

Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Sistem

Oxidative Stress and the Cardiovascular System

Dr. Akın YEŞİLKAYA^a

^aBiyokimya AD,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
ANTALYA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Akın YEŞİLKAYA
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya AD,
07070 ANTALYA
yesilkaya@akdeniz.edu.tr

ÖZET Reaktif oksijen türleri (ROS) insan vücudunda birçok fizyolojik olaylara katılmakta ve normal şartlar altında oksidantların üretimi ve oranları antioksidantlar tarafından dengelenmektedir. Patolojik koşullarda ROS, renal ve kardiyovasküler disfonksiyonunda önemli bir role sahiptir. NADPH oksidaz, ksantin oksidaz, lipoksijenaz veya nitrik oksit sentaz önemli ROS kaynaklarıdır, Oksidatif stres hipotezinin aterosklerozda etkili olduğu konusunda deliller hızla çoğalmaktadır. Kan damarlarında ROS vasküler fonksiyonu ya oksidatif hasar vermek suretiyle ya da anormal kontraksiyon, imflamasyon, proliferasyon veya yeniden modelleme şeklinde etkilemektedir. Burada vaskülerleri etkileyen ROS mekanizmaları üzerinde yoğunlaşacağız.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres; kardiyovasküler sistem

ABSTRACT Reactive oxygen species (ROS) influence many physiological processes in the human body and under normal conditions the rate and magnitude of oxidant formation is balanced by antioxidants. Under pathological conditions ROS play an important role in renal and cardiovascular dysfunction. These ROS can be released from NADPH oxidase, xanthine oxidase, lipoxygenase, or nitric oxide synthase in vascular cells. There are growing evidences that the oxidative stress hypothesis effect atherosclerosis. ROS can modulate vascular function either by direct oxidative damage or by activating cellular signaling pathways that lead to abnormal contractile, imflamatory, proliferative, or remodeling properties of the blood vessel. Here we focused on the ROS mechanisms that effect the vasculature.

Key Words: Oxidative stres; cardiovascular system

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S35-S37

Kardiyovasküler sistem, embriyonik gelişim esnasında oluşan ilk fonksiyonel sistem olup bir kas pompası olan kalp ile arter ve venler olarak bilinen, kanın dolaştığı damarlardan oluşan bir sistemdir. Kalp kası kasıldığında bütün vücut hücrelerinin canlılığını koruması için gerekli besinleri taşıyan kanı hareket ettirir. Bu yaşamsal sıvı bütün organlara oksijen sağlarken, hücre metabolizması sonucunda oluşan karbon dioksitin ve metabolik artıkların uzaklaştırılmasını sağlar. Kardiyovasküler sistemin hassas regülasyonu insan yaşamı için önemlidir; sistemde meydana gelen bir dengesizlik hayat kalitesini etkileyebileceği gibi ölümle de sonuçlanmaktadır. Dünya üzerindeki ölümcül vakaların içerisinde kardiyovasküler hastalıkların birinci sırada olması bu sistemin önemini daha da belirginleştirmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresin önemi son yıllarda yapılan çalışmalarda oldukça ön plana çıkmıştır.

Oksidatif stresin kaynağı olan serbest oksijen radikalleri ilk olarak yağların kimyasal yapılarının incelenmesi ile ortaya çıkmıştır. Katı ve sıvı yağların korunması ve saklanması eski zamanlardan beri insanlığın ilgisini uyandırmıştır. Beklemiş katı ve sıvı yağların yapısında, renginde, tadında ve kokusunda karakteristik değişikliklerin ortaya çıkması "kokuşmuşluk" olarak bilinen kimyasal bir oksidasyon sonucu olduğu 1940'larda ortaya konmuş olup mekanizma oksidatif serbest radikal zincir reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. Biyolojik sistemlerde bu olay; doymamış yağ asitlerinin (polyunsaturated fatty acids; PUFA) serbest radikal oksidasyonu veya lipid peroksidasyonu (LPO) olarak bildirilmiştir.^{1,2}

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış fazladan bir elektron bulunduran oldukça reaktif bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Son derece toksik olan bu bileşikler membranlar, lipidler, enzimler, nükleik asitler ve polisakkaritler gibi moleküllere saldırarak yapılarının bozunmasına dolayısıyla da bu moleküllerin sorumlu oldukları fizyolojik etkilerin bozulmasına da neden olurlar. Hücre ortamında bu tür radikallerin oluşumu çeşitli reaksiyonlarda açığa çıkan elektronların moleküller oksijene aktarılması esnasında olmaktadır. Glikolizis, yağ asidi oksidasyonu ve sitrik asid siklusu gibi metabolik reaksiyonlarda açığa çıkan elektronlar NADH ve FADH₂ üzerinden, mitokondride oksidatif fosforilasyona uğramakta ve redüksiyon aşamaları sonucunda su oluşmaktadır. Ancak bu redüksiyon sırasında bazı aşamalarda (%1-2 oranında) reaksiyonun kısmen cereyan etmesi, farklı basamaklarda süperoksit anyonu (O₂⁻), hidroksil radikali (⁻OH), singlet oksijen (¹O₂) ve hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi toksik ve reaktif oksijen türlerinin (ROS; reactive oxygen species) ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ortaya çıkan mitokondriyal ROS üretim miktarı ve bunun mitokondriyal DNA'daki hasarının oranı ile membran yağ asitlerinin doymamışlığının derecesi yaşam uzunluğu ile orantılıdır. Bu da yaşlanmada serbest radikallerinin etkisini gösteren teoriyi doğrudan destekleyen delillerin başında gelmektedir.

Diğer hücre ROS kaynakları içerisinde NADPH oksidaz'lar, ürik asit metabolizmasının son enzimi olan ksantin oksidaz/ksantin dehidrojenaz, nitrik oksit sentaz, sitokrom p450 ve araşidonik asit metabolizmasının önemli enzimlerinden olan siklooksijenaz mekanizmaları sayılmaktadır.

Hiperoksi durumunda, inflamasyonda ve radyasyon gibi çevresel faktörlerin etkisiyle bu radikallerin üretimi son derece artar ve membranlar, enzimler, nükleik asit-

ler ile polisakkaritler üzerinde toksik etkiler yaparak çeşitli doku hasarlarına neden olurlar.

Vücutun, farklı hücresel kompartmanları içinde, serbest oksijen radikallerinin oluşturacağı oksidatif stresle uğraşacak bir savunma hiyerarşisi vardır. Bu amaçla organizmalar biyolojik bütünlüklerini, hasardan korumak için endojen koruma sistemlerine sahiptirler. A, C ve E vitaminleri; glutatyon ve sistein gibi sülfidril grubu ihtiva eden bileşikler; Zn, Mn, Cu gibi eser elementler; süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidan enzimler oksijenin sitotoksitesine karşı hücre savunma mekanizmasında yer alan başlıca bileşiklerdir.

Süperoksit, nitrik oksit (NO), H₂O₂, hipoklorik asid (HOCl), hidroksil, alkoksil ve peroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin üretimi ile onlara karşı oluşan antioksidan savunmalar arasındaki dengenin bozulması, doku hasarının artmasına sebep olan oksidatif stresi oluşturur.

Nitrik oksitin vazodilatör etkisi yaklaşık son 10-15 yıl içerisinde ortaya konulmuş ve mekanizması aydınlatılmıştır. Nitrik oksidin fazlasının sitotoksik etki gösterdiği bildirilmektedir. Sigara dumanında yüksek miktarlarda bulunduğu gibi endojen olarak makrofaj veya nötrofil aktivasyonu ile de aşırı miktarda üretilebilmektedir. Enzimatik olarak NO oluşumu nitrik oksit sentaz (NOS) üzerinden meydana gelmekte ve reaksiyon Ca²⁺ ile aktive olmaktadır. Substrat olarak arginin kullanılmakta ve reaksiyon sonucunda sitrulin ve NO oluşmaktadır. Nitrik oksit'in önemli reaksiyonlarından biri oksijen radikallerinden olan süperoksit anyonu ile reaksiyonudur. Fazla reaktif olmayan NO, ortamda bulunan süperoksit anyonu ile reaksiyona girip oldukça reaktif olan peroksinitriti oluşturmaktadır. Peroksinitrit, etrafında bulunan fenolik bileşikleri, özellikle proteinlerdeki tirozil, sisteinil ve triptofan birimlerinin nitritlenmelerine neden olmaktadır.³ Bunun sonucunda da bazı proteinlerin fonksiyonel özelliklerinin kaybolmasına neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada da insan eritrosit membranlarında peroksinitrit, intrasellüler redükte glutatyon miktarının azalmasına, membran proteinlerindeki tiyol gruplarının oksidasyonuna, membranlardaki lipid peroksidasyonunun başlatılmasına, eritrosit membranında bulunan asetilkolin esteraz ve ATPaz inaktivasyonuna neden olduğu bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda birçok kardiyovasküler hastalıkta ve onların komplikasyonlarında oksijen radikallerinin rolleri artık ortaya konulmuştur. Arteriyoskleroz'da damarın intima tabakasında görülen plağın oluşumu LDL partiküllerinin oksidasyonu ile baş-

lamaktadır. Okside-LDL partikülleri damar endotelinden içeri girdiğinde makrofajların saldırısına uğrarlar ve bunun sonucunda makrofajlar aktive olmuş köpük (foam) hücrelerine dönüşür. Köpük hücrelerinin lökositlerle bir araya gelmeleri ile yağ çizgileri oluşmaktadır. Ayrıca köpük hücreleri büyüme faktörlerini salarak vasküler düz kas hücrelerinin intimaya migrasyonuna ve proliferasyonu neticesinde de ileri aşamada fibröz plak yapısı oluşumuna neden olmaktadır. Fibrozisin devam etmesi ve kalsifikasyonun başlaması, fibröz bir kapağın yağca zengin tabakayı örtmesi ile sonuçlanmaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin ölmeleri de buradaki fibröz dokuyu artırmaktadır. Akut koroner sendromda (örneğin miyokard enfarktüsde) fibröz plağın yırtılması sonucu trombositlerin bu bölgeye yerleşmeleri damarın tamamen tıkanması ile sonuçlanmaktadır.^{4,5}

Hipertansiyon, özellikle dünyada çok yaygın bir problem olup birçok hastalığın ortaya çıkma riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda hipertansiyonun moleküler mekanizmasında rol alan 50'den fazla genin bulunduğu ortaya çıkmıştır. Ancak anjiotensin II (Ang II)'nin hipertansiyon üzerine olan etkisi kısmen aydınlatılmış olup damar hücrelerinde bulunan NAD(P)H oksidaz sistemini aktive ettiği belirlenmiştir.⁶ Transgenik veya spontan hipertansif hayvanlarla yapılan çalışmalarda statinlerin uygulanmasını takiben süperoksit anyonu artışı azalmış ve belirgin olarak kan basıncında düşme gözlenmiştir. Hipertansifli hastaların, anjiotensin reseptör blokerleri ile tedavi edilmesi sonucunda sadece tansiyonlarının düşmediği, aynı zamanda reaktif oksijen

türlerinin bir göstergesi olan malondialdehit miktarlarının da azaldığı görülmüştür. Elde edilen veriler, oksidatif stresin hipertansiyonun bir modülatörü olduğunu gösterir.⁷

İnflamasyonda, oksijen radikallerinin hem fizyolojik hem de patolojik olarak etken rolleri bulunmaktadır. Makrofajlar ve sitokinlerin aktif hale geçmesi, reaktif oksijen ve nitrojen türlerini harekete geçirmekte ve sepsisi de içeren çeşitli inflamasyon patolojilerini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda inflamasyonu takiben, hem çeşitli dokularda hem de farklı arterlerde iNOS ekspresyonunun ve aktivitesinin arttığı ve beraberinde prostasiklin seviyesinin de yükseldiği gözlenmiştir. Her iki parametrenin fizyolojik fonksiyonları göz önüne alındığında, yükselmeleri sonucunda hipotansiyon oluşumu kaçınılmazdır. Süperoksit anyonu ile nitrik oksidin birleşmesi sonucunda peroksinitrit meydana gelmekte ve bu da proteinlerin tirozin birimlerinin nitritlenmesine neden olmaktadır. Nitritlenen bu tirozil birimlerinin de muhtemelen, siklooksijenaz aktivasyonu gibi bazı fizyolojik olayları tetiklediği düşünülmektedir. Bu aktivasyonun, endotoksemik şokta görülen agresif hipotansiyonun nedeni olabileceği düşünülmektedir.^{8,9}

Oksidatif stres sonucu ortaya çıkan radikallerin kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi olduğu artık kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar ortaya çıkan oksijen radikallerinin etkilerinin sonuçlarından çok mekanizmayı hangi aşamada durdurulabileceği ve yarattıkları bozuklukların ne şekilde rejenere edilebileceği konusunda yoğunlaşmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tappel AL. Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed Proc* 1973;32:1870-4.
2. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1984;105:273-82.
3. Bartosz G. Peroxynitrite: mediator of the toxic action of nitric oxide. *Acta Biochim Pol* 1996;43:645-59.
4. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:29-38.
5. Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function, and disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232:27-37.
6. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004;44:248-52.
7. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-8.
8. Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *Gen Physiol Biophys* 2004;23:265-95.
9. Zou M, Yesilkaya A, Ullrich V. Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev* 1999;31:343-9.