

AKUT GASTRİK MUKOZAL İNJURİ VE ANTIOKSİDANLARIN KORUYUCU ROLÜ

Derleme

Yücel Arıtaş*

Özet: Oksijen radikal salınımı, akut gastrik mukozal injurinin gelişiminde patogenetik bir faktör olarak ileri sürülmüştür. Oksijen radikal salınımının in vivo ölçümünün teknik olarak güç olması ve birbiriyle zıt sonuçlar vermesi nedeniyle, oksijen serbest radikallerinin oluşumunu ve sitotoksik etkilerini doğrudan gösteren çok az çalışma vardır. Değişik araştırmalar eksojen ve endojen glutathione'un gastrik mukozal injurideki rolünü göstermiştir. Deneysel veriler antioksidan özellikteki glutathione'nun mukozal mevcudiyetinin, gastrik mukozal injurinin gelişimine karşı önemli koruyucu bir faktör olduğunu telkin etmektedir ve oksijen radikal salınımının gastrik injuri patogenezinde major role sahip olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Akut gastrik mukozal injuri, glutathione, oksijen radikalleri

Acute gastric mucosal injury and Protective role of Antioxidants

Summary: Oxygen radical release has been proposed as a pathogenetic factor in the formation of acute gastric mucosal injury. Because in vivo measurement of oxygen radical release is technically difficult and controversial, there are few data directly demonstrating the generation and cytotoxic effect of oxygen free radicals. Various experiments have shown the role of exogenous and endogenous glutathione in gastric mucosal injury. Experimental data suggest that the mucosal availability of the antioxidant glutathione is an important protective factor against the development of gastric mucosal injury and supports a major role of oxygen radical release in the pathogenesis of gastric injury.

Key words: Acute gastric mucosal injury, glutathione, oxygen radicals

Antiinflatuvar ilaç kullanımı ile, alkol, iskemi ve stres sonrası ortaya çıkabilen Akut Gastrik Mukozal İnjuri (AGMI) nin muhtemel patogenezinde, oksijen radikallerinin önemli rolünün olduğu bildirilmiştir (8,9,19). Oksijen radikallerinin gros gastrik mukozal injuri oluşturmalarının kesin mekanizması açık değildir. Oksidanlar, satüre olmamış yağ asitleriyle sülfürlü aminoasitleri ihtiva eden proteinlerle ve nukleik asitlerle derhal reaksiyona girerler. Bunun sonucu olarak vital özellikteki hücre membranının yapısı değişir, epitel ve endotelde hasar meydana gelir (13, 18). Buna mukabil oksijen radikalleri gastrik mukozal lezyonları sekonder mekanizmalarla oluştururlar (18).

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü

Endojen antioksidan defans mekanizmasının etkinliği, AGMI'nin önlenmesinde kritik role sahiptir. Tripeptid glutathione (Redüklenmiş Glutathione=GSH) endojen bir antioksidan olup, özellikle insan ve rat mide mukozasında yüksek konsantrasyonda bulunur (4). Invitro deneysel çalışmalarda, oksidatif streslere karşı endotelial hücreleri ve gastrik esas hücreleri korumada GSH temel öneme sahiptir (15). GSH oksidasyon-redüksiyon siklusu, glutathione peroxidase enzimi ile katalize edilir. Bu olay, H₂O₂'nin redüklenmesinde kritik bir noktadır. Böylece ayrılan zincir reaksiyonu sonucu superoxide radikali, ileri derecede reaktif hidroksil radikallerine dönüşür (14).

Buna ek olarak GSH, superoksid anionu için naturel bir temizleyicidir. Böylece hücre sel bütünlüğün devamında esas olan protein thiol gruplarını oksidasyona karşı korur. GSH aynı zamanda diğer serbest radikal temizleyicilerinin ve antioksidanların restore edilmesinde de major öneme sahiptir (10,15).

Literatürdeki çalışmalarda endojen bir antioksidan olarak GSH'nın gastrik mukozal iskemi ve reperfüzyon üzerine potansiyel rolü araştırılmıştır (14). Gastrik mukozal stres injurisi insanda ve ratta korpus ve antrumda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Hemorajik şokun ve hemorajik şoktan sonra yapılan reperfüzyonun ayrı ayrı gastrik mukozal GSH düzeylerine etkisi ve gros lezyonların teşekkülü ile bu düzeyler arasındaki ilişki araştırılmıştır (14).

Bundan başka Diethylmaleate (DEM) kullanılarak yaratılan suni mukozal GSH eksikliğinin ve buthionine sulfoximine (BSO) kullanılarak GSH sentezinin selektif olarak inhibe edilmesinin ve eksojen GSH ile şoktan önce yapılan tedavinin etkileri de araştırılmıştır (3,14,15).

Tartışma

Oksijen radikallerinin, arachidonic asid metabolizma ürünleriyle reaksiyona girerek thromboxane oluşumunu stimüle ettikleri bilinmektedir. Thromboxane da mukozal ve submukozal damarlarda daralma ile gastrik mukozal kan akımını azaltır (12,18). Bundan başka mikrovasküler resistansta artma sonucu, superoxide'e bağımlı nötrofiller burada toplanır. Gastrik mukozanın oksijen radikal injurisinin patogeneğinde bu mekanizmanın önemi vardır (12).

Naturel olarak gelişen, oksijen radikali oluşturma sistemine dahil Hypoxanthine (Hx) ve Xanthine oxidase (Xo) gros gastrik mukozal injuriye sebep olur ve bunun regional kan akımına olan etkisi de ayrıca araştırılmıştır (13). Hx ve Xo'nun rat midesinin vasküler yatağına intraarteriel infüzyonu ile antrum ve korpusta gros mukozal injuri oluşturulabilmiştir (13). Eksojen luminal asit yokluğunda dahi bu injuri olabilmektedir. Luminal asidifikasyonla lezyonlar daha çok artmaktadır. Bu modelde, selektif oksijen radikal temizleyicisi olan Superoxide Dismutase (SOD) mukozal injuriye engel olabilmektedir. Bu sonuca göre, oksijen radikalleri, luminal asitten ve mukozal kan akımından bağımsız olarak direkt sitotoksik etki ile gastrik mukozal injuri oluşturabilmektedir (13).

Bir başka çalışmada 20 dakikalık hemorajik şokun iskemi periodundan sonra yapılan reperfüzyonun iskemiyi tek başına çeşitli organlara yaptığı zarardan daha fazlasına neden olduğu gösterilmiştir (14). Reperfüzyon periodunda, reaktif oksijen serbest radikallerinin salınımı,

bu reperfuzyon injurisinin mediatörü olarak kabul edilmiştir (6).

Daha önceki çalışmalarda selektif oksijen radikal temizleyicileri veya Xo antimetabolitleri kullanılarak önceden yapılan tedavinin gastrik iskemiye ve reperfuzyon injurisine karşı koruyucu bir etki yaptıkları gösterilmiştir (16,19). Aynı zamanda fizyolojik konsantrasyonlarda oksijen radikal generating sisteminin kapalı arteriel infuzyonu ile oluşan gastrik mukozal lezyonun, iskemi sonrası yapılan reperfuzyonla ilgili olarak görülen gastrik mukozal injuri ile mukayese edilebilir seviyede olduğu da bildirilmiştir (13,14).

Bu çalışmalarda hemorajik şok ve reperfuzyona bağlı olarak gelişen gros gastrik mukozal injuri, endojen GSH eksikliği yaratılarak artırılabilir (6). Bu da göstermektedir ki endojen GSH, reaktif oksijen radikallerine karşı endojen defans sisteminin major bir komponentidir. Buna ek olarak eksojen GSH ile önceden yapılan tedavi ile mukozal iskemi ve reperfuzyon injurisine karşı korunulur.

Yirmi dakika süreli hemorajik şoku takiben yapılan reperfuzyondan sonra ortaya çıkan gros gastrik mukozal injuriler, primer olarak sıçan korpusunda görülür (14). Aynı lokalizasyon, sıçanda suya batırma stresi veya histamin injeksiyonundan sonra görülen AGM'l'erde de dikkati çeker (5,7,11,17).

Antrumda korpuse nazaran daha iyi kan akımının olması, hemorajik şok sırasında enerji metabolizmasındaki bölgesel farklılıklar bu değişikliğin izahında kullanılmıştır (5,7,13). Antral mukozada fazla olan antioksidatif kapasite nedeniyle daha yüksek seviyelerde endojen antioksidanların oluşumu veya oksijen radikal temizleyicilerinin mevcudiyeti bir diğer alternatif izahıdır (14). Bazı çalışmalarda antrumda, korpuse oranla belirgin olarak daha yüksek seviyelerde endojen antioksidan olduğu gösterilmiştir (14). Antrum naturel olarak yüksek seviyede mukozal antioksidan GSH içerdiğinden, iskemi ve reperfuzyon sırasında salınan reaktif oksijen radikallerinden daha az etkilenir.

Suni olarak hazırlanmış oksijen radikallerinin arteriel perfuzyonu ile oluşan gros gastrik mukozal injurilerin de geniş ölçüde rat midesinin korpusunda sınırlı kalması bu görüşü destekler (13). Bundan başka BSO ve DEM'le daha önceden tedavi yapılmak suretiyle antrumdaki GSH içeriği düşürülerek normal ratlardaki korpus seviyesine getirilirse, antral mukoza da gros iskemi-reperfuzyon injurisi için hassas hale gelir (13). Kültür metoduyla elde edilmiş endotel hücreleri ile karaciğerin endojen GSH'nin kimyasal olarak tüketilmesinden sonra oksidatif hasara çok hassas hale geldikleri gösterilmiştir (2,15).

Gros postiskemik injuri oluşumu ile mukozal endojen GSH konsantrasyonu arasında ters bir ilişki vardır. Bunun yanında eksojen GSH ile önceden yapılan tedavinin hemorajik şok ve reperfuzyon sonucu gelişen gastrik mukozal lezyon üzerine koruyucu bir etki yaptığı da bildirilmiştir (4,8,10,14).

Eksojen GSH'nin mukozal iskemi üzerine olan bu koruyucu etkisi eksojen olarak tatbik edilen superoxide dizmutaze gibi permeabl olmayan sebest radikal temizleyicileri ile de mukayese edilebilir (8,16,19). Eksojen GSH ile önceden yapılan tedavinin yararlı etkileri, kardiopulmoner bypass sonrası insan myokardında ve yeni olarak da suya batırma stresine bağlı olarak sıçanda gelişen gastrik mukozal injuride gösterilmiştir (1,4). GSH tatbiki ile ekstraselüler GSH seviyeleri

yükselir. İntestinal hücrelerde GSH'nın uptake mekanizması açıklanmıştır (4). Değişik çalışmalarda GSH ile önceden yapılan tedavi sonucu kontrol grubunda mukozal GSH seviyeleri artmıştır. Ancak endojen GSH seviyesi düşük olan iskemi veya reperfuziyon uygulanan hayvanlarda mukozayı koruyucu yönde etkisi olmuştur. İntraselüler GSH seviyesindeki düşme oksidatif injuriye cevap sonrası görülür ve bu durum intraselüler oksidatif defans sisteminin hacandığının bir göstergesidir. Ekstraselüler antioksidanlarla sağlanan koruyucu etki, oksijen radikallerinin salınımının ekstraselüler sahaya olduğunu, bunun postiskemik doku injurisinde intraselüler oksijen radikal generation'ı kadar önemli bir husus olduğunu telkin eder (14). İskemi ve reperfüzyonla birlikte olan oksijen radikal lezyonlarına karşı korunmada, yüksek seviyede ekstraselüler antioksidatif kapasite en önemli adımdır.

Sonuç olarak değişik çalışmalar, gastrik mukozanın antioksidatif savunmasında hem intraselüler hem de ekstraselüler GSH'nın kritik bir faktör olduğunu telkin etmektedir. Endojen GSH'nın eksikliği sonucu gastrik mukozanın gros mukozal iskemi veya reperfüzyon injurisine hassasiyeti artmaktadır. Halbuki eksojen olarak kullanılan GSH burada koruyucu etkiye sahiptir.

Toksitesisi olmayan eksojen GSH ile temin edilebilen bu koruyucu etki nedeniyle, pahalı olmayan bu ilacın insanda oksidatif strese kullanılabilmesi için bu konuya daha çok önem verilmesinin ve daha çok araştırma yapılmasının gerekliliği açıkça görülmektedir.

Kaynaklar

1. Amano J, Sunamori M, Okamura T, Suzuki A: Effect of glutathione pretreatment on hypothermia induced cardioplegia. **Jpn J Surg** 12:87-92, 1982.
2. Casini AF, Pompello A, Comporti M: Liver glutathione depletion induced by bromobenzene, iodobenzene and diethylmaleate poisoning and its relation to lipid peroxidation and necrosis. **Am J Path** 118:225-237, 1985.
3. Griffith OW, Meister A: Potent and specific inhibition of glutathione synthesis by buthionine sulfoximine. **J Biol chem** 254:7558-7560, 1979.
4. Hirota M, Inove M, Ando Y et al: Inhibition of stress-induced gastric injury in the rat by glutathione. **Gastroenterology** 97: 853-859, 1989.
5. Itoh M, Paulsen G, Guth PH: Hemorrhagic shock and acid gastric injury in the rat: Comparison of gross and histologic findings. **Gastroenterology** 90:1103-1010, 1986.
6. Mc Cord JM: Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury. **N Eng J Med** 312:159-163, 1985.
7. Menguy R, Master YF: Mechanism of stress ulcer: III. Effects of hemorrhagic shock on energy metabolism in the mucosa of the antrum and fundus of the rabbit stomach. **Gastroenterology** 66:1168-1176, 1974.

8. Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, et al: Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. **Gastroenterology** 90:362-367, 1986.
9. Pihan G, Regillo C, Szabo S: Free radical and lipid peroxidation in ethanol-or aspirin-induced gastric mucosal injury. **Dig Dis Sci** 32: 1395-1401, 1987.
10. Ross D: Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents: Mechanism of free radical induced toxicity and glutathione-dependent protection. **Pharmacol Ther** 37: 231-249, 1988.
11. Silen W: Experimental models of gastric ulceration and injury. **Am J Physiol** 255:G395-G402, 1988.
12. Smith SM, Holm-Rutili L, Perry MA et al: Role of neutrophils in hemorrhagic shock-induced gastric mucosal injury in the rat. **Gastroenterology** 93:466-471, 1987.
13. Stein HJ, Esplugues J, Whittle BJR, et al: Direct cytotoxic effect of oxygen radicals of the gastric mucosa. **Surgery** 106:318-324, 1989.
14. Stein HJ, Hinder RA, Oosthuizen MMJ: Gastric mucosal injury caused by hemorrhagic shock and reperfusion: Protective role of the antioxidant glutathione. **Surgery** 108:467-474, 1990.
15. Suttorp N, Toepfer W, Roka L: Antioxidant defense mechanism of endothelial cells. Glutathione redox cycle versus catalase. **Am J Physiol** 251:C671-C680, 1986.
16. Svenson LG, Von Ritter C, Oosthuizen MMJ, et al: Prevention of gastric mucosal lesions following aortic cross-clamping. **Br J Surg** 74:282-285, 1987.
17. Takeuchi K, Okabe S: Importance of pepsin and stomach distension in morphological alterations of stress-induced gastric lesions in pylorus ligated rats. **Dig Dis Sci** 33:52-59, 1988.
18. Tate RM, Morris HG, Schroeder WR, Repine JE: Oxygen metabolites stimulate thromboxane production and vasoconstriction in isolated saline-perfused rabbit lung. **J Clin Invest** 74:608-613, 1984.
19. Von Ritter C, Hinder RA, Oosthuizen MMJ, et al: Gastric mucosal lesions induced by hemorrhagic shock in baboons: The role of oxygen derived free radicals. **Dig Dis Sci** 33:857-864, 1988.