektedir. Ancak iyon dengesindeki bozulmaya yol açan primer mekanizma hala tartışmalıdır. Son zamanlarda süperoksit radikalının reperfüzyon aritmilerinin ortaya çıkmasında önemli rolünün olabileceği ileri sürülmektedir(24,25). Serbest radikaller ile aritmiler arasındaki ilişkiyi destekleyen indirekt veriler mevcuttur: SOD ve allopürinol, reperfüzyon aritmilerine yatkınlığı azaltmaktadır(24). Benzer sonuçlar değişik anti-radikal ajan kullanılarak ta elde edilmiştir(25).

### HEMORAJİK ŞOK VE OSR

Radikallerin şokdaki rolünü araştıran çalışmaların sayısı çok azdır. Ancak gerek klinik gerek deneysel veriler şokdaki doku hasarında serbest radikallerin rolünün olabileceğini düşündürmektedir(26). Şok esnasında tüm organ ve dokularda iskemi meydana gelmekte, ATP düzeyleri azalmakta, serum hipoksantin düzeyleri artmaktadır(1). Zamanında yapılan reperfüzyon (kan volümünün yerine konması) esnasında radikallerin ortaya çıkmasının kaçınılma/olduğu ileri sürülmektedir(1). Gerçekten allopürinol, SOD, fruktoz 1,6 difosfat (nötrofillerde OSR yapımını engelleyen ajan) gibi anti-radikal ajanların şokda survival ve hemodinamik parametrelere olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir(1,27,28). Bugün için şok patogene/inde OSR nin rolünün ve şok tedavisinin anti-radikal ajanların yerinin daha etrafli olarak araştırılması gerekmektedir.

### HİPERTANSİF VASKÜLER HASAR VE OSR

Başta beyin olmak üzere tüm organlarda hipertansiyonun yol açtığı vasküler zedelenmenin ölümcül sonuçları olduğu bilinmektedir. Vasküler zedelenmenin patogenezi olarak OSR üretiminin artması patogeneizde rol oynayabilir(13).

Arakidonik asidin siklo oksijenaz yoluyla metabolize edilmesi esnasında oksijen radikallerinin üretildiğini düşündüren veriler mevcuttur(13). Fakat bu üretimin tam mekanizması tartışmalıdır, indirekt bir mekanizmanın söz konusu olduğu düşünülmektedir. Hipertansif vasküler hasarda radikal temizleyicilerinin olumlu etkileri gösterilmiştir(13). Akut hipertansiyondan önce deney hayvanlarına SOD, mannitol (hidroksil radikal temizleyicisi) ve nitroblue tetrazolium (radikal temizleyici bir boya) verilmesi vasküler hasarı önlemekte veya azaltmaktadır(29). Radikal hipotezini destekleyen başka çalışmalar da vardır: Beyin damarlarında topikal arakidonik asit veya metabolitlerinin uygulanmasının yarattığı hasar SOD veya katalaz ile engellenmiştir(30).

## ATHEROSKLEROZ VE OSR

"Köpük hücresi" adı verilen stoplazmaları yağla dolu olan makrofajların aterogeneze önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir(31). Bu hücreler OSR üreterek çevredeki endotel hücrelerine zarar verebilirler, makrofaj kökenli oksijen radikalleri hücre dışındaki "düşük dansiteli lipoproteinler" (LDL) oksitleyerek bunun makrofaj içine daha kolay alınmasına veköpük hücre formasyonuna yol açabilir(31,32). Bugün için serbest radikallerin köpük hücre formasyonunda dolayısıyla aterogeneze rollerini açıklayacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Mc Cord JM: Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312: 159-163, 1985.
2. Maza SR, Frishman WH: Therapeutic options to minimize free radical damage and thrombogenicity in ischemic-reperfused myocardium. *Am Heart J* 114: 1206-1215, 1987.
3. Jolly SR, Kane WJ, Bailie MB, Abrams CD, Lucchesi BR: Canine myocardial Reperfusion injury. *Circ Res* 54: 277-285, 1984.
4. Myers CL, Weiss SJ, Kirsh MM, Schlafer M: involvement of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in the oxygen paradox. *J Moll Cell Cardiol* 17: 675-684, 1985.
5. Cross CE: Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 107: 526-545, 1987.
6. McCord JM, Fridovich I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann intern Med* 89: 122-127, 1978.
7. Simpson PJ, Mickelson JK, Lucchesi BR: Free radical scavengers in myocardial ischemia. *Fed Proc* 46: 2413-2421, 1987.
8. Przyklenk K, Kloner RA: Superoxide dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the "Superoxide dismutase". *Circ Res* 58: 148-156, 1986.
9. McCord JM: Oxygen derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation *Fed Proc* 46: 2402-2406, 1987.
10. Babior BM: Oxygen dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 298:659-668,1978.
11. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR: Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation* 67: 1016-1023,1983.
12. Chien KR, Han A, Sen A, Muja M, Willerson JT: Accumulation of unesterified arachidonic acid in ischemic canine myocardium. *Circ Res* 54: 313-322, 1984.
13. Hammond B, Kontos HA, Hess ML: Oxygen radicals in the adult respiratory distress syndome, in myocardial ischemia and reperfusion in jury, and in cerebral vascular damage. *Can J Physiol Pharmacol* 63: 173-187, 1985.
14. Baughman KL, Morokopr, Vatner SF: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size and survival on conscious dogs. *Circulation* 63: 317-323, 1981.
15. Braunwald E, Kloner RA: Myocardial reperfusion: A double edged sword. *J Clin Invest* 76: 1713-1719, 1985.
16. Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA et al: Neutrophil mediated injury to endothelial cells. *J Clin invest* 77:1233-1243, 1986.
17. Das DK, Rao PS, Engelman RM: Role of xanthine Oxidase inhibitor as free radical scavenger. *Circulation* 76 Supp 4:198, 1987 (abst.).
18. Reimer KA, Jennings RB: Failure of xanthine Oxidase inhibitor allopurinol to limit infarct size after ischemia and reperfusion in dogs. *Circulation* 71: 1069-1075, 1985.
19. Uraizee A, Reimer KA, Murry CE, Jennings RB: Failure of SOD to limit size of myocardial infarction after 40 minutes of ischemia and 4 days of reperfusion in dogs. *Circulation* 75: 1237-1248, 1987.
20. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: Prolanged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149, 1982.
21. Charlat ML, O'Neill PG, Egan JM: Evidence for a Pathogenetic role of xanthine oxidase in the stunned myocardium. *Am J Physiol* 252 :(H) 566-573, 1987.
22. Myers ML, Bolli R, Lekich R: N-2 Mercapto propionylglycine improves recovery of myocardial function following reversibl regional ischemia. *J Am Coll Cardiol* 8:1161-1173, 1986.
23. Bolli R, Zhu WX, Hartley CJ et al: Attenuation of dysfunction in postischemic stunned myocardium by dimethylthiourea. *Circulation* 76: 458-468, 1987.
24. Manning AS, Coltart DJ, Hearse DJ: Ischemia and reperfusion-mduced arrhythmias in the rat. *Circ Res* 55: 545-548, 1984.
25. Bernier M, Hearse DJ, Manning AS: Reperfusion induced arrhythmias and oxygen derived free radicals. *Circ Res* 58: 331-340, 1986.
26. Lefler AM, Araki H, Okamatsu S: Beneficial actions of a free radical scavenger in traumatic shock and myocardial ischemia. *Circ Shock* 8: 273-282, 1981.
27. Crowel JW, Jones CE, Smith EE: Effect of allopurinol on hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 216: 744-748, 1969.

28. Markov AK: Hemodynamics and metabolic effects of fructose 1,6 diphosphate in ischemia and shock. *Ann Emerg Med* 15: 1470-1477, 1986.
29. Kontos HA, Wei EP, Dietrich WD et al: Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertension. *Am JPhysiol* 240:H 511-527, 1981.
30. Kontos HA, Wei EP, Povlishock JT, Christman CW: Oxygen radicals mediate the cerebral arteriolar dilatation from arachidonate and bradykinin in cats. *Circ Res* 55:295-303, 1984.
31. Mitchinson MJ, Ball RY: Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 1(8551): 146-149, 1987.
32. Heiuecke JW, Baker L, Rosen H, Chait A: Superoxide-mediated modification of low density lipoprotein by arteriolar smooth muscle cells. *J Clin Invest* 77: 757-761, 1986.