

Resveratrol ve Kardiyovasküler Sistem

[Resveratrol and Cardiovascular System]

Oya Sayın^{1,2},
Nur Arslan^{2,3},
Gül Güner^{2,4}

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma Laboratuvarı (ARLAB),

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

Yazışma Adresi

[Correspondence Address]

Oya SAYIN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ARLAB

İnciraltı-İZMİR

Tel: 0232 4124679

Faks: 0232 4878682

e-mail: oya.sayin@deu.edu.tr

ÖZET

Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünlerinin endojen üretiminde artış ile karakterize olan oksidatif stres, endotel tabakasının işlev bozukluğunun temel nedenidir. Oksidatif stres kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıklar, diyabet, yaşlanma ve diğer pek çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Oksidatif stres ile ilgili savunma mekanizmaları; bu mekanizmaların engellenmesi, onarımı, fiziksel savunma ve antioksidan savunmayı kapsamaktadır.

Hipoksi-reoksijenasyon (ya da iskemi-reperfüzyon) hasarı kalpte hem koroner damarları (damar düz kası ve endotel), hem de kalp kası hücrelerini (kardiyak miyositleri) etkilemektedir. Koroner damarlardaki hasar, damar tonusunu değiştirebilir ve reperfüzyon sırasında koroner kan akışını etkileyebilir. Kas hücrelerindeki iskemi-reperfüzyon hasarına ek olarak, koroner akışın azalması miyokardiyal disfonksiyonu arttırmakta, bu da ölüm ve hastalıkla sonuçlanmaktadır.

Enzimatik antioksidan savunma süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazı kapsamaktadır. Enzimatik olmayan antioksidanlar askorbik asit, α - tokoferol, glutatyon, karotenoidler, flavonoidler, stilbenler ve diğerleridir. Normal koşullar altında bu antioksidanların hücre içi düzeyi ve etkinlikleri arasında denge bulunmaktadır. Bu denge, organizmanın canlılığı ve sağlığı açısından gereklidir. Resveratrol, stilbenlerin alt grubu olup, üzüm ve kırmızı şarapta bulunan polifenolik bir bileşiktir. Anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-apoptotik, sitoprotektif, anti-kanser ve kardioprotektif etkileri bulunmaktadır. Fransa'da kırmızı şarap tüketimi ile kardiyovasküler hastalık sıklığı arasında ters orantı saptanmıştır (Fransız paradoksu). Kardiyak hasarın akut ve kronik modellerinde, resveratrol miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının şiddetini azaltmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayan oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu, yapılan çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, endotel, resveratrol

ABSTRACT

Oxidative stress, characterized by an increased endogenous production of reactive oxygen species such as superoxide anion and hydrogen peroxide, is the basic cause of endothelial dysfunction. Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of cardiovascular disease, cancer, neurological disorders, diabetes, ageing and other diseases. There is increasing evidence that reactive oxygen species play a role in reoxygenation injury. Defense mechanisms against free radical-induced oxidative stress involve inhibition of these mechanisms, repair mechanisms, physical defense and antioxidant defense.

Hypoxia-reoxygenation injury (or ischemia-reperfusion) effects both cardiac myocytes and coronary vessels (the vascular smooth muscle and the endothelium) in the heart. The injury in the coronary vessels may change the coronary vascular tone and affect coronary blood flow during reperfusion. Reduction of the coronary flow, in addition to the ischemia-reperfusion injury to the cardiac myocytes, may increase myocardial dysfunction, resulting in mortality and morbidity.

Enzymatic antioxidants involve superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase enzymes. Non-enzymatic antioxidants are ascorbic acid, α -tocopherol, glutathione, carotenoids, flavonoids, stilbenes and others. Under normal conditions, there is a balance between both the activities and the intracellular levels of these antioxidant and this balance is important for the survival of the organism and health. Resveratrol is a polyphenolic compound belonging to the stilbene family found in grapes and red wine. It is a molecule with anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-apoptotic, cytoprotective, anti-cancer and cardioprotective effects. In France, a negative relationship has been found between red wine consumption and the prevalence of cardiovascular disease (French paradox). In both of the acute and chronic cardiac injury models, resveratrol reduces the severity of ischemia-reperfusion injury. Numerous studies have shown that resveratrol is protective against oxidative damage which plays a role in the pathophysiology of cardiovascular disease.

Key Words: Oxidative stress, endothelium, resveratrol

Giriş

“Oksidatif stres”; reaktif oksijen, azot ya da demir ürünlerinin oluşumu ile bağlantılı genel bir terimdir (1). Reaktif oksijen ürünleri (“reactive oxygen species”-ROS) ailesi moleküler oksijenin indirgenmesinden kaynaklanan fazlaca biyoaktif, kısa ömürlü molekülleri içerir (2). Yaygın olan reaktif oksijen ürünlerinden bazıları hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet-}$) ve hidroksil (OH^{\bullet}) radikalidir (3).

Endotel hücreleri bir çok vazoaaktif maddelerin salınmasında, trombosit agregasyonunda, vasküler yapının kontrolünde görev almaktadır. Fizyolojik şartlar altında endotelden salınan maddelerin başlıca etkileri vazodilatasyon, antiproliferasyon ve antiagregasyondur. Bu etkileri ile vücut sıvılarının sürdürülmesi, dokuda kan akışının düzenlenmesi ve kan basıncındaki yüksekliğin sınırlandırılması sağlanmaktadır (4). Endotel tabakanın kan damarları içindeki yerleşimi kan ve vasküler düz kas hücreleri arasında bir bariyer görevi üstlenmesini sağlamaktadır. Bu nedenle endotelin işlevsel bütünlüğü vasküler sızıntı ve ateroskleroz oluşumunun önlenmesinde önemlidir (5). Endotelde fonksiyon kaybı olması, vazodilatasyonun azalması yönünde giden çeşitli olaylar ile karakterizedir. Vasküler ve enflamatuvar hücrelerden kaynaklanan hidrojen peroksit, oksidatif stresi indükleyerek endotelde fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Bu da koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve diyabet gibi hastalıklarda önemli rol oynamaktadır (6). İskemik dokunun reperfüzyonu (ya da hipoksi/reoksijenasyon) damar endotelinde ve hedef organ parankiminde hasar oluşturan enflamatuvar bir yanıtı yol açar ve iskemi sonrası görülen hasarı artırır (2).

Organizma çeşitli kaynaklardan gelen serbest radikallere maruz kalınması sonucu birçok savunma mekanizmaları geliştirir. Serbest radikallerle indüklenen oksidatif stres ile ilgili savunma mekanizmaları: bu mekanizmaların engellenmesi, onarım mekanizması, fiziksel savunma ve antioksidan savunmadır. Enzimatik antioksidan savunma kaynakları süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazı kapsamaktadır. Memeli hücrelerinde glutatyon ve glutatyon peroksidazlar antioksidan savunma sisteminde yer alırlar (7).

Enzimatik olmayan antioksidanlar askorbik asit, α -tokoferol, glutatyon, karotenoidler, flavonoidler, stilbenler ve diğer antioksidanlardır. Normal koşullar altında bu antioksidanların hücre içi düzeyi ve etkinlikleri arasında denge bulunmaktadır. Bu denge organizmanın canlılığı ve sağlığı açısından gereklidir (3). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyetteki bitki polifenollerinin hücrenin antioksidan savunmasında görev alan enzimlerin ifadenmesini düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Resveratrol antioksidan özelliği ile hücreyi oksidatif hasara karşı korumaktadır. *In vitro* hücre kültürü deneylerinde polifenollerin antioksidan özelliğe sahip olduğu ve polifenol içeriği zengin diyetle beslenmenin de bazı hastalıkları önleyebildiği gösterilmiştir.

Bu derlemede oksidatif stresin endotel üzerine etkileri, doğal bir antioksidan olan resveratrolün yapısal ve moleküler özellikleri, metabolizması, işlevleri ve kardiyovasküler sisteme etkileri değerlendirilerek klinik önemi tartışılmıştır.

Oksidatif Stres ve Endotel

Endotel, damar homeostazını düzenleyen tabakadır. Bunu pek çok farklı yol ile yapmaktadır. Vazokonstriktör ve vazodilatör maddeleri oluşturarak (nitrik oksit gibi) damar tonusunu dengeler. Ayrıca, pıhtılaşma kaskadı, fibrinolitik sistem ve trombosit aktivasyonundaki faktörleri de sentezleyerek kan akışını ve koagülasyonu kontrol eder. Bunlara ek olarak, sitokinleri ve enflamatuvar olayları düzenleyen adezyon moleküllerini de üretme kapasitesine sahiptir. Hipertansiyon, hiperglisemi, hiperkolesterolemi, yaşlanma, sigara içme, aterosklerotik hastalıklar, obezite, C-reaktif protein artışı ve kronik sistemik enfeksiyon gibi önemli risk faktörleri, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde endotele bağlı vazodilatasyonda azalmaya neden olur (8).

Hipoksi ve reoksijenasyon sırasında reaktif oksijen ürünleri (ROS) oluşumunun primer yeri damar endotelidir. Endoteldeki reperfüzyon hasarının moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Reperfüzyonun indüklediği hasarı önlemek için, çeşitli antioksidanlar denenmektedir. Hipoksi-reoksijenasyon (ya da iskemi-reperfüzyon) hasarı kalpte hem koroner damarları (damar düz kası ve endotelini), hem de kalp kası hücrelerini etkilemektedir. Koroner damarlardaki hasar, koroner damar tonusunu değiştirebilir ve reperfüzyon esnasında koroner kan akışını etkileyebilir. Kas hücrelerindeki iskemi-reperfüzyon hasarına ek olarak koroner akışın azalması miyokardiyal disfonksiyonu artırmakta, bu da ölüm ve hastalıkla sonuçlanmaktadır (9).

Doğal Bir Antioksidan Olarak Resveratrol

Polifenoller; flavonoidler, antosiyaninler, fenolik asitler, lignanlar ve stilbenler kapsayan bir antioksidan ailesidir. Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbene) stilbenlerin alt grubu olup üzüm, şarap, yer fıstığı ve yabanmersininde bulunan polifenolik bir bileşiktir (10). Resveratrol 1976 yılında üzümde fitoaleksinin olarak keşfedilmiştir. 1982 yılında resveratrolün Çin ve Japonya'da Kojo-kon (Kojo-kon: Itadori çayı olarak da bilinmektedir) olarak adlandırılan; cilt enfeksiyonları, fungal enfeksiyonlar, kalp, karaciğer ve damar hastalıklarında kullanılan “*Polygonum cuspidatum*” kurusunda bulunduğu bildirilmiştir. Fransa'da kırmızı şarap tüketimi ile kardiyovasküler hastalık sıklığı arasında ters orantı saptanmıştır (Fransız paradoksu) (11).

Resveratrolün doğal antioksidan rolü üç farklı antioksidan mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan biri, koenzim Q ile yarışmak ve ROS oluşum yerinde oksidatif zincir kompleksini azaltmaktır. Diğerleri, mitokondride oluşan süperoksit radikalini yakalamak, sonucusu ise fenton reaksiyonu ürünleri tarafından indüklenen lipid

peroksidasyonunun inhibisyonudur. Birçok çalışmada resveratrolün hem süperoksit hem de hidroksil radikali yakalama yeteneğinin olduğu gösterilmiştir. Ancak bu özellik diğer pek çok güçlü antioksidandan daha zayıftır. Resveratrolün hidroksil radikalini yakalayabilmesi, 9.45×10^8 M-1sec- tepkime hızı ile, askorbik asit gibi potent bir radikal yakalayıcısından daha yavaştır. Resveratrol *in vitro* koşullarda ROS'un zayıf yakalayıcısı olmasına rağmen *in vivo* olarak güçlü bir antioksidan işlevini görür. Resveratrolün *in vivo* antioksidan özelliği nitrik oksit sentezini arttırma yeteneği ile güç kazanmaktadır. Burada *in vivo* antioksidan olarak, nitrik oksit süperoksidi yakalama yeteneğine sahiptir. Resveratrol biyolojik sistemlerde bulunan antioksidanların hücre içi konsantrasyonlarının sürdürülmesini de sağlamaktadır (12). Resveratrolün hidrojen peroksit ile aktive olan insan lenfositlerinde glutasyon miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da insan lenfositlerinde resveratrolün glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon-S-transferaz gibi glutasyon metabolizması ile ilgili enzimlerin miktarını arttırdığı gösterilmiştir (13).

Resveratrolün biyosentezi

Resveratrol biyosentezini stilben sentaz enzimi kataliz eder. Resveratrol bitkiler tarafından strese yanıt olarak üretilir ve normalde fazla miktarda üretilmez. Resveratrolün biyosentezi *p*-kumarol-CoA'nın *p*-kumarol kalıntısı ile malonil-CoA'dan 3 adet C-2 alt ünitesinin dekarboksilasyonu ile kondensasyon sonucu oluşur. Daha ileri reaksiyonları resveratrolün bifenolik halkasının 3. pozisyonunda glikozil yada sülfat kalıntıları ile konjuge olmasıdır (14).

Resveratrolün emilimi

Resveratrolün büyük kısmı jejunumdan, az kısmı ileumdan emilir. Bazolateral tarafa transport edilen resveratrolün çoğu, glukuronid ve sülfat formlarına konjuge edilir. Tüm perfüze edilen resveratrolün ve konjugatlarının yalnızca % 6'sı barsak epitelini geçmektedir (14). Resveratrol diyet ürünlerinde *cis* ve *trans* şeklinde bulunur. Glikozile formu 3-O- β -D-glukoziddir. Glikozilasyon resveratrolün enzimatik olarak oksidasyonunu önler ve böylece biyolojik etkinliğini korur, kararlılığını ve biyoyararlanımını arttırır. Barsak hücreleri sadece glikozile olmayan resveratrolü absorbe ettiği için emilim sürecinde glikozidazlar gerekir. Yiyecekteki glikolize olmayan ve glikozile resveratrolün göreceli oranları emilim hızını düzenler. Trans-piseidin deglikozile edilmesi ince barsakta laktaz florizin hidrolaz [Lactase phlorizin hidrolase (LPH)] ve sitozolik- β -glukozidaz [Cytosolic- β -glucosidase (CBG)] tarafından olmaktadır. Enterositlere geçişte trans-piseid'in 2 yolu vardır:

Birinci yol apikal membran üzerinde bulunan LPH ile dir. Lümen glikozile olmayan trans-resveratrol olarak salınır. Daha sonra karşı tarafa difüze olur. İkinci yol sodyuma bağlı glukoz taşıyıcısı 1 [Sodium-dependent glucose transporter1 (SGLT 1)] ile fırçamsı kenar (brush-

border) membranını geçtikten sonra CBG ile glukozidlerin yıkımıdır. Deglikozilasyondan sonra trans-piseid'ten trans-resveratrol oluşmaktadır. Trans-resveratrol enterositlerde daha ileri metabolize edilir, oluşan yeni bileşik glukuronik konjugatıdır. Major glukuronat trans resveratrol-3-O- β -glukuronidtir. Glukurokonjugat enterositlerden barsak lümenine salınır (15).

Resveratrolün dokulara taşınması

Resveratrolün hidrofilik konjuge hale gelmesi kana geçişini, vücutta dağılımını ve ekskresyonunu kolaylaştırır. Resveratrol ve metabolitleri karaciğer ve safra kesesi tarafından kandan filtre edilerek safra ile barsaklara atılır. Daha sonra geri emilime uğrar. Resveratrol oral yolla alındıktan kısa süre sonra kolonda bulunur. Ancak dokulara dağılımı birkaç saat alır. Resveratrol karaciğerde glukuronatlanır, karaciğer ve duodenumda sülfatlanır. Sülfatla konjugasyon resveratrolün biyoyararlanımında hız sınırlayıcı basamaktır. Diyetle alınan oral dozun % 70'i plazmada resveratrol ve konjugatları şeklinde tepe noktaya erişir; yarı ömrü dokuz saattir. Değişmemiş resveratrol eser miktarda plazmada saptanır (16).

Resveratrolün hücre içi reseptörlere bağlanması

Resveratrolün hücre içi reseptörleri konusunda bilinenler çok azdır. Aril hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanan digoksinin kompetitif antagonist olabileceği gösterilmiştir. Resveratrol, AhR'nin nukleusa tranlokasyonunu sağlamaktadır. Genistein ve resveratrol gibi fitoöstrojenler, insan östrojenleri ile bazı yapısal benzerlikler göstermektedir ve östrojen reseptörüne bağlanabilmektedir. Bazı çalışmalarda da resveratrol ile östrojen reseptörleri arasındaki etkileşim gösterilmiştir (17). Resveratrol, östrojenle ilgili genlerin ifadenmesini indüklemek için estradiol ile kombine olduğunda "süperagonist" olarak fonksiyon görmektedir. Son yapılan çalışmalarda resveratrolün her iki izomerinin ılımlı konsantrasyonda ($>10 \mu\text{M}$) yalnızca süperöstrojen etkinliğine sahip olduğu; daha düşük konsantrasyonlarda ($<1 \mu\text{M}$) antiöstrojenik etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Resveratrol meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptör agonisti olarak rol oynamaktadır (13).

Resveratrolün atılımı

Atılım zamanı plazmada bulunan resveratrolün konsantrasyonuna bağlıdır. Üretilen miktar ile atılan miktar arasında ilişki yoktur. Çok küçük miktarda glikozile olmayan resveratrol idrarda bulunur. Böbrekte başlıca doğal formda bulunurken, idrarda konjuge formu büyük çoğunluktadır (14).

Resveratrol ve sinyal ileti yolları

Resveratrol mitogen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) kaskadını harekete geçirebilir. MAPK'ların yolun aşağısına doğru hedefleri mitojenik pro-enflamatuar enzimler ve nukleer transkripsiyon faktörleridir. Resveratrol farklı düzeylerde rol oynayabilir. Resveratrol pro-

tein kinaz C (PKC) fosforilasyonunu inhibe ederek yolun yukarisına doğru rol oynayabilir. Resveratrol MAPK kaskadını etkinleştiren diğer kinazları, fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) fosforilasyonunu ve protein kinaz B'nin (Akt/PKB) fosforilasyonunu inhibe eder. Bu olaylar ile resveratrol vasküler düz kas hücrelerinde p70^{S6K}'nin fosforilasyonunu azaltır. Resveratrol ERK1/2/JNK/p38'in tirozin fosforilasyonunu ve vasküler hücrelerde nükleusa geçişini inhibe ederek MAPK kaskadını aşağıya doğru baskılar. Fosforilasyon ve sitoplazmadan nükleusa geçişin inhibisyonu vazokonstriksiyon, anjiyogenez, çoğalma ve farklılaşma ile ilgili genlerin ifadenmesini azaltmaktadır. Okside LDL (oxLDL), ROS ve PKC gibi birçok uyarıcı, nükleer faktör κ B (NF- κ B) yolunu harekete geçirme potansiyeline sahiptir. NF κ B sitoplazmada inhibitör κ B (I κ B) ile birlikte inaktif kompleks olarak bulunur. Uyarıcıya yanıt olarak I κ B kinaz kompleksinin katalitik alt birimi (IKK) I κ B α 'nın iki serin amino asidini fosforiler. Bu fosforilasyon 26S proteozom tarafından I κ B'nin ubiquitine bağlı yıkımını tetikler. Aktive p50/p65 kompleksinin daha sonra nükleusa geçişi olur. p50/p65 kompleksi NF- κ B spesifik κ B DNA motiflerine bağlanır ve siklooksijenaz, sitokin gibi hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler. Resveratrol p65'in fosforilasyonunu ve transaktivasyonunu IKK, PKC gibi kinazları inhibe ederek baskılar (18).

Resveratrolün Kardiyoprotektif Etkileri

Son yıllarda yapılan çalışmalarda resveratrolün kardiyoprotektif özelliği tespit edilmiştir. Kardiyak hasarın akut ve kronik modellerinde, resveratrol miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının şiddetini azaltmaktadır (13).

Vazorelaksasyon

Üzüm ya da şarap ekstraktı, damar duvarında 3',5'-monofosfat (cGMP) miktarını artırır, hem relaksasyon hem de cGMP'de artış N^G-monometil-L-arjinin ya da N^G-nitro-L-arjinin (endotelyuma bağlı gevşetici faktörün sentezinin kompetitif inhibitörü) tarafından ters çevrilir. Üzümdeki ürünler tarafından indüklenen vazorelaksasyona NO-cGMP yolu aracılık eder. Vazorelaksasyonda NO'nun doğrudan rolü resveratrol ile muamele edilen pulmoner arter endotel hücre kültüründe nitrik oksit sentaz (NOS) etkinliğinde artış bulunduğunda gösterilmiştir. Resveratrolün NOS üretimini etkileyerek kardiyoprotektif etki gösterdiği de saptanmıştır (13). Resveratrolün kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikarsinogenik ve anti-enflamatuvar etkileri *in vitro* ve *in vivo* yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Shen ve ark. (19) ratlarda iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarında resveratrolün kardiyoprotektif etkilerini miyokardiyal nitrik oksit (NO) ve malondialdehit (MDA) parametreleri ile değerlendirmişlerdir. Resveratrol, I/R hasarı uygulanan ratlarda kalbi korumaktadır. Bu etki, NO üretiminin artırılması ve antioksidan etkinliği ile ilgili olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda resveratrolce zengin Akdeniz diyetinin azalmış koroner arter hastalık riski ile birlikte olduğu ileri sürülmüştür.

Anti-enflamatuvar etkileri

İskemik bir kalpte resveratrolün kardiyoprotektif özelliği onun anti-enflamatuvar fonksiyonundan kaynaklanmaktadır. Resveratrol ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, resveratrolün miyokardiyal enfarkt büyüklüğünü azalttığı ve iskemi sonrası ventriküler fonksiyonda önemli iyileştirmeler yaptığı gözlenmiştir. Resveratrol ile muamele edilen grupta proadeziv moleküllerde [hücre içi adezyon molekül-1 (sICAM-1), endotelial lökosit adezyon molekül-1 (sE-Selectin) ve vasküler hücre adezyon molekül -1 (sVCAM-1)] reperfüzyon esnasında önemli bir azalma gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda NO blokeri nitro-L-arjinin metil esterinin (L-NAME), resveratrolün yararlı etkilerini tamamen giderdiği gözlenmiştir. Bu sonuçlar resveratrolün anti-enflamatuvar etkisini NO'ya bağlı mekanizma aracılığı ile gerçekleştirdiğini desteklemektedir (13). Csiszar ve ark. (20) resveratrolün insan koroner arter endotel hücrelerinde TNF- α 'nın indüklediği NF- κ B aktivasyonunu ve enflamatuvar gen ifadenmesini doza bağlı olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir.

ROS yakalayıcısı olarak resveratrol

Resveratrolün kardiyoprotektif etkilerine miyokardiyumdaki katalaz etkinliğini artırma yeteneği de katılmaktadır. Resveratrol *in vivo* antioksidan olarak fonksiyon görür, kalpte peroksil radikalini yakalayabilir ve bu yolla iskemi-reperfüzyon hasarından kalbi korur (21). Brito ve ark. (22) sığır aortik endotel hücresinde peroksinitritin aracılık ettiği endotel hücre toksitesinde resveratrolün değişik doz ve sürelerinin etkisini hücre canlılığı, okside ve redükte glutatyon düzeyi ile değerlendirmişlerdir. Resveratrolün peroksinitritin indüklediği oksidatif strese karşı hücre içi indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyini artırarak kardiyoprotektif etki sağladığını göstermişlerdir. Glutatyonun hücre yaşamındaki önemi dikkate alındığında, resveratrol antioksidan özelliği ile kardiyovasküler sistemi koruyucu etkisine yeni bir yaklaşım sağlamakta ve yeni tedavi stratejilerinin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sener ve ark. (23) wistar albino sıçanlarda resveratrolün iskemi-reperfüzyon hasarına karşı renal dokuyu koruyucu etkisini radikalleri yakalama ve antioksidan etkinliği ile gerçekleştirdiğini, GSH düzeyinin korunmasını sağlayarak renal dokuyu oksidatif strese karşı koruduğunu göstermişlerdir. Altun ve ark. (24) resveratrol'ün *in vitro* insan umbilikal ven endotel hücrelerinde hipoksi-reoksjenasyon hasarına karşı koruyucu etkilerini glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, NO ve nitrotirozin ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, hipoksi reoksjenasyon ile nitrik oksit konsantrasyonunun, katalaz ve SOD düzeylerinin değişmediğini, buna karşın, resveratrol'ün 10, 50, 100 μ M konsantrasyonlarında ROS oluşumunu azalttığını göstermişlerdir.

Anti-apoptotik etki

Resveratrol kalbi korumada antiapoptotik sinyali indüklemektedir. Domuz koroner arterlerinde, resverat-

rol ile kısa süreli muamelede MAPK etkinliğini inhibe etmekte; ERK1/2, Jun N-terminal kinaz (JNK-1) ve p38MAPK'nın fosforilasyonunu azaltmaktadır. Benzer bir çalışmada resveratrolün endotelin-1'in aracılık ettiği protein tirozin fosforilasyonunu azalttığı bulunmuştur. Resveratrolün iskemik-reperfüze kalpte apoptotik kardiyomyositleri azalttığı gösterilmiş ve anti-apoptotik etkileri desteklenmiştir (13).

Resveratrol oksidatif stresin indüklediği apoptotik hücre ölümünü önleyerek ve H₂O₂ yakalayarak vasküler oksidatif strese direnci arttırmaktadır. Sıçan koroner arter endotel hücrelerinde resveratrol glutatyon peroksidaz-1 ve hem oksijenaz-1 ifadenmesini artırarak antioksidan etkilerini göstermektedir. Resveratrol, H₂O₂ ile oluşan apoptotik hücre ölümündeki artışa karşı endotel hücrelerini korur ve damarların oksidatif strese direncini artırır (25).

Sonuç

Antioksidan, anti-enflamatuvar, anti-apoptotik etkileri olan resveratrolün kardiyovasküler hastalıklarının patofizyolojisinde oksidatif hasara karşı koruma yeteneği gösterilmiştir, fakat, biyokimyasal ve hücre mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar iskemi/reperfüzyon hasarının koroner dolaşıma olan etkileri üzerine odaklanmıştır. Reaktif oksijen ürünleri, iskemi/reperfüzyon hasarında önemli olduğu için antioksidanlar hücre hasarını iyileştirmede kullanılmaktadır. Resveratrol antioksidan özelliği ile hücreyi oksidatif hasara karşı korumaktadır. Yapılan çalışmalarda diyetdeki bitki polifenollerinin hücrenin antioksidan savunmasında görev alan enzimlerin ifadenmesini düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarda oluşan oksidatif stresin iyileştirilmesinde kullanılan antioksidanlar yeni terapötik yaklaşımlara ışık tutabilir.

Kaynaklar

- [1] Simopoulos AP. (2001) The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr.* 131: 3065S–3073S.
- [2] Schaller B, Graf R. (2004) Cerebral ischemia and reperfusion: the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 24: 351-371.
- [3] Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39: 44-84.
- [4] Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. (2006) Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res.* 40: 1054–1065.
- [5] Wang YK, Hong YJ, Huang ZQ. (2005) Protective effects of silibin on human umbilical vein endothelial cell injury induced by H₂O₂ in vitro. *Vascul Pharmacol.* 43: 198–206.
- [6] Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. (2004) Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension.* 44: 381-386.

- [7] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C. (2003) Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 349: 1605-1613.
- [8] Widlansky ME, Gokce N, Keane JF, Vita JA. (2003) The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 42: 1149-1160.
- [9] Dong YY, Wu M, Yim A. (2006) Effect of hypoxia-reoxygenation on endothelial function in porcine cardiac microveins. *Ann Thorac Surg.* 81: 1708–1714.
- [10] Li Y, Cao Z, Zhu H. (2006) Upregulation of endogenous antioxidants and phase 2 enzymes by the red wine polyphenol, resveratrol in cultured aortic smooth muscle cells leads to cytoprotection against oxidative and electrophilic stress. *Pharmacol Res.* 53: 6–15.
- [11] Wenzel E, Germany SV. (2005) Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res.* 49: 472–481.
- [12] de la Lastra CA, Villegas I. (2007) Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans.* 35: 1156-1160.
- [13] Das DK, Maulik N. (2006) Resveratrol in cardioprotection: a therapeutic promise of alternative medicine. *Mol Interv.* 6: 36-47.
- [14] Signorelli P, Ghidoni R. (2005) Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutr Biochem.* 16: 449–466.
- [15] Henry-Vitrac C, Desmoulie`re A, Girard D, Me`rillon JM. (2006) Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr.* 45: 376–382.
- [16] WalleT, Hsieh F, Delege M. (2004) High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 32: 1377-1382.
- [17] Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D. (2004) Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake. *Biochem Pharmacol.* 68: 1113–1118.
- [18] Delmas D, Jannin B, Latruffe N. (2005) Resveratrol: Preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res.* 49: 377–395.
- [19] Shen M, Jia GL, Wang YM. (2006) Cardioprotective effect of resveratrol pretreatment on myocardial ischemia–reperfusion induced injury in rats. *Vascul Pharmacol.* 45: 122–126.
- [20] Csizsar A, Smith K, Labinskyy N. (2006) Resveratrol attenuates TNF- α induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF- κ B inhibition *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 291: 1694–1699.
- [21] Moskaug J, Carlsen H, Myhrstad MCV. (2005) Polyphenols and glutathione synthesis regulation. *Am J Clin Nutr.* 81(suppl): 277S–283S.
- [22] Paula M. Brito, Anabela Mariano, Leonor M. Almeida, Teresa C.P. Dinis. (2006) Resveratrol affords protection against peroxynitrite-mediated endothelial cell death: A role for intracellular glutathione. *Chem Biol Interact.* 164: 157-166.
- [23] Sener G, Tugtepe H, Yuksel M. (2006) Resveratrol improves ischemia/reperfusion-induced oxidative renal injury in rats. *Arch Med Res.* 37: 822–829.
- [24] Altun Z, Egrilmez MY, Bicer NY, Genc K, Genc S, Sayin O, Oktay G, Islekel H, Guner GA. (2007) Protective effects of resveratrol against *in vitro* hypoxia reoxygenation injury in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS J.* 274: 362.
- [25] Ungvari Z, Orosz Z. (2007) Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 292: H2417-2424.