

BÖLÜM 43

FLAVONOİDLERİN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE İYON KANALLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Sinan DEĞİRMENÇİ¹
Merve Deniz DEĞİRMENÇİ²

GİRİŞ

Birçok meyve ve sebzede doğal olarak bulunan ve kolaylıkla elde edilebilen, daha önce P vitamini olarak tanımlanmış flavonoidlerin bazı önemli hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu bilinmektedir. Bazı araştırmacılar bu kimyasal bileşiklerin kardiyovasküler sistemde etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Flavonoidlerin iyon kanal akımlarına etki ederek bu mekanizmayla bilinen sistemik etkilerini oluşturabileceğini gösteren birçok deneysel çalışma literatürde mevcuttur. Bu bölümde flavonoidlerin genel özellikleri ve kardiyovasküler sistem ve iyon kanalları üzerindeki etkilerini inceleyen elektrofizyolojik çalışmalar derlenmiştir.

FLAVONOİDLER VE GENEL YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Flavonoidler, çeşitli bitki türlerinde bulunan bir grup fenolik sekonder metabolittir. Bitkilerde yaprakların ve meyvelerin rengine katkıda bulunurlar. Şimdiye kadar 9000'den fazla flavonoid yapısı tanımlanmıştır ve yaygın olarak tüketilen gıdalarda

(meyve ve sebzeler), içeceklerde (kahve ve yeşil çay) yüzlercesinin bulunduğu bilinmektedir. Flavonoidler insanlar için esansiyel besinler değildir ancak flavonoidlerin kanser, diyabet, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkları önleyebileceği ve hatta iyileştirebileceği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur (1).

Flavonoidler, üç halkalı bir yapıdan oluşurlar: bir heterosiklik halka (C halkası) ile birbirine bağlanan iki benzen halkası (A ve B halkaları) yapısındadır (2). Flavonoidler yapısal düzenlemelerine göre altı sınıfa ayrılırlar: flavonlar, flavonoller, flavan-3-oller, flavanonlar, antosiyanidinler ve izoflavonlar (3). Flavonoidlerin yaygın olarak bulunduğu besinler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Flavonoidler, ilk keşfedildiğinde vitamin olarak kabul edilmiştir. Flavonoidlerin keşfi 1930'lara, Macar bilim adamları Rusznyak ve Szent-Györgyi'nin kırmızı biber ve limon kabuğunda buldukları sitrini izole etmelerine dayanmaktadır ve buna P vitamini adını vermişlerdir. Bu isim, molekülün kılcal damarların geçirgenliğini (permeabilite) düzenlediği için seçilmiştir (4).

¹ Arş. Gör. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., snndegirmenci@gmail.com

² Uzm. Dr., Eskişehir Şehir Hastanesi Fizyoloji Kliniği, mervedeniz93@gmail.com

Flavon grubundan asasetinin, umut verici bir atriyal seçici antiaritmik ilaç olarak tanımlanabileceği belirtilmiştir. Asasetin, insan atriyal miyositlerinde ultra-hızlı gecikmiş doğrultucu K^+ akımını (I_{Kur}) ve geçici dışa doğru K^+ akımını (I_{to}) baskılayarak aksiyon potansiyeli süresini uzatmıştır. Aynı çalışmada oral yolla köpeğe verilen asasetin, QT aralığını uzatmadan atriyal refrakter periyodu uzatmış ve bu flavonoidin atrial fibrilasyonu etkili bir şekilde önleyen atriyum seçici bir ajan olduğu iddia edilmiştir (35).

hERG potasyum kanalları, kardiyak repolarizasyonda önemli bir rol oynar ve antiaritmik ilaçların farmakolojik hedeflerindedir. Hesperetin, narenciye flavonoidleri olarak sınıflandırılan flavonoid alt grubuna aittir ve portakaldaki ana flavonoiddir. Hesperetinin hERG potasyum kanalları üzerindeki inhibitör etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, konsantrasyona bağlı bir şekilde hERG potasyum kanallarını bloke ettiği gösterilmiştir. Hesperetinin, kanal por boşluğunda aromatik bir bağlanma bölgesine erişerek kardiyak hERG kanallarının spesifik bir düşük afiniteli antagonisti olduğu gösterilmiştir (36). Naringenin, iyi bilinen hERG kanalı antagonistlerine benzer farmakolojik özelliklere sahip olup hERG kanallarını inhibe eder. Klinik bakış açısından, bu etkinin hem proaritmik hem de antiaritmik sonuçları olabilir. Bunun fitoterapi ve kardiyolojik hastalıklarda diyet önerileri için önemli etkileri olabilir (37). Bu nedenle flavonoidlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

SONUÇ

Çok sayıda in-vitro ve hayvan çalışması, flavonoidlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çoklu risk faktörleri ve yollar üzerindeki etkilerini ortaya koymaktadır. İyon kanalları başta sodyum, potasyum ve kalsiyum olmak üzere birçok iyonun hücre içindeki hassas kompozisyonunu belirler. Bu iyonlar hücre haberleşmesi ve uyarılma-kasılma çiftlenimi gibi birçok hayati işlevin ortaya çıkmasını sağlar. Flavonoidlerin sistemik etkileri iyi bilinmektedir

ancak, flavonoidlerin iyon kanalları ve vasküler düz kas fonksiyonu üzerinde doğrudan veya dolaylı etkileri de yapılan çalışmalarla ortaya çıkmaktadır. Flavonoidlerin, iyon kanallarının fonksiyonuna etki mekanizmaları ortaya çıktıkça, kardiyovasküler hastalıklarda yeni ve hedefe yönelik terapötik ajanlar olma potansiyeli artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fusi F, Trezza A, Tramaglino M, Sgaragli G, Saponara S, Spiga O. The beneficial health effects of flavonoids on the cardiovascular system: Focus on K(+) channels. *Pharmacol Res.* 2020;152:104625.
2. do Nascimento RP, Dos Santos BL, Amparo JAO, Soares JRP, da Silva KC, Santana MR, et al. Neuroimmunomodulatory Properties of Flavonoids and Derivates: A Potential Action as Adjuvants for the Treatment of Glioblastoma. *Pharmaceutics.* 2022;14(1).
3. Ciumarnean L, Milaciu MV, Runcan O, Vesa SC, Rachisan AL, Negrean V, et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules.* 2020;25(18).
4. Rusznyak ST, Szent-Györgyi A. Vitamin P: Flavonols as Vitamins. *Nature.* 1936;138(3479):27-.
5. Williamson G, Kay CD, Crozier A. The Bioavailability, Transport, and Bioactivity of Dietary Flavonoids: A Review from a Historical Perspective. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018;17(5):1054-112.
6. Ingolfsson HI, Thakur P, Herold KF, Hobart EA, Ramsey NB, Periole X, et al. Phytochemicals perturb membranes and promiscuously alter protein function. *ACS Chem Biol.* 2014;9(8):1788-98.
7. Clark JL, Zahradka P, Taylor CG. Efficacy of flavonoids in the management of high blood pressure. *Nutr Rev.* 2015;73(12):799-822.
8. Almeida Rezende B, Pereira AC, Cortes SF, Lemos VS. Vascular effects of flavonoids. *Curr Med Chem.* 2016;23(1):87-102.
9. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol.* 1995;33(12):1061-80.
10. Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr.* 2002;132(3):566S-95S.
11. Ayşegül Toy MFT, Yusuf Olgar, Esmâ Nur Okatan, Sinan Değirmenci, Erkan Tuncay, Belma Turan An Investigation on Effects of Pioglitazone in the Heart Function from Rats with Metabolic Syndrome by Using Electrophysiological Techniques. *Journal of Ankara University School of Medicine.* 2015;68(1):8.
12. Fusi F, Spiga O, Trezza A, Sgaragli G, Saponara S. The surge of flavonoids as novel, fine regulators of cardiovascular Cav channels. *Eur J Pharmacol.* 2017;796:158-74.
13. Clare JJ. Targeting ion channels for drug discovery. *Discov Med.* 2010;9(46):253-60.
14. Sobey CG. Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(1):28-38.

15. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev.* 2015;67(4):821-70.
16. Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods—a compendium of literature values. *Nutr Cancer.* 1996;26(2):123-48.
17. Wijetunge S, Aalkjaer C, Schachter M, Hughes AD. Tyrosine kinase inhibitors block calcium channel currents in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189(3):1620-3.
18. Chiang CE, Chen SA, Chang MS, Lin CI, Luk HN. Genistein directly inhibits L-type calcium currents but potentiates cAMP-dependent chloride currents in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;223(3):598-603.
19. Campos-Toimil M, Orallo F. Effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate in Ca²⁺-permeable non-selective cation channels and voltage-operated Ca²⁺ channels in vascular smooth muscle cells. *Life Sci.* 2007;80(23):2147-53.
20. Fusi F, Sgaragli G, Saponara S. Mechanism of myricetin stimulation of vascular L-type Ca²⁺ current. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;313(2):790-7.
21. Fusi F, Saponara S, Pessina F, Gorelli B, Sgaragli G. Effects of quercetin and rutin on vascular preparations: a comparison between mechanical and electrophysiological phenomena. *Eur J Nutr.* 2003;42(1):10-7.
22. Liu Y, Niu L, Cui L, Hou X, Li J, Zhang X, et al. Hesperetin inhibits rat coronary constriction by inhibiting Ca(2+) influx and enhancing voltage-gated K(+) channel currents of the myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2014;735:193-201.
23. Carullo G, Ahmed A, Trezza A, Spiga O, Brizzi A, Saponara S, et al. A multitarget semi-synthetic derivative of the flavonoid morin with improved in vitro vasorelaxant activity: Role of CaV1.2 and KCa1.1 channels. *Biochem Pharmacol.* 2021;185:114429.
24. Eichhorn B, Dobrev D. Vascular large conductance calcium-activated potassium channels: functional role and therapeutic potential. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2007;376(3):145-55.
25. Grijalva-Guiza RE, Jimenez-Garduno AM, Hernandez LR. Potential Benefits of Flavonoids on the Progression of Atherosclerosis by Their Effect on Vascular Smooth Muscle Excitability. *Molecules.* 2021;26(12).
26. Park WS, Han J, Earm YE. Physiological role of inward rectifier K(+) channels in vascular smooth muscle cells. *Pflugers Arch.* 2008;457(1):137-47.
27. Duarte J, Perez Vizcaino F, Utrilla P, Jimenez J, Tamargo J, Zarzuelo A. Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen Pharmacol.* 1993;24(4):857-62.
28. Cogolludo A, Frazziano G, Briones AM, Cobeno L, Moreno L, Lodi F, et al. The dietary flavonoid quercetin activates BKCa currents in coronary arteries via production of H₂O₂. Role in vasodilatation. *Cardiovasc Res.* 2007;73(2):424-31.
29. Sun XH, Ding JP, Li H, Pan N, Gan L, Yang XL, et al. Activation of large-conductance calcium-activated potassium channels by puerarin: the underlying mechanism of puerarin-mediated vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):391-7.
30. Xu YC, Leung GP, Wong PY, Vanhoutte PM, Man RY. Kampeferol stimulates large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BKCa) channels in human umbilical vein endothelial cells via a cAMP/PKA-dependent pathway. *Br J Pharmacol.* 2008;154(6):1247-53.
31. Saponara S, Testai L, Iozzi D, Martinotti E, Martelli A, Chericoni S, et al. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca(2+)-activated K+ (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 2006;149(8):1013-21.
32. Ding L, Jia C, Zhang Y, Wang W, Zhu W, Chen Y, et al. Bicalin relaxes vascular smooth muscle and lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:325-30.
33. Jin JY, Park SH, Bae JH, Cho HC, Lim JG, Park WS, et al. Uncoupling by (-)-epigallocatechin-3-gallate of ATP-sensitive potassium channels from phosphatidylinositol polyphosphates and ATP. *Pharmacol Res.* 2007;56(3):237-47.
34. Chiang CE, Luk HN, Chen LL, Wang TM, Ding PY. Genistein inhibits the inward rectifying potassium current in guinea pig ventricular myocytes. *J Biomed Sci.* 2002;9(4):321-6.
35. Li GR, Wang HB, Qin GW, Jin MW, Tang Q, Sun HY, et al. Acacetin, a natural flavone, selectively inhibits human atrial repolarization potassium currents and prevents atrial fibrillation in dogs. *Circulation.* 2008;117(19):2449-57.
36. Scholz EP, Zitron E, Kiesecker C, Thomas D, Kathofer S, Kreuzer J, et al. Orange flavonoid hesperetin modulates cardiac hERG potassium channel via binding to amino acid F656. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(9):666-75.
37. Scholz EP, Zitron E, Kiesecker C, Luck S, Thomas D, Kathofer S, et al. Inhibition of cardiac HERG channels by grapefruit flavonoid naringenin: implications for the influence of dietary compounds on cardiac repolarisation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2005;371(6):516-25.