

Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı

Hasan Akkoç

ÖZET

İskemi veya iskemi sonrası reperfüzyona maruz kalan hücre ya da dokularda ciddi zedelenmeler oluşmaktadır. Reperfüzyon döneminde hücre içine moleküler oksijenin girişiyle hızla oluşan serbest oksijen radikalleri, reperfüzyon hasarında sorumlu tutulan faktörlerin başında gelmektedir. Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücresel yapılar membran lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir. Bu yapılarda meydana gelen değişimler sonucunda miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, myositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon oluşabilir.

Anahtar Kelimeler: İskemi, Reperfüzyon Hasarı, Serbest Oksijen Radikalleri, Miyokardiyum.

Ischemia-Reperfusion-Induced Injury of Myocardium

SUMMARY

Serious injuries can be seen on the cells or tissues by the exposure to ischemia or reperfusion after ischemia. Free oxygen radicals, rapidly formed by the influx of molecular oxygen during the period of reperfusion, are the most important factors that are responsible for reperfusion injuries. The most sensitive cellular structures to reperfusion injury are membrane lipids, proteins, nucleic acids and deoxyribonucleic acids. The alterations occurred on these structures can cause myocardial stunning, reperfusion-induced arrhythmias, necrosis of myosites, coronary, endothelial and microvasculatory dysfunction.

Key Words: Ischemia, Reperfusion injury, Free Oxygen Radicals, Myocardium

1. İskemi- Reperfüzyon

Hipoksi aerobik oksidatif solunumu etkileyen, son derece önemli ve genel bir hücre zedelenme ve ölüm nedenidir. Hipoksinin en önemli nedeni, arteriyel ya da venöz kan akımı bozukluğuna bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonuna yol açan iskemidir (1).

Reperfüzyon, iskemiye maruz kalan doku yada organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. Reperfüzyon hasarı ise, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanır. Hücre içine moleküler oksijenin sunumuyla hızla oluşan serbest oksijen radikal (SOR) türevleri en çok suçlanan faktör olmakla birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur (1).

2. İskemi- Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları

2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektron içeren kimyasal bileşiklerdir. Paylaşılmamış elektrona sahip moleküller kararsız bir haldedir. Başka bir moleküle etkileşime girerek, dış yörüngesindeki elektronu eşleme ve kararlı duruma gelme eğilimindedirler. Böylece bu moleküller herhangi bir molekül ile etkileşime girerek, elektron alırlar veya verirler (2,3).

İçinde bulunduğumuz çevrede çeşitli fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar nedeniyle devamlı bir radikal yapımı söz konusudur. Hücresel koşullarda da ciddi bir miktar ve çeşitlilikte radikaller üretilmektedir.

2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları

Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksid (NO), aktive nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranıdır.

Oksijen

Moleküler oksijen dış orbitallerinde paylaşılmamış iki elektron içerir. Bu elektronlar, dönüşleri aynı yönde ve farklı yörüngelerde iken minimum enerji seviyesindedirler. Radikal tanımına göre oksijen diradikal yapıya sahip bir moleküldür. Diradikal yapıya sahip olan oksijenin herhangi bir molekülle tepkimeye girebilmesi için, tepkimeye gireceği molekülün de benzer yapıya sahip olması gereklidir. Oysa başta organik moleküller olmak üzere, atom ve moleküller orbitallerinde elektronları antiparalel ve eşleşmiş olarak içerirler veya paylaşılmamış elektronlar kovalent bağlara katılmışlardır. Bunun sonucu oksijenin diğer moleküllere olan reaktivitesi son derece kısıtlanmıştır. Bu kısıtlama spin kısıtlaması olarak adlandırılır (2).

Canlıların oksijeni kullanabilmesi için, oksijene elektron transferi yaparak spin kısıtlamasını aşmaları gerekir. Bu işlem için canlılar geçiş elementleri sınıfından bazı metal iyonlarından yararlanırlar. Geçiş elementlerinden demir, bakır, manganez, çinko, kobalt ve molibden vücudun gereksinim duyduğu başlıca eser elementler olup, bu elementler dış orbitallerinde bir veya daha fazla sayıda paylaşılmamış elektron içerirler. Canlılarda oksijeni kullanan enzimler ya da oksijenle etkileşime giren proteinler, bu elementlerden en az bir tanesini içermek zorundadırlar (2). Endojen SOR, enzimatik tepkimeler, enzimatik olmayan tepkimeler ve mitokondriyal elektron transportu sürecinde oluşabilir.

Aktive Nötrofiller

Reperfüzyon hasarının en önemli hücresel elemanı polimorfonükleer lökositlerden olan nötrofillerdir. Aktive olmuş nötrofiller, hücre zarlarındaki NADPH-oksidad enzimi aracılığı ile moleküler oksijeni süperoksit iyonuna indirgerler. Süperoksit, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen peroksida dönüşür. Hidrojen peroksit, klorür iyonlarının mevcudiyetinde, nötrofillerin azurofilik

granüllerinde bulunan myeloperoksidad enzimi aracılığı ile hipoklorik asite indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik molekülle kolayca reaksiyona girebilir (1,4).

Nitrik Oksit

Aynı anda farklı hücre türlerinde sentezlenen, otokrin veya parakrin mediatör fonksiyonu gören NO, yağda çözünür ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer.

Radikal olarak reaktivitesi düşük olan NO, metal içeren merkezler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girer. Özellikle lipid radikallerle tepkimeye girmesi NO'ye antioksidan bir etki kazandırır. Süperoksit ile NO arasındaki tepkime ile oluşan peroksinitrit, hidroksil radikali benzeri aktiviteye sahip olup radikalik tepkimeleri başlatmaya ilave olarak biyomoleküllerin nitrasyonuna neden olur. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO₃⁻) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksiti ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. Aerobik ortamda NO stabil değildir, derişiminin artması ile oksidasyonu hızlanır. Bu nedenle ortamdaki derişimi ile kendi ömrü arasında ters bir orantı vardır. Özellikle indüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'in dolaylı etkilerinden sorumlu olup; hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna neden olabirler (2).

Endoplazmik Retikulum

Endoplazmik retikulum, sitokrom p450 ve sitokrom b5 enzim sistemleri aracılığı ile yağ asitleri ve ksenobiyotiklerin oksidasyonunu gerçekleştirirken serbest radikalleri oluşturabilir.

Peroksizomlar

Peroksizomlar, D-aminoasid oksidad, urat oksidad, Açıl Koenzim A oksidad gibi enzimleri içerdiğinden önemli bir hidrojen peroksit kaynağıdır.

Plazma Membranları

Hücre mebranında siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri ile prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumu sırasında hidrosi ve peroksi radikalleri açığa çıkabilmektedir (5).

2.1.2. Serbest Radikallere Bağlı Hücrel Hasar

Reperfüzyon döneminde oluşan serbest radikallere bağlı olarak, hücrenin temel yapı ve fonksiyonlarında değişik derecelerde hasar oluşmaktadır. Bu hasara en fazla duyarlı olan yapılar membran lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve DNA molekülleridir (3).

Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri

Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikallerin plazma ve organel membranları üzerinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur (6,7).

Lipid peroksidasyonu, ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak artarken yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle reperfüzyon dönemi, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulları sağlanması bakımından çok uygundur. Lipid radikalleri veya malondialdehid gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücrel yapı ve fonksiyon hasarları ortaya çıkmaktadır. Yapısal hasarın derecesine göre, plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyeli azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenir. Lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarını şiddetlenir. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinde inhibisyon gerçekleşir (6,7).

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Hücrenin protein yapıları, serbest radikallerin özellikle duyarlı amino asitler ile direkt/doğrudan etkileşimi sonucunda hasara

uğramaktadır. Metionin, sistein gibi terminal sülfidril grubu bulduran aminoasitler ile triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin gibi aromatik aminoasitler, oksidasyona en fazla maruz kalan moleküllerdir. Oksidasyon sonucu proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklikler fonksiyonlarını etkilemektedir. Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, özellikle serbest radikallerin modifikasyonlarına duyarlı oldukları için protein oksidasyonu ile önemli hücrel ve membran fonksiyonları bozulmaktadır (7,8).

Serbest Radikallerin DNA Üzerine Olan Etkileri

Reaktif oksijen radikallerinin, hücrede saldırdığı bir diğer önemli makromolekül nükleik asitlerdir. DNA'nın temel yapı taşı olan nükleotidin yapısı içinde yer alan purin ve pirimidin bazıları oksijen radikallerinin etkilerini gösterdiği bölgelerdir. Özellikle guanin bazının bu radikaller aracılığı ile hidroksilasyonu sonucunda DNA molekülünün yapısı değişmekte ve mutasyonlar ortaya çıkmaktadır (7,9).

2.2. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Renin- anjiotensin- aldosteron sisteminin ürünü olan angiotensin-II, myositlerde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa yol açarak, pozitif inotropik etkinin yanısıra diyastolik fonksiyonları bozar ve koroner vazokonstrüksiyona neden olur. Bu etkileriyle miyokardiyal reperfüzyon döneminde gelişen hasara katkıda bulunur (10).

2.3. Trombositler

İskemi- reperfüzyon döneminde aktive olan trombositler hasarlı bölgeye doğru göç eder ve birikirler. Trombositler ve trombosit ürünleri olan tromboksan A2 ve serotonin mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla iskemi- reperfüzyon hasarını ağırlaştırırlar (11).

2.4. Kontraktür

Miyokardiyal kontraktür, kalp kası hücrelerinin kasılmasına yol açan aktin ve miyozin arasında çapraz bağlanmanın geri dönüşümsüz hale gelmesiyle ortaya çıkar.

İskemi-reperfüzyon döneminde farklı mekanizmalarla gelişen iki ayrı kontraktür tipi gözlenebilir. Bunlar Ca^{++} bağımlı kontraktür ve rigor tipi kontraktürdür (12-14).

Ca^{++} bağımlı kontraktür: İskemi hücrelerin Ca^{++} düzeylerini dengeleme fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu hasar sonucunda hücre dışından ve hücre içi depolarından akımın artışı ile sitoplazmada yükselen Ca^{++} düzeyleri, reperfüzyon döneminde toksik düzeylere çıkabilir. Sitoplazmik Ca^{++} düzeylerinin aşırı yüksekliği miyofibrillerin duyarlılığını azaltarak kontraktür gelişimine yol açar. Bu tip kontraktür genellikle kısa süreli iskemi periyodunu izleyen reperfüzyon döneminde hızla yükselen ATP düzeyleriyle birlikte (12-14).

Rigor tipi kontraktür: İskemi periyodunun uzaması, hücrelerin reoksijenasyon döneminde yeniden enerji üretim yeteneğini kısıtlar veya ortadan kaldırır. Bu dönemdeki ATP düzeylerinin düşüklüğü rigor tipi kontraktür gelişimini provoke eder. Kontraktürün oluşumu Ca^{++} dan bağımsızdır.

Her iki kontraktür tipi de mekanik güçsüzlüğe, doku nekrozuna ve global iskeminin bütün kalbi etkilemesiyle görülen *taşkalp fenomenine* yol açabilir (12-14).

3. İskemi- Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerindeki Etkileri

Kalpte, İskemi- reperfüzyon hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir.

Miyokardiyal sersemleme, iskemi-reperfüzyona bağlı olarak geri dönüşsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (15). İlk olarak 1975 yılında Heyndrickx ve ark. tarafından tanımlanmıştır (16).

Miyokardiyal sersemleme genellikle global iskemik ataklardan sonra gözlenir (15). Fakat kısa süreli iskemiye takip eden dönemlerde bile/dahi miyokardiyal sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin köpek kalbinde oluşturulan 15 dk'lık iskeminin, 24 saatlik miyokardiyal sersemleme oluşturduğu gözlenmiştir (17).

214

İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idioventrikülerdir ve en fazla ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenir (18).

Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi iskemi-reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucudur. Bununla birlikte reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi kalp hücrelerinde gelişen kontraktürdür (14).

Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelial disfonksiyonun, köpek ve kedi kalplerinde yapılan çalışmalarda 4-12 haftaya kadar sürebildiği gösterilmiştir. Reperfüzyonun ilk 2 ila 5 dakikalık bölümünde endotelial disfonksiyonla beraber NO formasyonunda azalma ve 20 dakikadan sonraki bölümde ise lökosit varlığı gözlenebilir (18). Sadece iskemi uygulanan kalplerde koroner endotelial disfonksiyon 2 ila 3 saat sürer ve 4-6 saat sonra herhangi bir histolojik bulgu gelişmez (19).

Koroner endotelial disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve SOR oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirir (20).

İskemi- reperfüzyon sonrası oluşan endotelial disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyonun olduğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir (21,22). Ayrıca kalbin yeniden damarlanması ve sol ventrikül serbest duvarında oluşabilen rüptür mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle gözlenen olaylardır (23,24).

KAYNAKLAR

1. Damjanov İ, Linder J. Cell injury and cellular adaptations. Anderson's Pathology. Tenth Edition. Volum 1: 357-365.

2. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2002; 33(2): 110-8.

3. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive

oxygen metabolites. *The Am J Off Surgery*, 1991;161: 488-503.

4. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*, 1988; 255: H1269-H1275

5. Barber DA, Harris SR. Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm*, 1994; 9: 26-35.

6. White BC, Grossman LI, Krause GS. Brain injury by global ischemia and reperfusion: a theoretical perspective on membrane damage and repair. *Neurology*, 1993; 43: 1656-1665.

7. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. URL: <http://med.ege.edu.tr/~norolbil/2000/NBD09200.html>.

8. Rice-Evans CA. Formation of free radicals and mechanisms of action in normal biochemical processes and pathological states. In: Rice-Evans CA, Burdon RH. *Free radical damage and its control*. England, Elsevier Science Press, 1994; 131-153.

9. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. *Clin Biochem*, 1993; 26: 359-370.

10. Neves LA, Almeida AP, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ, Santos RA. Effect of angiotensin-(1-7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz J Med Biol Res*, 1997; 30: 801-809.

11. Xiao CY, Hara A, Yuhki K, et al. Roles of prostaglandin I(2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. *Circulation*, 2001; 104: 2210-2215.

12. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68: 1898-1904.

13. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol*, 2005 Apr 20;100:179-190.

14. Piper HM, Meuter K, MD, Schafer C. Cellular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg*, 2003; 75: 644-648.

15. Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis*, 2001; 12: 349-356.

16. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1975; 56: 978-985.

17. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 239-249.

18. Kaeffer N, Richard V, Francois A, et al. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol*, 1996; 271 (3 Pt 2): H842-H849.

19. Viehman GE, Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during coronary arterial occlusion. *Am J Physiol*, 1991; 261 (3Pt 2): H874-H881.

20. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1996; 32: 743-751.

21. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496-1508.

22. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*, 1980; 62: 945-952.

23. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000; 101: 2981-2988.

24. Mann JM, Roberts WC. Rupture of the left ventricular free wall during acute myocardial infarction: analysis of 138 necropsy patients and comparison with 50 necropsy patients with acute myocardial infarction without rupture. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 847-859.

Yazışma Adresi

Hasan AKKOÇ
Dicle Üni. Tıp Fak. Farmakoloji AD. /Diyarbakır
E-mail: hakkoc@dicle.edu.tr