

Tıkayıcı Tıp Serebrovasküler Hastalıklar ve Vitamin E Düzeyleri

Uzm. Dr. M. Özkan

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Asist. Dr. F. Güven

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. I. Çoker

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı

Uzm. Dr. H. Güğül

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Klinik Şefi Y. Zorlu

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

Uzm. Dr. M. Özçelik

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Nöroloji Kliniği

İletişim:

Dr. Yaşar Zorlu

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi

Nöroloji Kliniği Şefi

Yenişehir/İZMİR

Tel: 0.232.4330810/2201-04

Tıkaçıcı Tıp Serebrovasküler Hastalıklar ve Vitamin E Düzeyleri

ÖZET Son yıllarda yapılan çalışmalarda santral sinir sisteminin özellikle iskemik ve dejeneratif hastalıklarında oksidatif stresin rolü önemle vurgulanmaktadır.

Fizyolojik şartlarda oksidan ve antioksidan moleküller bir denge içerisinde. Bu dengenin oksidan moleküller lehine bozulması doku hasarı ile sonuçlanmaktadır. Bilinen antioksidan ajanlardan vitamin E (vit E), vitamin C (vit C), süper oksid dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidazın eksikliği oksidatif stresi artırarak hastalıkların patogeneğinde rol oynar. Özellikle vit E eksikliği ile iskemik kalp hastalıkları arasındaki ilişki bir çok çalışmada gös-

terilmiştir. Bu çalışma, tıkaçıcı tıp serebrovasküler hastalıklar (SVH) ile vit E düzeyi arasında böyle bir ilişkinin varlığını araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizde tıkaçıcı tıp SVH tanısı ile yatan 80 hasta alınmıştır. Hastaların yarısı erkek, yarısı kadın olup ve yaş ortalamaları 56.83 (44-69) olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubu ise 3'ü erkek, 15'i kadın olmak üzere 18 kişiden oluşturulmuş olup yaş ortalaması 50.27 (40-65) olarak bulunmuştur. Tüm olguların serum vit E düzeyleri HPLC yöntemi ile ölçülmüştür.

Sonuçta tıkaçıcı tıp SVH tanılı hastalarda vit E düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: İskemik stroke, antioksidan ajanlar, vit-E

Ischemic Cerebro-Vascular Diseases and Vitamin E Levels

ABSTRACT Latest research strongly suggest the role of oxydative stress on ischemic and degenerative diseases of the central nervous system.

There is a physiological equilibrium of oxydant and antioxydant molecules under normal conditions. Oxydant molecule excess results in tissue breakdown. The unsufficiency of the known antioxydant agents; vitamin C, vitamin E, superoxydase dismutase, catalase and glutation peroxydase increases the oxydative stress and may be responsible for the pathogenesis of the diseases. The relationship between the ischemic heart disease and vitamin E

deficiency was shown in various studies. The purpose of our study is to investigate the relationship between vitamin E deficiency and obstructive cerebrovascular disease.

Eighty patients (40 male, 40 female) with obstructive cerebrovascular disease were included in the study. The mean age was 56.8 within a range of 44-69. The control group included 3 males and 15 females with a mean age of 50.3 (40-65). The serum levels were measured with HPLC method. Serum vitamin E levels was significantly lower in the patient group.

Key Words: Ischemic stroke, anti-oxydant agent, vit-E

GİRİŞ

Epidemiyolojik çalışmalarda göstermiştir ki E ve C vitamini gibi antioksidanlar, koroner arter hastalığının morbidite ve mortalitesini azaltmaktadır. Bu ilişki lipid peroksidasyonu olarak da adlandırılan LDL (low-density lipoprotein)'nin lipid oksidasyonunun önlenmesi ile karakterizedir.⁴

Antioksidanlar LDL'deki lipid peroksidasyonunu önleyerek aterosklerozu ve onun miyokard infarktüsü ve tıkaçıcı tıp serebrovasküler hastalıklar (SVH) gibi klinik manifestasyonlarını sınırlar.^{4,14}

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda antioksidanlar ile tıkaçıcı tıp SVH'lar arasındaki ilişki sadece hayvan deneylerinde gösterilmiştir.^{9,11}

Bu çalışmada tıyacı tip SVH tanısı ile izlenmekte olan olgularda vitamin E (vit E) düzeylerine bakarak böyle bir ilişkinin varlığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

MATERYAL-METOD

Bu çalışmaya klinik veya nöro-radyolojik olarak tıkatıcı tip SVH tanısı konmuş 80 hasta alınmıştır. Hastaların yarısı kadın, yarısı erkektir (40/40). Kontrol grubu ise tıkayıcı tip SVH öyküsü olmayan sağlıklı 15'i kadın, 3'ü erkek olmak üzere 18 kişiden oluşturmuştur. Hasta grubun yaş ortalaması 56.83 (44-69), kontrol grubunun ise 50.27 (40-65) olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya alınacak bireylerin özel bir diyet veya destekleyici vitamin tedavisi almamış olması, çalışmanın temel prensiplerinden biri olarak belirlenmiştir.

Tüm olguların ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yanı sıra rutin kan, idrar ve biyokimya tetkikleri de yapılmıştır. Hasta grubunda tıkayıcı tip SVH tanısı netleştikten sonra vit E kan düzeyi için düz tüpe 4 cc kan alınarak, -70 derecede saklanmıştır.

HPLC sistemi ile a-tocopherol tayini: Tüm analizler Waters 625 LC sisteminde yapılmıştır. Bu sistem multi-delivery pompa sistemi, powerline sistem kontrolörü, Waters 486 tunable absorbans uv dedektörü, Rheadyne 7012 enjektörü ve Baseline 810 HPLC software programından oluşmaktadır.

Vit E seperasyonu Beckman Ultrasphere C18 (250×2.0 mm ID) analitik kolonda ve aynı dolgu maddesi içeren (100×2.0 mm ID) prekolonda metanolde yapılmıştır. Vit E 292 nm dalga boyunda, 1.2 ml/dk akım hızında separe edilmiştir. Retansiyon zamanı 11.7 dk.'dır. Kantitatif analizler a-tocopherol ile hazırlanan standartlar ile Baseline 810 programında yapılmıştır.

BULGULAR

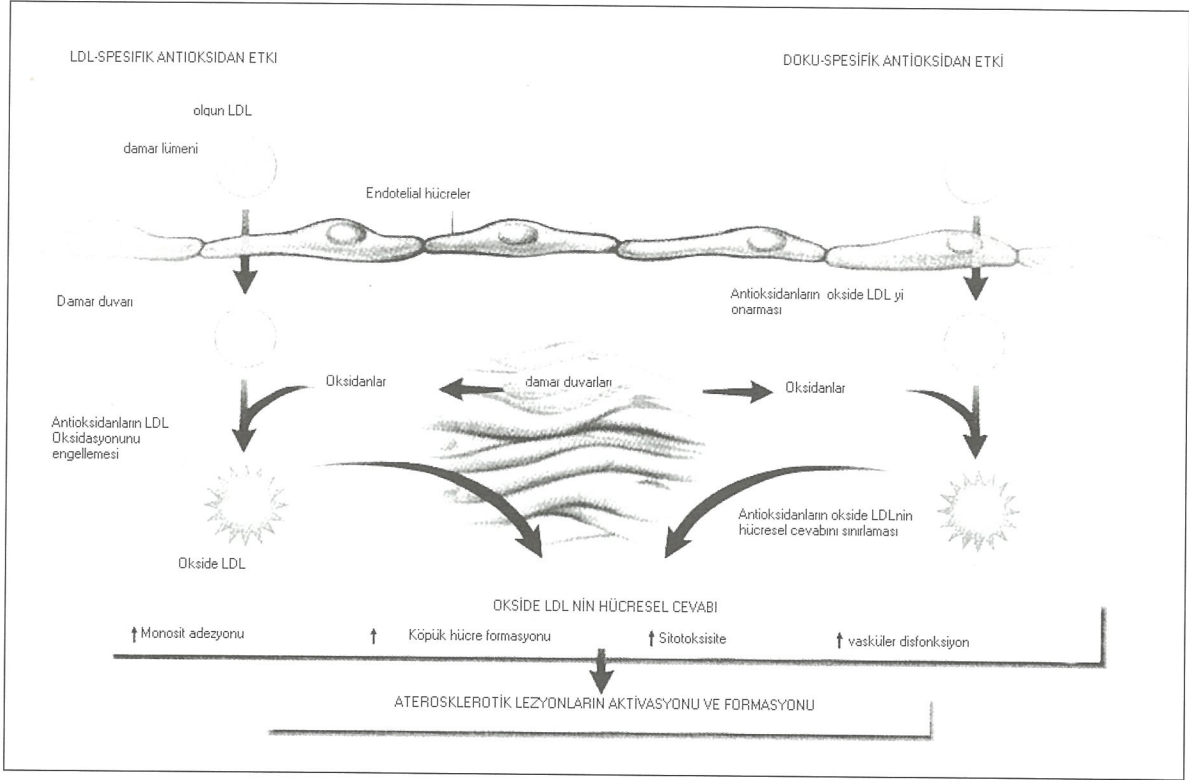
Hasta grubunda kadın, erkek sayıları eşit olup vit E düzeyleri açısından her iki cins arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise kadın, erkek sayıları arasında

farklılık nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. Her iki grupta yaş ortalaması birbirine yakın değerlere sahiptir. Hasta grubunda en düşük vit E düzeyi 0.1 mikrogram/ml, en yüksek değer ise 12.5 mikrogram/ml iken kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 3.5 mikrogram/ml ve 15.4 mikrogram/ml olarak bulunmuştur.

Çalışma sonucunda hasta grubunda ortalama değer 3.02 mikrogram/ml, standart derivasyon 2.98 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise ortalama değer 9,54 mikrogram/ml, standart derivasyonu ise 2.62 olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında vit E düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Organizmada biyolojik moleküllerin çoğu non-radikaldir ve çift elektrona sahiptir. "Serbest radikaller" en dış yörüngelerinde tek elektron içeren çok reaktif moleküllerdir. Bu bir tek elektron, stabil olmadığından diğer moleküllerdeki elektronlarla reaksiyona girerek kimyasal bağ oluşturma eğilimindedirler. Serbest radikallerin zarar verdikleri hücre komponentleri lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerdir. Serbest radikal reaksiyonlarının günümüzde birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol oynadıkları gösterilmiştir. Fizyolojik şartlarda oluşan serbest radikallerin zararlı etkileri, superoksid dismutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz, vit C ve vit E gibi antioksidan mekanizmalar ile önlenmektedir. Bu dengenin serbest radikaller lehine bozulmasına oksidatif stres denir ve hücre ölümünden sorumludur. Kaynaklarda genellikle oksidatif stres lipid peroksidasyonu ile denk gösterilir. Epidemiyolojik çalışmalar vit E destekleyici tedavisi başta olmak üzere antioksidanlar ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Burada özellikle LDL'nin oksidasyona dirençli hale gelmesi aterosklerozun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır.^{2,4,5,7}



Şekil 1. Antioksidan aktivitenin LDL-spesifik ve doku spesifik etki mekanizması

Vit E tokoferol ve tokotrienol gibi iki grupta 8 doğal bileşik içermektedir. Yağda eriyebilen vit E hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerinin ve plazma lipoproteinlerinin peroksidasyonunu inhibe eder. Bu vitaminin diyetdeki eksikliği oksidatif hasara karşı biyomembranların direncini azaltır. Oral veya intravenöz olarak vit E'nin nörolojik hasarın akut fazında alımının hiçbir terapötik etkisi yoktur, çünkü vitamin serebral dokuya çok yavaş geçmektedir.^{4,11}

Çalışmalarda gösterilmiştir ki resirkülasyon yokluğunda infarkt volümü vit E eksikliği olan ratlarda daha büyüktür. Bu da vit E eksikliğinin biyomembranlarda oksidatif dejenerasyonu artırdığını destekleyen bir sonuçtur.^{8,12,19}

Ratlarda yapılan diğer bir çalışmada da kilogram başına 62.7 mg vit E diyeti verilen grupta; antioksidan vit E eksikliği gelişen grupta ki intraluminal orta serebral arter tıkanıklığı karşılaştırıldığında infarkt alanının 2.2 kez daha küçük olduğu gözlenmiştir. Buna rağmen orta serebral arterdeki kan akımı her iki grup-

ta da eşit derece de düşük bulunmuştur.^{1,16,18}

Antioksidanlar ile yapılan çalışmalar daha çok koroner kalp hastalığı üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada vit E desteğinin major koroner kanitlarının insidansını %35-40 oranında azalttığını göstermiştir. Günde 100-250 ünite vit E yeterlidir, yüksek dozun ek bir yararı gözlenmemiştir. Bu çalışma da vit C ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki saptanmamıştır.^{4,8,13,15}

Antioksidanların koroner arter hastalığının klinik manifestasyonlarını önlemedeki rolleri altında çeşitli yardımcı mekanizmalar olabilir. Özellikle plak stabilizasyonu, vasomotor fonksiyon ve trombozise yatkınlık antioksidanlar tarafından modifiye edilir. Örneğin hücresel antioksidanlar monosit adezyonunu inhibe eder, okside LDL'nin sitotoksik etkilerini önler ve trombosit aktivasyonunu baskılar. Bununla birlikte hücresel antioksidanlar endotele bağımlı nitrik oksit aktivitesiyle birlikte oluşan ateroskleroza ilişkin endotel disfonksiyonuna karşı koruyucu etkisi de vardır.^{2,4,9,11,17,20}

Sonuç olarak diyebiliriz ki koroner arter hastalığı üzerine olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilen vit E'nin tıkaçıcı tip SVH'larda benzer etkileri olduğunu ve bir tedavi alternatifi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Anderson tj, Meredit IT; Charbonneau E; Endothelium-dependet coronary vasomotion relates to the susceptibility of LDL to oxidation in humans. *Circulation* , 1996; 93:1647-50
2. De Keyser J,De Clippel N,Merkx H; Serum concentration of vit A and E and early outcome after ischemic stroke. *Lancet*, 1992; vol 339:1562-5
3. Hodis HN, Mack WJ, La Bree L; Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary arther atherosclerosis. *JAMA*, 1995; 273:1849-55
4. Marco N,Diaz,Balz Frei,Joseph A.Vita: Antioxidants and atherosclerotic heart diseases. *N Engl J Med*, 1994;vol 337: 408-14
5. Meydani M; vit E. *Lancet*,1995; vol 345:170-75
6. Reit VC, Mitchintson MC; Toxicity of oxidized LDL towards mouse peritoneal macrofages in vitro. *Atherosclerosis*, 1993;vol 98:17-24
7. Stephen N: Antioxidant therapy for ischemic heart diseases. *Lancet*, 1997; vol 349,1710-11
8. Tardif J-C, Cote G, Lesperance J; Probuocol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Eng J Med*, 1997;337:365-72
9. Yoshida S, Busto R, Abe K; Compression induced brain edema inrats; effect of dietary vit E on membran damage in the brain. *Neurology*,1985; vol 35:126-30
10. Frostegard J, Haegerstrand A, Gidlund M; Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. *Atherosclerosis*, 1991;90:119-26
11. H.B.van der Worp,P.R. Bar,L.J.Cappelle; Dietary vit E levels affect outcome of permanent focal cerebral ischemia in rats.*Stroke*, 1998; vol 29:1002-6
12. Keaney JF Jr, Gaziano JM, Xu A; Dietary antioxidants preserve endothelium-dependet vessel relaxation in cholestherol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci*,1993; 90:11880-4
13. Keaney JF Jr, Guo Y, Cunnigham D; Vascular incorporation of alpha tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation. *J Clin Invest*, 1996; 98:386-94
14. Levine GN,Keaney JF,Vita JA;Cholesterol reduction in cardiovascular diseases,clinical benefits and possible mechanism. *N Engl J Med*,1995; vol 332:512-21
15. Liu TH, Beckman JS, Freman BA; Polethilene glycol conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol*,1989; vol 256:859-93
16. Monji A,Morimoto M,Okuyama I; Effect of dietary vit E on lipofuscin accumulation with age in the rat brain. *Brain Resc*, 194;vol 634: 62-68
17. Parker RA, Sabrah T, Cap M; Relation of vascular oxidative stress, tocopherol, and hypercholesterolomia to early atherosclerosis in hamsters.*Arterioscler Vasc Biol*,1994;15:349-58
18. Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCH; Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamin A, C, and E, and carotene. *Lancet*, 1991;337:1-5
19. Rimm EB, Stampfer MJ, Manson JE; Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Eng J Med*,1993;328:1450-6
20. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA; The pathogenesis of atherosclerosis;an overview. *Clin Cardiol*, 1991,suppl 1-2:116