

Gastroduodenal Mukozanın Doğal Korunması "Cytoprotection"

NATURAL DEFENSE OF GASTRODUODENAL MUCOSA "CYTOPROTECTION"

Dr.Güngör BOZTAŞ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Mide mukozası iritan maddelerin etkilerine karşı bir koruyucu sisteme sahiptir. Mukozanın kan dolaşımı, mukus ve bikarbonat sekresyonunun bu savunma sisteminde çok önemli rolleri vardır. Bu savunma sistemine rağmen ortaya çıkabilecek mukozal hasarların ortadan kaldırılmasında CGRP, prostaglandinler, nitrik oksid, EGF ve poliaminlerin önemli rol oynadıkları yakın zamanlarda gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sitoproteksiyon

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993, 4:176-178

Mide mukozası devamlı olarak çeşitli iritan maddelerle temas halinde olup, bunların zararlı etkilerine karşı kendini sürekli olarak korumak ve yenilemek zorundadır. Bu iritan maddeler asid-pepsin, duodenumdan gelen safra, çeşitli sıcaklıkta ve değişik pH'da gıda maddeleri .mikroorganizmalar, alkol ve ilaçlardır.

Mide mukozası, sahip olduğu özelliğini sürekli olarak normal çalışır durumda tutmak zorundadır. Buna rağmen, zararlı maddelerin daha güçlü olması durumunda ortaya çıkan mukoza lezyonlarını da (erozyon, ülser) en kısa zamanda onarmalı ve fizyolojik dengeyi sağlamalıdır. Mide mukozasının canlılığını devam ettirme işlevi "cytoprotection" olarak adlandırılmaktadır. Mide mukozasının sahip olduğu bu korunma ve yenilenme özellikleri, bilim adamlarının zihnini uzun zamandan beri meşgul etmektedir. Günümüzde, bu konuda yapılan çalışmalar karmaşık gibi görünmekle birlikte, sonuçlar oldukça tatminkar bir noktaya ulaşmış bulunmaktadır.

Geliş Tarihi: 1.6.1993

Kabul Tarihi: 20.7.1993

**Yazışma Adresi: Dr.Güngör BOZTAŞ
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD,
Cerrahpaşa, İSTANBUL**

SUMMARY

Gastric mucosa has a protective system against harmful substances. Mucosal blood flow, mucus and bicarbonate secretion have important roles in this defensive system. Even to this defensive system mucosal injuries may occur and CGRP, prostaglandins, nitric oxide, EGF, polyamins have additional important effects in repairment of this injury.

Key Words: Cytoprotection

Türk J Gastroenterohepatol 1993, 4:176-178

Gastroduodenal mukozanın korunma ve yenilenme işlevlerini temel başlıklar altında ele almak, bu konuyu daha iyi anlama bakımından tercih edilen bir yoldur (1.2).

Gastroduodenal mukozanın doğal korunması:

1. Mukozanın kan akımı, mukus ve bikarbonat sekresyonu,
2. Reaktif hiperemi,
3. Akut inflamatuvar cevap,
4. Mukozal hasarın onarılması.

1. Mukozanın Kan Akımı, Mukus ve Bikarbonat Sekresyonu

Mukus, mide mukozasını döşeyen yüzey epitel hücreleri tarafından, lümenal yüzeye doğru, devamlı olarak sekrete edilmektedir. Bu sekresyon sonucu mide mukozasının yüzeyi sürekli olarak bir jel tabakası ile örtülmektedir. Bu jel tabakası, altındaki epiteli asid-pepsinin güçlü etkisine karşı korur. Bu tabakanın kalınlığı özel aygıtlarla (slit lamp, pachymeter) ölçülmüş ve mukus tabakası kalınlığı, mukozanın değişik kesimlerinde farklı olarak bulunmuştur (3).

Mukus, birbirlerine disülfid köprüleri ile bağlanan, glikoproteinlerin oluşturduğu polimerik bir yapıdır (4).

Mide suyunda bulunan pepsin, mukus tabakasının yapısı nedeni ile, bu tabakayı aşamaz. Ancak mide suyu ile temas halinde olan mukus yüzeyi bir süre sonra, polimerik yapısına rağmen bütünlüğünü kaybederek proteolizise uğrar ve mukus yüzeyi kısmen erimeye başlar. Yüzey epiteli devamlı mukus sekreter ederek, bu proteolizis karşısında mukus tabakasının bütünlüğünü koruyarak, dinamik bir denge oluşturur (2,4).

Yapılan araştırmalarda, E tipi prostaglandinlerin ve kolinerjik ajanların mukus sekresyonunda kuvvetli uyarıcı etki yaptıkları gösterilmiştir (3,5).

Mukus, pepsinin proteolitik etkisine karşın mukozayı korumakla birlikte, mide suyunda bulunan asidin diffüzyonuna karşı da mekanik bir bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca mukus, epitel hücrelerinden sekrete edilen bikarbonatı içinde tutarak, buraya gelen asidi de nötralize etmektedir (6).

Mide mukozasının korunmasında mukus kadar, bikarbonat sekresyonunun da önemi büyüktür. Bikarbonatın önemi uzun yıllardan beri bilinmekle birlikte, bikarbonat sekresyonunda mukozal kan akımının önemli bir faktör olduğu son zamanlarda gösterilmiştir (1). Bikarbonat mukozal arteriollerden yüzey epiteli ile alınmakta ve epitelin apikal membranı tarafından sekrete edilmektedir (Şekil 1). Salgılanan bikarbonat, asidi epitel yüzeyinde nötralize etmektedir. Kivilaakso ve ark. (7) yapmış oldukları çalışmada, hemorajik şok geliştirilen deney hayvanlarında, mide asidinin mukozaya girmesi sonucu, mukozada asid ortamının meydana geldiğini göstermişlerdir. Bu durumu, mukozal kan dolaşımının yetersizliği sonucunda, yüzey epitel hücrelerine, dolaşımdan gerekli bikarbonatın gelmemesine ve asidin yetersiz nötralizasyonuna bağlamışlardır.

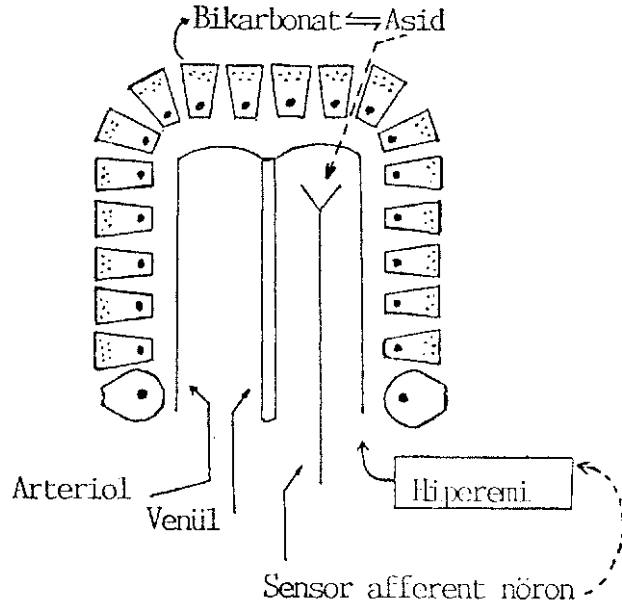
Mide mukozasından düzenli bir vasküler dolaşım desteğinde, bikarbonatın salgılanması, koruyuculuk açısından çok önemlidir.

Duodenal mukozadan bikarbonat sekresyonunda, somatostatin-28 ve prostaglandinlerin regülatuar, destekleyici görev yaptıkları yine son zamanlarda yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir (8,9).

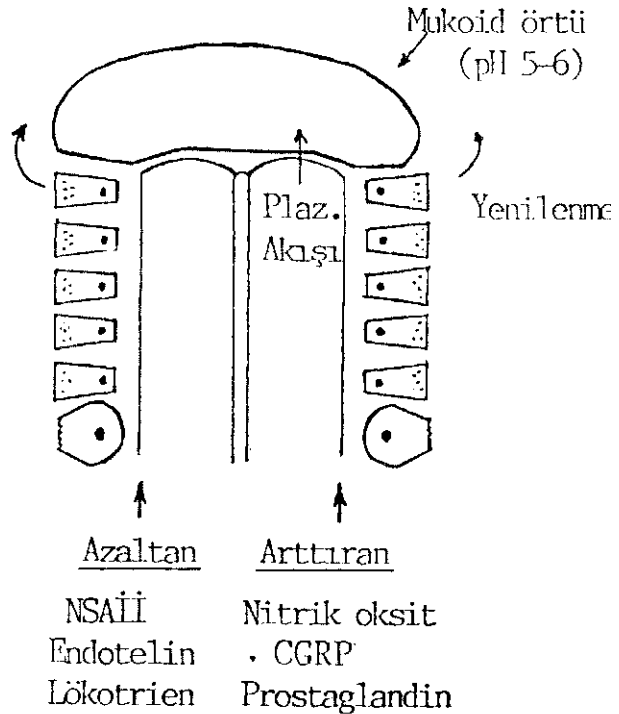
Gastroduodenal mukozanın tabii korunmasında, düzenli bir kan akımı, mukus ve bikarbonat salgılanması temel noktaları oluşturmakla birlikte, iritan maddelerin mukus ve bikarbonat yardımı ile bertaraf edilememesi, mukozada diğer savunma sistemlerinin ortaya çıkmasına yol açar. Bu sistemlerden biri de reaktif hiperemik cevaptır.

2. Reaktif Hiperemi

irritan maddelerin mide mukozasına teması ile, hiperemik bir cevabın ortaya çıktığı uzun zamandan beri bilinmekteydi, fakat bu cevabın mekanizması yine son zamanlarda ortaya çıkarılmıştır (1). Asid ve iritan diğer maddelerin mukozaya girmesi sonucu, sensor afferent nöronlar uyarılmaktadır (Şekil 1). Bu nöronların "capsaicin" adlı bir nöron aktivatörü ile uyarılması sonucu



Şekil 1. Gastroduodenal mukozanın doğal korunması.
Curr Opin Gastroent 1991, 7:870-75.



Şekil 2. Gastroduodenal mukozanın doğal korunmasında inflamatuvar cevap.
Curr Opin Gastroent 1991, 7:870-75.

"Calcitonin gene-related peptide" (CGRP) gibi bazı vazodilatör nöropeptidlerin açığa çıktığı ve mukozal kan akımının arttığı deneysel olarak gösterilmiştir (10,11). "Capsaicin" in deney hayvanlarında, alkole bağlı mukozaya hasarını, mide mukozasında kan akımını arttırarak önlediği yine yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (12).

Mukoza kan akımının artışında, vazodilatör etkiye sahip nitrik oksid ve prostaglandinlerin (PGE₂, PGF₂ Alfa, PGI₂)'de rolü vardır (13).

Mukoza kan akımının artması sonucu ortaya çıkan hiperemik cevap, mukozaya daha fazla bikarbonatın gelmesine ve mukozaya girmiş olan asidin tamponlanmasına neden olmaktadır (1).

3. Akut İnflamatuar Cevap

Hiperemik cevaba rağmen, asid ve iritan maddelerin etkisi önlenemediğinde, mukozada yüzey epitelinde hasar ortaya çıkmaktadır. Hasarın ortaya çıkmasında inflammatuar mediatörlerin ve fagositik faktörlerin etkisi söz konusudur. "Leukotriene" D₄ un ve mesenterik venüllerin endoteline yapışan lökositlerin, akut inflammatuar cevabın regülasyonunda önemli rol oynadığı deneysel olarak gösterilmiştir (14-17).

Yüzey epitelinin hasara uğraması ile birlikte mukozadan alkali sızması meydana gelmektedir. Bu alkali sıvının yani sıra, harabiyet sonucu ortaya çıkan hücre artıkları ve fibrin, yüzeydeki mukus içinde tutularak, hasarlı yüzeyde bir mukoid örtü oluştururlar (Şekil 2). Mide lümeninde pH'nın 2 olduğu durumda, bu mukoid örtü içinde, pH'nın 5'in üzerinde olduğu, antimoan elektrotlarla yapılan ölçümlerde bulunmuştur. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların, vazokonstriktör etkiye sahip endotelin ve lökotrienlerin mukoid örtü içinde pH'yı azaltırken, nitrik oksid, CGRP ve prostaglandinlerin pH'yı arttırdıkları da gösterilmiştir (18).

4. Mukozal Hasarın Onarılması

Mukoza yüzeyindeki hasarlı alanda ortaya çıkan mukoid örtünün geliştirdiği koruyucu özellik sayesinde, hasarlı alanın kenarındaki sağlam epitel hücrelerinin proliferasyonu sonucu, oluşan yeni hücrelerle hasarlı alanın onarımı söz konusu olmaktadır (1). Bu onarım olayında, "Epidermal growth factor" (EGF) diye adlandırılan bir faktörün de destekleyici rol oynadığı gösterilmiştir (19). EGF tükrük ve Brunner bezlerinden salgılanarak mukozal hasarın onarımını sağlamaktadır. Bu faktörün peptik ülserli hastaların tükrüğünde, normal insanlara göre daha az miktarda olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca EGF'nin, hücre farklılaşması ve gelişmesini sağlayan poliaminlerin sentezinden sorumlu olan ornitin dekarboksilaz enzimini regüle ettiği de ileri sürülmektedir (19,21).

KAYNAKLAR

- Wallace LJ. Gastroduodenal mucosal defense. *Current Opinion In Gastroenterology* 1991; 7:870-5.
- Konturek JS. Gastric cytoprotection. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:543-53.
- Allen A, Bell A, McQueen S. In: Allen A, Garner A, eds. *Mechanisms of mucosal protection in the upper gastrointestinal tract*. New York: Raven Press, 1984: 195-201.
- Allen A. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the digestive tract*. New York: Raven Press, 1982: 617-39.
- Bickle M, Kauffman LG. Gastric gel mucus thickness: Effect of distention, 16, 16-Dimethyl prostaglandin E₂, and Carbenoxolone. *Gastroenterology* 1981; 80:770-5.
- Pilchman J, Lefton H, Braden LG. Cytoprotection and stress ulceration. *Med Clin Nort Am* 1991; 75:853-63.
- Kivilaakso E, Kiviluoto T, Mustonen H, Parmela H. Gastric mucosal acid-base balance. *J Intern Med* 1990; 228(Suppl 1):63-8.
- Lenz HJ, Forquignon i. Stimulation of duodenal bicarbonate secretion in conscious rats by cerebral somatostatin-28: role of neurohumoral pathways. *Gastroenterology* 1990; 99:340-4.
- Garner A, Heylings JR, Sampson SE, Stanier AM. Pharmacological profile of duodenal alkaline secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4:465-76.
- Jacobson DE. Circulatory mechanisms of gastric mucosal damage and protection. *Gastroenterology* 1992; 102:1788-1800.
- Thiefin G, Raybould HE, Leung FW, Tacbe Y, Guth PH. Capsaicin-sensitive afferent fibers contribute to gastric mucosal blood flow response to electrical vagal stimulation. *Am J Physiol* 1990; 259:G1037-43.
- Holzer P, Livingston EH, Saria A, Guth PH. Sensory neurons mediate protective vasodilation in rat gastric mucosa. *Am J Physiol* 1990; 260:G363-70.
- Yonei Y, Holzer P, Guth PH. Laparotomy-induced gastric protection against ethanol injury is mediated by capsaicin sensitive sensory neurons. *Gastroenterology* 1990; 99:3-9.
- Yonei Y, Guth PH. Ethanol induced gastric injury: role of submucosal venoconstriction and leukotrienes. *Dig Dis Sci* 1991;36:601-8.
- Kvietys PR, Perry MA, Gaginella TS, Granger DN. Ethanol enhances leukocyte-endothelial cell interactions in mesenteric venules. *Am J Physiol* 1990; 259:G578-83.
- Kvietys PR, Twohig B, Danzell J, Specian RD. Ethanol induced injury to the rat gastric mucosa. Role of neutrophils and xanthine oxidase-derived radicals. *Gastroenterology* 1990; 98:909-20.
- Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323:27-36.
- Wallace JL, Mcknight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat: a high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal drugs and endothelin. *Gastroenterology* 1990; 99:295-304,
- Konturek PK, Brzozowski T, Konturek SJ, Dembinski A. Role of epidermal growth factor, prostaglandin and sulfhydryls in stress-induced gastric lesions. *Gastroenterology* 1990; 99:1607-15.
- Maccini DM, Veit BO Salivary epidermal growth factor in patients with and without acid peptic disease. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1102-04.
- Wang JY, Johnson LR. Polyamines and ornithine decarboxylase during repair of duodenal mucosa after stress in rats. *Gastroenterology* 1991; 100:333-43.