

Ateroskleroz ve Antioksidanlar

Uzm. Dr. İbrahim TEK
Ankara Üniversitesi Acil Servis
İç Hastalıkları Uzmanı
Dr. Müge AKSOY
Ankara Üniversitesi
Araştırma Görevlisi

Ateroskleroz orta ve büyük musküler ve elastik arterlerin kalınlaşma ve sertleşme şeklindeki lezyonlarını tanımlayan bir terimdir.

Ateroskleroz lezyonları arterin iç tabakasında, intimasında olur. Aterosklerotik lezyonlar iki farklı şekilde gelişebilir. Birincisinde lezyonlar genellikle ekzantriktir, lezyon yeterince büyürse arteri oklüze eder ve doku veya organa kan sunusundaki azalma sonucu iskemi veya nekroz olur. İntimal kalınlaşmanın diğer bir formu ise intimadaki kalınlaşmanın arteriyel dilatasyonla birlikte oluşudur, böylece arter lümen çapında önemli bir değişiklik olmaz, klinik seyir nadirdir.

Aterosklerozun en sık görüldüğü arterler aorta, femoral, popliteal, tibial arterler, koroner arterler, internal ve eksternal karotid arterler ve serebral arterlerdir. Ateroskleroz küçük arterlerde, özellikle bacak arterleri ve koroner arterlerde sigara içenlerde ve glukoz intoleransı olanlarda çok yaygındır. Koroner ateroskleroz koroner arterle-

rin ostiumlarına yakın segmentlerinde sık olur. Epikardial damarlarda tutulum sıklıkla, intramyokardial arterler genelde korunur. Ateroskleroz herbiri diğerinden bağımsız risk faktörleriyle ilişkilidir. Bunları üç grupta inceleyebiliriz;

A) Değiştirilemeyen risk faktörleri;

- ilerleyen yaş
- erkek cinsiyet
- aile öyküsü

B) Değiştirilebilen risk faktörleri;

- hipertansiyon
- hiperkolesterolemi
- diyabet
- sigara
- hiperhomosisteinemi

C) Olası diğer nedenler;

- obezite
- sedanter yaşam
- oral kontraseptif kullanımı

Aterosklerozun erken safhasında yağlı çizilenmeler ileri safhalarında ise fibröz plaklar ve komplike lezyonlar görülür.

Ateroskleroz Fiziopatolojisi

Aterosklerozun nasıl oluşmaya başladığı henüz tam olarak çözümlenmemiş bir sorundur. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür.

Monoklonal hipotez: Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Aterosklerotik plak üzerinde yapılan izozim çalışmalarından bu sonuca varılmıştır. Virüsler, kimyasal ajanlar veya diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen hücre transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadır.

Zedelenmeye yanıt (the response-to-injury) **hipotezi** en popüler olanıdır. Bu hipotez temel olarak vasküler yapının iç kısmını oluşturan endotelin herhangi bir şekilde zedelenmeye uğramasını öngörmektedir. Bu zedelenmeler endotel hücrelerde uzun süreli inflamatuvar yanıtta artmaya neden olan değişiklikler oluşturmaktadır. Endotel hücresinin zedelenmesi ile fizyopatolojik yolak en azından iki şekilde ilerler. Endotel zedelenmesi growth faktör sekresyonuna neden olabilir. Monositler endotele tutunur, bu arada growth faktör salınımı devam eder. Monositlerin subendotelial bölgeye migrasyonu yağlı çizgilerin oluşumuna ve PDGF gibi growth faktörlerin salınımına yol açar. Makrofaj, endotel veya her ikisinden salınan growth faktörlerin etkisiyle yağlı çizgiler direkt olarak fibröz plaklara dönüşebilir. Makrofajlar üzerindeki endoteli uyabilir ve/veya hasara uğratabilirler. Bazı durumlarda makrofajlar endotel örtülerini kaybedebilirler ve bunlara trombositler yapışır ve böylece üç growth faktör kaynağı sağlanmış olur. Proliferatif lezyondaki bazı düz kas hücreleri de PDGF gibi growth faktörleri yapabilir ve salgılayabilir. İkinci yolla ise endotel injurisi olabilir ama endotel sağlamdır. Artan endotelial turnover endotel hücreleri tarafından

growth faktör yapımıyla sonuçlanır. Bu ise düz kas hücrelerinin mediadan intimaya migrasyonuna neden olur, düz kas hücreleri de PDGF oluşturur. Bu etkileşimler sonucu fibröz plak ve ileri lezyonlar meydana gelir. Bu özellikleri ile zedelenmeye yanıt hipotezi aşırı bir inflamatuvar özellik taşımaktadır.

Plak Sınıflaması

Amerikan Kalp Cemiyeti tarafından (AHA) 1995 yılında tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma kabaca plağın evrelerine göre yapılmaktadır.

Tip I Lezyon: (Başlangıç lezyonu) Lümenin sağlam endoteliumu geçerek intimaya geçen ve burada toplanan monosit içerir.

Tip II Lezyon: (Yağlı çizgilenme) Lipidle yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotelium altında fokal toplanmasını kapsar.

Tip III Lezyon: Köpük hücrelerinin fokal olarak toplanmasına ek olarak ekstraselüler lipidin küçük havuzculuk şeklinde bulunmasını içerir.

Tip IV Lezyon: Köpük hücrelerine ek olarak endotelium altında düz kas hücreleri görülmeye başlanmış ve ekstraselüler lipid, lipid çekirdeğini oluşturacak şekilde toplanmaya başlamıştır.

Tip V Lezyon: Önceki lezyonlara ek olarak belirgin bağ dokusu depolanması ve fibröz kep formasyonunu içerir.

Tip VI Lezyon: Tromboz ile komplike ateroskleroz plağını içermektedir.

İlk üç lezyon klinik olarak sessizdir ve önemleri sınırlıdır. Tip IV ve V lezyonlar patolojik önemlerinin yanı sıra klinik önem de taşırlar ve semptomların kaynağı olabilirler. Tip VI lezyonlar ise esas olarak stabil anjina ve ani ölüm gibi ciddi klinik tabloların altında yer almaktadır.

Serbest Radikal Hasarına Karşı Antioksidan Savunma Sistemleri

1- Hücre İçi Antioksidanlar: Hücre içi savun-

mada en önemli enzimler, süper oksit Dimutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidazdır. Kalbin antioksidan defans mekanizmaları da bu üç enzimi ve diğer endojen antioksidanlardan vit. E, askorbik asit ve sisteini içerir.

Süperoksid Dismutaz: Süperoksid anyonlarının klirensinde temel mekanizmayı oluşturan enzimdir. 1969 yılında Mccord ve Fridovich tarafından izole edilmiştir. Süperoksid anyonlarının, H_2O_2 ve O_2 'ye dismutasyonunu katalize eder. Bu reaksiyon spontan olarak da gerçekleşebilmektedir. Ancak SOD intraselüler dismutasyon hızını yüzmilyon kat artırır. SOD'in en az 3 ayrı formu tanımlanmıştır. Bakır ve çinko içeren bir formu sitozolde bulunur, manganez içeren formu mitokondride ve demir içeren üçüncü formu ise E.coli sitoplazmasında bulunur. Kalpteki SOD aktivitesi karaciğerden en az dört kat daha yavaştır.

Katalaz ve Glutatyon Peroksidaz: Bu iki enzim SOD tarafından oluşturulan H_2O_2 metabolizmasında önemlidir. Katalaz esas olarak sitozolde bulunur, H_2O_2 'nin suya indirgenmesini katalize eder. Katalaz myokardiumda çok düşük konsantrasyonda bulunurken, glutatyon peroksidaz (selenyuma bağlı enzim) belirgin konsantrasyonda bulunur.

Glutatyon Sistemi: Glutatyonun myokard metabolizmasında önemli bir rol oynadığına dair bir çok çalışma vardır. Kardiyak glutatyonun %95'den fazlası redükte (indirgenmiş) formdadır. Aerobik myokardiumda redükte glutatyonun (GSH) okside forma (GSSG) oranı 50'nin üzerindedir. Elektrofik metabolitlerin ve reaktif oksijen ara ürünlerinin detoksifikasyonunda glutatyon anahtar rol oynar. Glutatyonun peroksidlerle ve disülfidlerle reaksiyonu sonucu glutatyon disülfid (GSSG) ya da GSH'a ekli lipid ya da protein oluşur. Glutatyon redüktaz, disülfidleri (GSSG) NADPH'ı kullanarak indirger.

GSSG'nin redüksiyonu için gerekli olan NADPH'ın tükenmesi de hücrede serbest radikallerin oluşturduğu stresin başka bir boyutudur.

Glutatyon peroksidazın kosubstratı olan redükte glutatyon (GSH), serbest oksijen radikallerine karşı etkili bir koruyucu rol oynar ve membran lipidlerinin peroksidasyonunu önler. Bu koruyucu mekanizma artmış intraselüler GSSG'nin oluşumuyla sonuçlanır. Glutatyon dengesinin değişmesi selüler oksidatif olaylarda önemli bilgiler sağlar ve GSSG'nin doku birikimi ve/veya koroner dolaşıma salınması oksidatif stresin sensitif ve kesin bir indekssidir.

2- Membran Antioksidanları: En önemlisi vit. E dir. Vit. E, poliansatüra yağ asitlerini lipid peroksidasyonuna karşı korumada görev alan ve yağda çözünen en önemli antioksidandır. Peroksi radikallerini temizleyerek peroksidasyon zincirini uzatan basamakları engellemekte ve zincir kırıcı bir antioksidan olarak tanımlanmaktadır.

- **vit. E:** yağda çözünen zincir kırıcı antioksidan

- **beta karoten;** yağda çözünen radikal yakalayıcı

- **koenzim Q;** enerji metabolizmasındaki major rolüne ilaveten antioksidan görevi de vardır.

3- Hücre Dışı Antioksidanlar: İnsan vücudunda plazma, BOS, sinoviyal sıvı gibi ekstraselüler sıvılarda çok sayıda antioksidanlar vardır. Enzimatik antioksidan etkileri düşüktür.

Antioksidan Vitaminler ve Kardiovasküler Hastalıklara Ait Klinik Denemeler ve Sonuçları

Beta Karoten

Hastalar (84331) gözlemsel prospektif çalışmaya alındı. Her şeyin ötesinde prospektif çalışmalar beta karotenin kardioprotektif

olarak kullanımını destekleyecek pozitif sonuçlar verdi. Fakat 3 ana prospektif çalışmalara ait çelişkili sonuçlar elde edildi; sağlık profesyonel çalışmasında (HPS-A.B.D.) ki-40-75 yaşları arasında, KKH olmayan 39000 erkek hasta ortalama 4 yıl takip edilen- vitamin alımının en yüksek olduğu grup ile en düşük olduğu grup kıyaslandığında KKH hadiselerinde %29'luk düşüş tespit edildi. Buna mukabil Hemşire Sağlık Çalışmasında (NHS) ki- 87000 kadın hasta ortalama 8 yıl takip edilen- daha önce vit. E. ve vit. C almı olan hastalarda beta karoten alımı ve kardiovasküler hastalık arasında hiçbir ilişki bulunmamış. Buna benzer olarak Kushi ve arkadaşlarına ait çalışmadaki- 35000 postmenopozal kadın ortalama 8 yıl takip edilen- koroner kalp hastalığına yönelik hiçbir yarar gösterilememiş. 2748 erkek ve 2385 kadın üzerinde yapılan bir Finlandiya çalışmasında koroner kalp hastalığına ait ölüm riskini azalttığı gözlenmiştir. 1299 kişilik Bakımevi çalışmasında beta karotenin yüksek miktarlarda alımının koroner kalp hastalığına ait ölüm riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Daha bir çok yapılan küçük prospektif çalışmalar diyetle yüksek beta karoten alımının koruyucu etkisini ortaya çıkarmıştır.

Vaka kontrol çalışmalarına göre 3 çalışmadan 2'si beta karotenin diyetle yüksek miktarda alımı ile kardiovasküler olayları arasındaki belirgin ilişkiyi göstermiştir.

Klinik Deneyimler

71000'in üzerinde vaka rastlantısal olarak beta karotenle yapılan klinik denemeye alındı. Beta karotenle yapılan klinik denemelere ait sonuçlar kardiovasküler hastalık (KVH) ve kansere karşı koruma yönünden faydalı olduğunu göstermekten uzaktı. Ek olarak malignite riskindeki belirgin artış başlangıç çalışmalarında ve bunların metaanalitik sonuçlarında görünür hale geldi. Alfa takofe-

rol/beta karoten (ATBC) çalışması, 50 mg alfa-takofeol ve 2x2 fabrika yapımı beta-karotenin 20 mg/gün'lük kullanımının 29000 Finlandiyalı erkek, sigara kullanan hastada akciğer kanserine karşı koruma etkisini araştırdı. 3 yıl sonunda beta karoten değerlerinde 15 katlık artış olmasına rağmen, alfa takofeolün serum değerleri ılımlı olarak yükseldi. 6.5 yıllık takipten sonra beta karoten desteği total mortalitede ve AC kanserinde belirgin artışa ve KVH'a bağlı ölümlerde belirsiz artışa yol açtı.

Lipid Resarch Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) plasebo grubundaki 1883 erkeğin 13 yıl takibi sonucuna göre nonfetal MI veya koroner ölüm serum karatonoid konsantrasyonu 3.16 umol/L'ün üzerinde olanlarda, 2.33 umol/L'den az olanlara göre %36 azaldı.

Beta karoten ve retinolün kanserden korumada etkisi araştırması (CARET) sigara içmekte olan, eskiden sigara içmiş, asbeste maruziyet hikayesi olan 18134 rastlantısal olarak seçilmiş kişide 30 mg beta karoten ve 25000 IU retinol ile plasebonun etkisini araştırdı. Tedavi alan grupta AC kanserinde belirgin artış olması nedeniyle zamanından önce 4. yılın sonunda durduruldu. Doktorlar sağlık çalışmasında (PHS) rastgele seçilmiş 22071 sağlıklı erişkin erkek hekim belirli günlerde 50 mg beta karoten veya plasebo almak üzere çalışmaya alındı. Ortalama 12 yıllık takip sonunda total mortalitede, kanser mortalitesinde, KVH mortalitesinde hiçbir farklılık saptanmadı. Ek olarak üç küçük çalışma beta karoten desteğine bağlı belirsiz bir yarar gösterdi. İlginç olarak ATBC çalışmasında Greenberg ve grubunun çalışmasında olduğu gibi epidemiyolojik ve deneysel araştırmalara ait sonuçların farklılıkları ortaya çıktı. Aslında beta karoten tedavisine bağlanan yüksek ölüm oranları beta karotenin plazmatik konsantrasyonu ile vaka insi-

dansı ile paralellik göstermiyordu. Bunun dışında beta karotenin yükselen konsantrasyonları ve ölüm riski arasındaki ters ilişki açıktır.

Vitamin C

Epidemiyolojik Çalışmalar

İngiltere, İskoçya ve USA'da yürütülen ekolojik çalışmalar genellikle antioksidan maddelerden zengin olan taze meyva ve sebzenin diyetle alımı ile KVH mortalitesi arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir. 110483 vaka vit. C üzerine prospektif çalışmaya alındı ama uyumsuz sonuçlar verdi: En büyük üç kohort çalışmasında (Kushi ve ark., hemşire sağlık çalışması, sağlık profesyonelleri çalışması) 150000'den fazla vaka değerlendirildi. Vit. C alımı ile KVH arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuca karşılık geniş, prospektif, populasyon bağımlı NHANES çalışması ABD'de 11348 yetişkini 10 yıl boyunca takip etti ve diyetle en az 50 mg/gün vit. C alan vakalarda daha düşük dozda vit. C alan gruba göre %34 daha düşük mortalite oranı ortaya koydu.

Klinik denemeler

Çin kanserden koruma çalışması Linxion köyünde yaşamakta olan kötü beslenmiş 29854 hastaya 10 antioksidan maddenin çeşitli kombinasyonlarını 2x4 fabrika üretimi şeklinde uygulamış ve 5 yıl boyunca takip etmiş olan geniş ölçümlü bir çalışmadır. Bu çalışmada vit. C ve molibdenyum içeren diyet desteği KVH mortalitesiyle ilişkili değildi. Fakat özefajjal, gastrik ve total kanser mortalitesine yönelik cesaret verici sonuçlar elde edildi.

Vitamin E

Epidemiyolojik Çalışmalar

Çok sayıda geniş prospektif epidemiyolojik

çalışma vitamin E alımı ile KVH riski arasındaki belirgin ters korelasyonu ortaya koydu. Hemşirelerin sağlık çalışmasında 87000 kadın ortalama 8 yıl boyunca takip edildi. Araştırmacılar vit. E alımı en yüksek olanla düşük alan grubu karşılaştırdıklarında KKVH riski birinci grupta %34 azaldı. Sağlık profesyonel çalışmasının sonuçları da hemşirelerin sağlık çalışmasına benzerdi. Birinci grupta KVH riskinde %39'luk düşüş görüldü. Bu iki çalışmadan farklı olarak 35000 postmenopozal kadın üzerinde ortalama 7 yıllık takip sonucunda yapılan epidemiyolojik çalışmada diyetle yüksek miktarda vit. E alanlarda KVH riskinde % 62'lik düşüş gözlemlendi. Finlandiya'da yapılan epidemiyolojik prospektif çalışmada 2748 erkek ve 2385 kadın 14 yıl boyunca takip edildi. Yüksek vit. E alan gruptaki erkeklerin KVH'a bağlı ölümlerinde anlamsız dikkat çekici olmayan %34'lük bir düşüş vardı. Tam tersine yüksek alım grubundaki kadınlarda anlamlı derecede %65'lik bir düşme gözlemlendi.

Klinik denemeler

Cambridge Kalp Antioksidan Çalışması (CHAOS) çift kör plasebo kontrollü rastgele seçilmiş angiografik olarak kanıtlanmış KKH olan 2002 hastaya ait çalışmaydı. Hastalar 400 veya 800 IU vit. E almak üzere gruplara ayrıldı ve 18 ay boyunca takip edildi. Nonfatal MI insidansı etkileyici olarak %77 azaldı. ATBC çalışmasında günlük 50 IU vit. E alımı angina riskinde azalma sağlamış fakat KVH'tan ölüm riskini azaltmamıştır. Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) de kantitatif koroner anjiyografi ile değerlendirilen koroner lezyonlar 2 yıllık süre içinde 100 IU/gün ve daha fazla vit. E kullananlarda regresyon gösterirken 100 IU/gün altında alanlarda %2'lik artışla regresyon saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Probukol

Probukolün ateroskleroz üzerine yapılan çalışmalarda antioksidan mekanizmayla aterosklerozu yavaşlattığı anlaşılmıştır. Aterosklerotik diyetle beslenen tavşanlarda probukol daha az aterosklerozun depolanmasına ve bilinen lezyonların regresyonuna neden olmuştur. Maymunlardaki deneylerde de benzer sonuçlar alınmıştır. Rat mezenşyal hücrelerinde yapılan bir çalışmada probukolün ICAM-1 ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür. Probukol PDGF gibi growth faktörlerin ve IL-1 gibi sitokinlerin yapım ve salımlarını inhibe edebilir.

Antioksidan tedavi ile LDL'nin oksidasyona karşı dirençli olması ve aterosklerozun klinik bulguları arasında kesin bir ilişki kurulamayan çalışmalar vardır. "Probukol Quantitative Regression Swedish Trial"da düşük kolesterol içerikli diyet ve cholestyramine tedavisi ile günde 1 gr probukol kullanan hastalarda femoral arter aterosklerozu sadece düşük kolesterol içerikli diyet ve kolestiramin tedavisi alanlara göre belirgin gerileme göstermemiştir. Halbuki bu dozda probukol antioksidan etkiye sahiptir. Tartışmada bu olayın probukolün HDL seviyesini %24 azaltması öngörülmüştür.

Belli antioksidanların antiaterojenik etkileri ile LDL'nin oksidasyona direnci arasında bağlantı kurmak da zordur. Watanabe herediter hiperlipidemik tavşanlarda ve kolesterol ile beslenen tavşanlarda probukol hem LDL oksidasyonunu hem de ateroskleroz oluşumunu önlemektedir. E vitamini ise aynı hayvanlarda ateroskleroza etkililememekte fakat LDL'nin oksidasyona direncini artırmaktadır. Bu bulgulara göre LDL oksidasyonunun önlenmesi aterosklerozun azalması demek değildir. Konuyu karmaşık hale getiren diğer bir unsurda kolesterol ile beslenen tavşanlarda beta karoteninin ateroskleroza

azaltmasına rağmen LDL'nin oksidasyona duyarlılığında değişiklik oluşturmamasıdır. Sonuç olarak epidemiyolojik çalışmalara göre 2 yıl ve daha uzun süre diyetle veya destek tedavi olarak E vitamini alınması fetal olan ve olmayan KVH riskini azaltmaktadır. Beta karoten ve vit. C ise daha az etkin görülmektedir. Yapılan çalışmalardaki antioksidan kullanan kişilerin arasındaki kültür, eğitim, bilinçlilik düzeyi ve alışkanlıkları epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını etkilemiş görünmektedir. Randomize çalışmalarda antioksidanların yararlı etkileri net olarak saptanamamıştır. Bugün için antioksidan tedavi kardiyovasküler yararlılık yönünden yeterli verilerin olmaması nedeniyle primer ve sekonder korunmada önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. *The Heart Seventh edition by ed. J. Willis Hurst 1990:877-89*
2. *Temel İç Hastalıkları ed. İliçin, Ünal, Biberoglu, Süleymanlar, Akalın 1. Baskı 1996:304-12*
3. *Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data R. Marchioli Pharmacological Research. Vol. 40(3): 227-236, Sep.1999*
4. *Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. Pharmacological Research Vol. 40(3): 209-210, Sep.1999*
5. *Is it really time to perform large intervention trials with antioxidant vitamins to prevent cardiovascular disease? Pharmacological Research vol. 40(3):207-208, Sep.1999*
6. *B. Halliwell, Tell me about free radicals, doctor. The Royal Society Medicine, 1989*
7. *B. Berkalp, Kardiyovasküler hastalıklar ve antioksidan tedavi. MN Kardiyoloji 6/2 Nisan 1999.*