

Apoptozis ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Dr. Hakan Kültürsay, Dr. Meral Kayıkçıoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet: Apoptosis, genetik olarak programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır. Apoptotik hücre ölümü, kalbin gelişiminde ve kalp hastalıklarının patogenezinde önemli bir role sahiptir. Bu derlemede, kardiyovasküler dokularda hücre ölüm programının belirgin özellikleri üzerinde durulmuştur. Özellikle apoptozise uğrayan hücreyi etkileyen bazı ekstresek ve interensek faktörlerin modifikasyonu ile kardiyovasküler hastalıkların progresyonu önlenebilmektedir. Bu yazıda, apoptozisin kalp hastalıklarının patogenezindeki rolü ve bu konudaki güncel bilgilerin kliniğe nasıl uygulanabileceği aktarılmaya çalışılmıştır. (*Anadolu Kardiyol Derg*, 2002; 4: 323-9)

Anahtar Kelimeler: Apoptozis, kardiyovasküler hastalıklar.

Apoptozis Nedir?

Sıklıkla programlı hücre ölümüne eşdeğer olarak kabul edilen apoptozis, çok hücreli organizmaların genetik şifrelerinde bulunan "hücre intiharı" programlarının gelişimsel ve/veya çevresel uyarımlarla etkinleşmesi sonucu ortaya çıkan, gelişim ve farklılaşma sırasında organ yapısı ve işlevlerinin aktif değişimini sağlayan fizyolojik hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır (1). Bir başka deyişle, hücrelerin, popülasyonun geri kalanının iyiliği gerektirdiğinde herediter olarak kendilerinde varolan intihar programını devreye sokarak programlı bir şekilde, çevreye hiç zarar vermeden yaşamlarını yitirmelerine denir. Yunanca'da "ağaçların yapraklarını dökmesi" anlamına gelen apoptozis, ilk kez biyomedikal literatürde 1972 yılında Kerr tarafından "mitozun karşıtı anlamı" olarak kullanılmıştır (2). Apoptozis, bugüne dek bildiğimiz tek tip hücre ölümü olan nekrozdan oldukça farklıdır (Şekil 1). Nekrozda, akut hücre hasarını takiben hücre ve organellerinin şişip lizise uğradığı pasif ve patolojik bir hücre ölümü söz konusudur. Nekroz, eksternal güçlerin etkisi ile koruyucu mekanizmaların devreye girmesine fırsat vermeyecek şekilde gelişir. Nekrozda zarar gören esas hedef organel, hücrenin enerji kaynağı olan mitokondri-

yumdur. Nekroz sırasında hücrenin su ile şişerek patlaması sonucunda ortama hücre içeriğindeki moleküllerin çıkması ile inflamatuvar yanıt oluşur. Apoptozis ise nekrozdan farklı olarak aktif işlev gerektiren genetik kontrollü bir süreçtir. Apoptozis sırasında hücre büzülür ve 1 saatten kısa bir sürede hacminin %30'unu kaybeder. Mitokondrium morfolojik olarak sağlamdır, ancak burada esas hasarlanan hedef organel, hücre çekirdeğidir. Nukleusta kromatin yoğunlaşır ve DNA parçalanır. Bu DNA parçaları hücre zarı ile kaplıdır (apoptotik cisimcikler) ve ortamdaki çevredeki hücreler tarafından fagositozla uzaklaştırılırlar. Apoptozis sırasında hücre içeriği ortama çıkmadığından inflamatuvar bir yanıt gelişmez. Apoptozun aşırı olduğu durumlarda ortamdaki makrofajlar apoptotik cisimcikleri yeterli fagositozla temizleyemezlerse bunlar degrade olarak sekonder nekroza uğrayabilirler ve inflamasyona yol açabilirler (3).

Programlanmış hücre ölümü, embriyogenezis, organ involüsyonu (örn:timus), immünolojik reaksiyonlar ve diferansiyasyon hücrelerin yaşam sürelerinin sonlanması gibi bir çok fizyolojik olayda yer almaktadır (1). Ayrıca değişik hücre tiplerinde farklı çevresel uyarılar apoptozisi başlatabilir. Hemen hemen tüm hücrelerde iyonizan radyasyon, inflamatuvar sitokinler, immunoregülatuar sitokinler, oksidatif stres, redoks potansiyelinde değişiklikler, büyüme faktörleri veya trofik faktörlerin ortamdaki kaybolması, mekanik stres apoptozisi başlatabilmektedir (1,3-4). Apoptozis reaktif oksijen

radikalleri ile uyarılabilir. Antioksidan enzimlerin azalması, apoptozisin uyarılmasından sorumlu hücrel reaktif oksijen radikallerin artışına neden olabilir (3).

Apoptozis fetusta normal doku gelişiminin temel özelliğidir (1). Normal erişkin dokularında ise hücre büyümesi ve apoptozis bir denge içindedir. Bu dengeğin biri lehine bozulması çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Genetik hücre ölüm programının hatalı ekspresyonu veya apoptotik hücre ölüm programının eksik uygulanması çeşitli karsinom, otoimmün hastalıkların ve viral infeksiyonların patogeneğinde rol oynamaktadır (1,3-4).

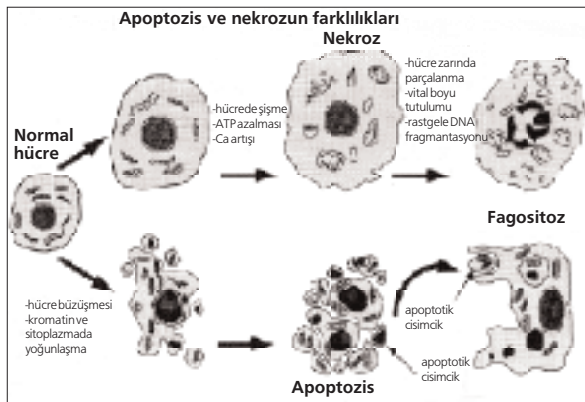
Apoptozisin Düzenlenme ve Etki Mekanizması.

Evrım sürecinde, programlanmış hücre ölümünün insektlerden memelilerin evrimine kadar korunmuş olan genlerle ortak bir yolla düzenlendiği belirlenmiştir (1). Apoptozis, aktif enerji gerektiren bir süreçtir. Apoptozis sırasında çeşitli genlerin kodladığı bazı proteinler hücre içinde aktif veya inaktif hale gelirler (4-5). Bugüne kadar saptanmış en az 30 protein ve bir o kadar da apoptoziste olası rolü düşünülen protein vardır. Bu proteinlerden en bilinenleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Apoptozis Bcl-2 grubu dimerize proteinler tarafından kontrol edilir. Bcl-2 geni, bir proto-onkogendir. Bazı antiapoptotik (bcl-2, bcl-xl...) ve pro-apoptotik (bax, bad...) proteinler bu grupta yer almaktadır. Çalışmalarda "Bcl2/Bax" oranı "death switch" (ölüm anahtarı) olarak değerlendirilmektedir. Apoptozisle ilgili diğer önemli bir protein de p53 geni ile ilişkilidir. İnsan p53 tümör baskılayıcı geninin sentezlettiği bir fosfoprotein, doğrudan DNA'ya bağlanabilmekte ve değişik hücrel veya viral proteinlerle ilişkiye girebilmektedir. p53 geni, insan malignitelerinde en sık mutasyonu göster-

rilmiş gendir. Aberan hücre büyümesi ve hücre bölünmesini azaltıcı önemli görevleri olan bu onko-supresör gen, DNA hasarı ile aktive olur ve apoptozisi başlatır. Ölüm reseptörü (death receptor) olarak adlandırılan bir membran proteini olan Fas antijeni, apoptozisin diğer bir kilit noktasını oluşturmaktadır. Fas antijeninin hücre yüzeyinde ilgili ligandına bağlanması ile intra-sitoplazmik FADD (Fas ile ilişkili hücre ölümü zinciri) kompleksi oluştuğu gösterilmiştir (5). Fas antijeni, inaktif halde miyositlerde ve aterosklerotik plaklarda bulunmaktadır. Apoptozis sırasında hücre fragmentasyonunu sağlayan proteolitik enzim ailesine kaspazlar (Caspases) adı verilmektedir (4-5). Yapılarında sistein içeren bu enzimler tüm hücrelerde inaktif pro-enzim halinde bulunurlar. Ölüm sinyali başlatan enzimler olarak da kabul edilen kaspazlara karşı çeşitli virüslerde kaspaz inhibitörleri saptanmıştır.

Apoptozisin Saptanması.

Apoptozisle ilgili çalışmalar hızla artmasına karşın apoptozisi saptamak ve değerlendirmek pek kolay olmamaktadır (4). Özellikle tek bir hücrede apoptozis olayı saatler içerisinde geliştiğinden apoptotik süreçteki hücreyi morfolojik olarak tanımak ve kantifiye etmek zordur (6). Genellikle çalışmaların güvenilirliğini artırmak amacıyla farklı yöntemlerin birkaçının birlikte kullanılması önerilmektedir (1). Apoptotik hücredeki morfolojik değişiklikleri saptamak için ışık mikroskopu, elektron mikroskopu, "Flow-cytometry" kullanılmaktadır. Yine çeşitli sitoplazmik değişikliklerin saptanması (örneğin kaspaz aktivitesinin, hücreye kalsiyum akışının veya mitokondri disfonksiyonunun ölçülmesi), membran değişikliklerinin belirlenmesi (örneğin membran geçirgenliğinin değişmesi), apoptoz sürecinde veya regülasyonunda görevli çeşitli proteinlerin kanda veya dokuda düzeyinin ölçülmesi (örn: Bcl2/Bax oranı...), DNA parçalanmasının çeşitli özel immünohistokimyasal boyalarla saptanması bu yöntemler arasın-



Şekil 1: Apoptozis ve nekrozun morfolojik farklılıkları. (Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors. Robbins Pathology of Disease. Philadelphia: Saunders; 1999.p.18 uyarlanmıştır)

Tablo 1: Apoptoziste rolü olan proteinler

Artıranlar	Azaltanlar
<ul style="list-style-type: none"> • FAS (CD-95) • p53 • Nurr77 • Glikokortikoid reseptör • C-myc • İnterlökin konverting enzim (İCE ve benzerleri) • Bcl-2 ile ilişkili proteinler (Bad, Bax, Bak, Bcl-xs) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bcl-2 ile ilişkili proteinler (BHRF-1, bcl-xL) • Soluble fas • Ras • Crm-A • p35

da sayılabilir. Bütün bu yöntemler içinde en sık rastlanan yöntemler DNA'daki değişikliklere dayalı olan "DNA agarose gel electrophoresis" ve TUNEL (terminal deoxytransferase mediated bio-dUTP nick end labeling) boyası ile formalinde fikse edilmiş materyalde yapılan mikroskopik incelemelerdir (7). Son dönemde kullanılan önemli ve güvenilir bir başka metod ise Annexin-V boyası uygulamasıdır (8). Bu boya, hücre duvarının dış yüzeyinde fosfatidil serinin varlığını göstermektedir. Normalde hücrelerin dış yüzeyinde fosfatidil serin yoktur, ve sadece apoptotik cisimciklerde fosfatidil serin hücre yüzeyine geçmektedir (9).

Kardiyovasküler Sistemde Apoptozis

Apoptozis sıklıkla hücre siklusunda progresyon gösteren hücrelerde olur. Bu nedenle terminal differansiye olmuş kardiyak hücrelerde oluşmayacağı düşünülmüştür (10). Ancak hayvan ve insanlarda post-mortem çalışmalar ve endomiyokardiyal biyopsi sonuçları miyokarda da apoptozisin görülebileceğini ortaya koymuştur. Normalde kardiyovasküler sistemin normal embriyonik gelişimi sırasında apoptozis yoğun olarak meydana gelirken erişkinlerde apoptozis mekanizmaları, kalpte inaktif halde bulunur (11). Çeşitli kardiyak ve vasküler hastalıklarda apoptozis mekanizmalarında bozukluklar gösterilmiştir (tablo 2)

İleti Sistemi Hastalıklarında Apoptozis

İleti sisteminde postnatal dönemde elektriksel stabilitenin sağlanması amacıyla morfogenez gelişir. Atriyoventriküler düğüm veya His demetinin fetal morfolojik yapısı erişkin yapısına dönüşürken fetal sinüs düğümünde görülen miyofibrillerden fakir miyositler yerlerini kollajenden zengin hücrelere bırakırlar ve apoptozisle ortadan kaldırılırlar, işte apoptozisin yetersiz kaldığı durumlarda doğum sonrası fetal morfolojinin devamı genelde ani ölümle sonuçlanabilen patolojilere yol açabilmektedir (11-12). Bu dönemde ileti yollarında görülebilen yetersiz apoptozis "Wolf Parkinson White" gibi aberan ileti yollarına ait patolojileri getirebilmektedir (13). Sağ ventriküle ait çeşitli patolojilerde de apoptozis mekanizmalarında bozukluklar saptanmıştır (11). Normalde postnatal dönemde sağ ventrikülde "disuse atrophy" nin gerçekleşmesi sağlanmaktadır (11,14). Sağ ventrikülde görülen apoptozisin aşırı artışının Uhl anomalisine yol açtığı gösterilmiştir (15-16). Uhl anomalisinde sağ ventrikülün histolojik olarak non-inflamatuvar destrüksiyonu

söz konusudur. Etiyolojisi bilinmeyen bu hastalıkta, çok erken yaşta ölümle sonuçlanan sağ kalp yetersizliği gelişmektedir. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi de histolojik olarak Uhl anomalisine benzeyen bir diğer sağ ventrikül patolojisidir (17-18). Buradaki tek fark sağ ventriküldeki tutuluşun jeneralize değil odaklar halinde (fokal) oluşudur. Aritmojenik sağ ventrikül displazisinde de apoptoziste bir artış meydana gelmekte, ölmekte olan sağ ventrikül miyositleri geçici olarak spontan otonomisite kazanmakta veya yanıt-sız, kasılmayan bölgeler oluşturarak fokal re-entran taşikardiler için kaynak olmaktadır. Her iki patolojide de normal sağ ventrikül gelişiminde fizyolojik olan apoptozisi bitiren sinyal sisteminin devreye girmemesi söz konusudur (11). Afrika'da familial olarak rastlanan progresif kalp bloğu ve fatal aritmilerle seyreden Brink Sendromunda ise sinüs düğümü ve atriyoventriküler düğümde selektif apoptozise bağlı destrüksiyon olduğu gösterilmiştir (19-20). Benzer bir destrüksiyon Brugada sendromlu hastaların post-mortem histolojik incelemelerinde de ortaya konmuştur (11,21). Potasyum kanallarında fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirilmeye başlanan Uzun QT Sendromunda da apoptozisten söz edilmektedir (11). Uzun QT Sendromlu olgulara ait sinüs düğümünün histolojik incelemesinde düğümde nekroz olmaksızın fokal non-inflamatuvar dejenerasyon, lokal intranodal ve perinodal kardiyonöropati bulunduğu saptanmıştır (22-24). Daha sonraki çalışmalar da Uzun QT'li olgularda pleomorfik mikromitokondrozis ve sinoatriyal hücre apoptozis bulgularını desteklemiştir (24). Tüm bu sonuçlardan anlaşılacağı gibi fo-

Tablo 2: Kardiyovasküler Hastalıklarda Apoptozis

Vasküler duvarda	Miyokarda
<ul style="list-style-type: none">• Ateroskleroz• Diyabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none">• Akromegalik kardiyomiopati• Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• Vasküler allogreft reddi• Vasküler gelişme bzk• Vasküler yeniden biçimlenme• Restenoz	<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak allogreft reddi.• Kardiyak gelişim bzk• Down Send.• Hibernasyon
	<ul style="list-style-type: none">• Önkoşullanma• Yeniden biçimlenme• Reperfüzyon hasarı• Chagas miyokarditi• Konj AV blok• Akut miyokard infarktüsü• Hipertansif kalp hastalığı• Kalp yetersizliği• Koroner greft vaskülopatisi• Viral miyokardit

kal sessiz bir apoptotik odak tıpkı nekrotik hücreler gibi ileti sistemini etkileyerek aritmi veya bloklara yol açabilmektedir (11).

İskemik Kalp Hastalıklarında Apoptozis

Edinsel miyokard hastalıklarında apoptozis ilk kez bir hematolojik patoloji olan trombotik trombositopenik purpura nedeniyle ölen olguların kalplerinde gösterilmiştir (25). Trombotik trombositopenik purpura olgularında ufak arter ve kapiller düzeyinde epizodik tıkanmalardan dolayı nekroza ulaşmayan fokal apoptotik hücre ölümlerinin olduğu anlaşılmıştır. Bu bulgular daha sonra hayvanlarda deneysel iskemi modellerinde de elde edilmiştir (26). İskemik miyokarda bcl-2, Fas, Bax ekspresyonunda artış saptanmıştır (11-27). Hafif iskemi tüm hücrelerde olduğu gibi miyositlerde de apoptozise yol açarken, ağır iske mi nekrozla sonuçlanmaktadır (3,11). Hiberne miyokard bölgelerinde de apoptozis gösterilmiştir (28). Kısa aralıklı iskemiler sonrasında reperfüzyonla gelişen iskemik önkoşullanmanın kalıcı hasarı azaltmasında apoptozisin önlenmesinde rolü olabileceği gösterilmiştir (29-30). Miyokard infarktüsünde ise infarktüs bölgesinde her iki hücre ölüm tipi de bir arada görülmektedir (11). İnfarktüs dokusunda hem erken dönem, hem de geç dönemde histolojik olarak apoptozis gösterilmiştir (31). İnfarktüs bölgelerinde histolojik olarak da heterojen bir görüntü olmakla birlikte apoptozis, en yoğun olarak infarktüsü sınırlayan bölgede izlenmektedir (11). İnfarktüsteki sorumlu arter açık olsa da peri-infarkt bölgedeki apoptoz yoğunluğunun devam ettiği saptanmıştır (32). İnfarktüs sonrasında bu derece yoğun apoptotik hücre görülmesi, araştırmacıları deneysel modellerde antiapoptotik ajanları kullanmaya yönlendirmiştir ve kaspaz inhibitörleri ile hayvan modellerinde infarkt alanının büyüklüğünde azalma sağlanmıştır (11).

Kalp Yetersizliğinde Apoptozis

Kalp yetersizliğinde apoptozis en yoğun araştırılan konulardan biridir. Miyokard infarktüsü, iskemi, ventriküler hipertrofi, ventriküler dilatasyon (akut/kronik volüm yükü), akromegaliye sekonder, yine hayvanlarda hızlı ventriküler pacing sonucu ve otoimmünite (miyokardit) sonucu gelişen kalp yetersizlikli olgularda gerek post-mortem gerekse biyopsi çalışmalarında apoptozis gösterilmiştir (10-11). Elimizdeki bulgular şimdilik apoptozisin kalp yetersizli-

ğinde etiyolojik bir neden mi yoksa sonuç mu olduğunu tam aydınlatmamaktadır. Ancak etiyolojisi ne olursa olsun tüm kalp yetersizliklerinde apoptozis süreci tetiklenmiştir (33-34). Özellikle kalp yetersizliğinde progresif sol ventrikül disfonksiyonunun devam eden kardiyomiyosit kaybına bağlı olduğu hipotezi üzerinde durulmaktadır. Deneysel olarak hipoksi, RAS aktivatörleri (Anjiotensin-II), serbest oksijen radikalleri, hücrede artmış kalsiyum yükü ve norepinefrinin miyositlerde apoptozise yol açtığı gösterilmiştir (34). Kalp yetersizliğinin progresyonunda anahtar bir role sahip olduğu anlaşılan TNF-alfa reseptörlerinin de kaspazlar üzerinden in-vitro apoptozis indüksiyonu yaptıkları gösterilmiştir (35). Bu bulgular kalp yetersizliğinin ortaya çıkmasını ve ilerlemesini önlemede apoptozisi inhibe eden bir takım ajanların kullanımını gündeme getirmektedir. Bu amaçla TNF alfa inhibitörleri, kaspaz inhibitörleri deneysel modellerde çalışılmaktadır. Ratlarda iskemi reperfüzyon modelinde, kaspaz inhibitörlerinin kullanımı ile infarkt büyüklüğünde azalma ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme sağlanmıştır (36). Hayvan iskemi modellerinde enalapril kullanılan köpeklerde perinfarkt bölgede apoptotik hücre sayısında azalma elde edilmiştir (37). Ayrıca beta blokerlerin de iskemiye takiben reperfüzyon öncesinde uygulandıklarında apoptozisi azalttıkları gösterilmiştir (38). Beta-bloker, alfa-1 bloker ve antioksidan etkileri olan karvedilol apoptozisi %77 oranında azaltırken non-selektif beta bloker olan propranololde bu oran %39 olarak saptanmıştır (38). Belki de kalp yetersizliğinde beta blokerler ile elde edilen klinik sonuçlar miyosit apoptozisini azaltıcı etkilerinin de bir sonucu olabilir. Kalp yetersizliğinde apoptozis çalışmalarının önemli bir sonucu da pozitif inotropik ajanların (örn. dobutamin) miyosit apoptozisini tetikleyici etkilerinin olduğunun anlaşılmasıdır (34,39). Bu sonuç, inotropik ajanlarla sürvide olumlu bir etki sağlanamamasının altında yatan mekanizmayı gösteriyor olabilir.

Damar Sisteminde Apoptozis

Damar sisteminde embriyonel ve postnatal dönemde düz kas hücrelerinde fizyolojik apoptozis olmaktadır (14). Gelişme dönemi dışında akut arter hasarı (balon) ve tamir sürecinde, aterosklerotik plaklarda, restenotik lezyonlarda, dejenere safen ven greftlerinde, transplant vaskülopatisinde ve anevrizmatik arter duvarında düz kas hücrelerinde apoptozis gösterilmiştir (40). Teorik olarak, primer aterosklerotik

plak ve restenotik lezyonlarda apoptozis indüksiyonu regresyona yol açmalıdır. Ancak, artmış apoptozis plak stabilizasyonunu bozmaktadır (41). Apoptozis ile plak içindeki düz kas hücreleri sayıca azalmakta, kollagen sentezi düşmekte ve sonuçta fibröz kapsülü incelmış olan plak, stabilitesini kaybetmektedir. Yüksek kolesterolle beslenerek deneysel ateroskleroz geliştirilen tavşanlarda erken dönem yağlı iz lezyonlarında ("fatty streak") morfolojik olarak lezyon gelişmeden önce apoptozisin başladığı ve aterosklerotik plağa doğru ilerleme sırasında düz kas hücrelerinde apoptozisin giderek arttığı saptanmıştır (42,43). Ancak burada da artmış apoptozisin patolojik sürecin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir.

Damar sisteminin diğer bir önemli hücresi olan endotel hücrelerinde de yüksek kan şekeri düzeyleri, okside LDL, oksidatif stres ve anjiyotensin-II apoptotik ölüme yol açmaktadır (41). Sağlam damar duvarında nitrik oksit apoptozisi baskılamakta, aterosklerotik duvarda DNA parçalanmasına yol açarak apoptozisi tetiklemektedir (44). Sonuç olarak endotel ve düz kas hücrelerinin apoptozisi plak stabilizasyonu için zararlıdır. Son dönemde makrofajların selektif apoptozisinin ateroskleroza karşı yararlı olabileceği düşünülmektedir (41). Özellikle de antilipid ajanlar üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır. Bunların makrofaj apoptozisini etkilemedikleri ancak plakta birikimlerini azalttıkları gösterilmiştir (41,45). Lipid düşürücü tedavinin apoptotik hücre ölümünde belirgin ve sabit bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle pro-apoptotik bir protein olan Bax düzeyi, lipid düzeylerinin düşürülmesine paralel olarak azalmaktadır (41). Yine lipid düşürücü tedavi ile düz kas hücrelerindeki DNA sentezinde azalma olmazken, makrofaj DNA'sının sentezinde güçlü bir azalma olur. Bu bulgular, klinik olarak lipid düşürücü tedavi ile plak boyutlarında değişim olmaksızın plağın fibröz komponentlerinde oluşan artışla birlikte, trombojenik eğilimde görülen düşmeyi kısmen açıklayabilir (41).

Apoptotik cisimcikler yüzeylerindeki fosfatidilserin nedeniyle kompleman ve trombin aktivasyonuna yol açabilirler (46). Aterosklerotik plaklarda artmış apoptotik cisimcikler, makrofajlarca ortamdaki temizlenemezlerse trombojenitede artışa yol açarak plağın stabilitesini bozabilirler. Ayrıca apoptotik hücrelerin doku faktörünün aktivitesini artırdıkları gösterilmiştir (47). Dolayısıyla plak içinde apoptozisi azaltan ajanlar, trombojenite açısından da yararlı olmaktadır.

Antihipertansiflerin apoptozise etkisi Normal ar-

terlerde endotel hücresi ve düz kas hücreleri düşük "turn-over" düzeyi gösterirler (40). Normal arterde hem endotel hücreleri hem de düz kas hücreleri farklı mekanizmalarla apoptozisten korunmaktadır. Hipertansiyonda ise artmış düz kas hücrelerinin replikasyonu apoptozisle dengelenemez ve arterlerde media tabakasında kalınlaşma oluşur (40). Kardiyovasküler yeniden biçimlenmede vazokonstriktif humoral faktörler (epinefrin, RAS, endotelin) hipertansif etkilerinden bağımsız olarak direkt mitojenik etkilidirler ve apoptozisi inhibe ederler (48). Hipertansiflerde anti-apoptotik Bcl-2 düzeylerinde artış saptanmıştır (48). Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (enalapril, kinapril) kan basıncı düşürücü etkilerinden bağımsız olarak Bcl-2 düzeylerini azaltarak apoptozisi artırır ve intimal kalınlaşmayı önlemiş olurlar. Ca antagonistleri ise apoptozisi ancak supra farmakolojik dozlarda etkilemektedirler, farklı çalışmalarda olumlu ve olumsuz etkileri gösterilmiştir (49).

Sonuç

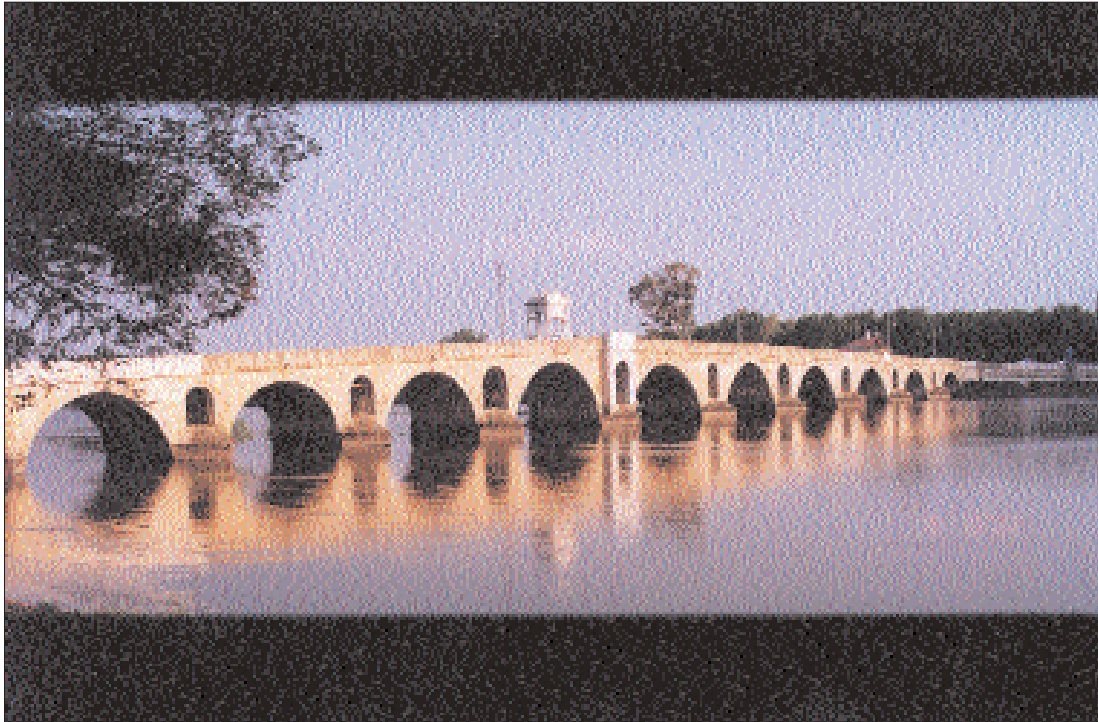
Hücre fizyolojisi ve patolojisindeki temel rolü son yıllarda ortaya çıkan apoptozisin moleküler düzeyde anlaşılması tedavi yaklaşımlarına yeni boyutlar getirecektir. Apoptozisin uyarımı ve inhibisyonu, belirli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde ideal bir yöntem gibi gözükmektedir. Ancak klinikte apoptozisten yararlanabilmek için selektif dokularda bu sürecin nasıl başlatılabileceği ve nasıl sonlandırılacağına yönelik yoğun çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Alles A, Alley K, Barrett JC et al. Apoptosis: a general comment. *FASEB J* 1991; 5: 2127-8.
2. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26: 239-57.
3. Searle J, Kerr JFR, Bishop CJ. Necrosis and apoptosis: distinct modes of cell death with fundamentally different significance. *Pathol Ann* 1982; 17: 229-59.
4. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA: Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med* 1999; 107: 489-506.
5. Park DS, Stefanis L, Greene LA. Ordering the Multiple Pathways of Apoptosis. *Trends Cardiovasc Med* 1997; 7: 294-301.
6. McCarthy NJ, Evan GI. Methods for detecting and quantifying apoptosis. *Curr Top Dev Biol* 1998; 36: 259-78.

7. Charriaut-Marlangue C, Ben-Ari Y. A cautionary note on the use of the TUNEL stain to determine apoptosis. *Neuroreport* 1995; 7: 61-4.
8. van Heerde WL, Robert-Offerman S, Dumont E, et al. Markers of apoptosis in cardiovascular tissues: focus on Annexin V. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 549-59.
9. Fadok VA, Savill JS, Haslett C, et al. Different populations of macrophages use either the vitronectin receptor or the phosphatidylserine receptor to recognize and remove apoptotic cells. *J Immunol* 1992; 149: 4029-35.
10. Fox JC, Patel VV. Apoptosis and cardiovascular system. *ACC Curr J Rev* 1998; 7: 13-5.
11. James T.N. Apoptosis in cardiac disease. *Am J Med* 1999; 107: 606-20.
12. James T.N. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart: from postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994; 90: 556-73.
13. Brechenmacher C, Fauchier JP, James TN. Persistent fetal dispersion of the atrioventricular node. Association with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Arch Intern Med* 1980; 140: 377-82.
14. Fisher SA, Langille BL, Srivastava D. Apoptosis during cardiovascular development. *Circ Res* 2000; 87: 856-64.
15. Uhl HSM. Uhl's anomaly revisited. *Circulation* 1996; 93:1483-4.
16. James TN, Nichols MM, Sapire DW, et al. Complete heart block and fatal right ventricular failure in an infant. A clinicopathologic conference describing massive apoptosis selectively destroying the entire right ventricle and the His bundle in an infant with complete heart block: significance for understanding the pathogenesis of Uhl's anomaly and arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation* 1996; 93:1588-600.
17. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *NEJM* 1996; 335:1190-6.
18. Valente M, Calabrese F, Thiene G, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 152:479-84.
19. Brink AJ, Torrington M. Progressive familial heart block-two types. *South African Med. J* 1977; 52: 53-9.
20. James TN, St. Martin E, Willis PW, Lohr TO. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, the sinus node and the internodal pathways. *Circulation* 1996; 93: 1424-30.
21. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-60.
22. Bokeriya LA, Belokon NA, Buziashvili Iul et al. The current approach to surgical treatment of the Jervell-Lange-Nielsen syndrome. *Kardiologiya* 1988; 28: 105-6.
23. Pavlovich EP, Vikhert AM, Bokeriya LA, Kruglyakov IV. Ultrastructure of the sinoauricular region of the heart in long QT syndrome. *Arkhiv Patologii* 1989; 51: 25-32.
24. James TN, Terasaki F, Pavlovich ER, Vikhert AM. Apoptosis and pleomorphic micromitochondriosis in the sinus nodes surgically excised from five patients with the long QT syndrome. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 309-23.
25. James TN, Alperin JB. Apoptotic myocardial degeneration in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Apoptosis* 1997; 2: 384-94.
26. Fliss H, Gattinger D. Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circ Res* 1996; 79: 949-56.
27. Lyn D, Liu X, Bennett NA, Emmett NL. Gene expression profile in mouse myocardium after ischemia. *Physiol Genomics* 2000; 2: 93-100.
28. Chen C, Ma L, Linfert DR, et al. Myocardial cell death and apoptosis in hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1407-12.
29. Gottlieb RA, Gruol DL, Zhu JY, Engler RL. Preconditioning in rabbit cardiomyocytes. Role of pH, vacuolar proton ATPase, and apoptosis. *J Clin Invest* 1996; 97: 2391-8.
30. Piot CA, Padmanaban D, Ursell PC, et al. Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. *Circulation* 1997; 96: 1598-604.
31. James TN. The variable morphological coexistence of apoptosis and necrosis in human myocardial infarction: significance for understanding its pathogenesis, clinical course, diagnosis and prognosis. *Cor Artery Dis* 1998; 9:291-307.
32. Kajstura J., Cheng W, Reiss K, et al. Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 1996; 74: 86-107.
33. Sabbah HN. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 704-12.
34. Feuerstein G, Ruffolo RR, Yue T. Apoptosis and heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 1997; 7: 249-55.
35. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 554-9.
36. Yaoita H, Ogawa K, Maehara K, Maruyama Y. Attenuation of ischemia reperfusion injury in rats by a caspase inhibitor. *Circulation* 1998; 97: 276-81.
37. 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.
38. Haunstetter A, Izumo S. Future perspectives and potential implications of cardiac myocyte apoptosis. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 795-801.
39. Feuerstein G, Yue TL, Ma X, Ruffolo RR. Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of

- oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. Prog Cardiovasc Dis 1998; 41(Suppl 1): 17-24.
40. Kockx MM, Knaapen MW. The role of apoptosis in vascular disease. J Pathol 2000; 190: 267-80.
 41. Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? Cardiovasc Res 2000; 45: 736-46.
 42. Pollman MJ, Hall JL, Mann MJ, Zhang GH, Gibbons L. Inhibition of neointimal cell Bcl-x expression induces apoptosis and regression of vascular disease. Nat Med 1998; 4: 222-7.
 43. Kockx MM, De Meyer GRY, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation 1998; 97: 2307-15.
 44. Kim YM, Bombeck CA, Billiar TR. Nitric oxide as a bi-functional regulator of apoptosis. Circ Res 1999; 84: 253-6.
 45. Kockx MM, Seye C, De Meyer GR, Knaapen MW. Decreased apoptosis and tissue factor expression after lipid lowering. Circulation (Online) 2000; 102: E99.
 46. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. Blood 1997;87: 2429-42.
 47. Greeno EW, Bach RR, Moldow CF. Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. Lab Invest 1996; 75: 281-9.
 48. Buemi M, Corica F, Marino D, et al. Cardiovascular remodeling, apoptosis, and drugs. Am J Hypertens 2000; 13: 450-4.
 49. Mason RP. Calcium channel blockers, apoptosis and cancer: is there a biologic relationship? J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1857-66.



Edirne-Meriç Köprüsü

Yrd.Doç.Dr.Mustafa Çıkrıkçioğlu

Edirne-Karaağaç yolunda, Meriç Nehri'nin üzerinde yapılmıştır. Abdülmecit zamanında 1842'de yapımına başlanmış, 1847'de bitirilmiştir. Uzunluğu 263 m. genişliği 7 m.dir. On üç ayak üzerinde 12 sivri kemerli bir taş köprü olup yanlara doğru eğimlidir.