

Portal Hipertansiyon'lu Ratlarda, İnce Barsak ve Kolon Dokularında Oksidan ve Antioksidan Status

Oxidant and Antioxidant Status in Small Intestine and Colon Tissues of Rats with Portal Hypertension

Yeşim Güvenç* Ece Onur* Ahmet Var*
Hasan Aydede** Bekir Sami Uyanık*

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

*Biyokimya Anabilim Dalı, **Genel Cerrahi Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Portal hipertansiyon, portal ven basıncının artması ile karakterizedir. Bu çalışmanın amacı; portal hipertansiyon oluşturulmuş ratlarda, ince barsak ve kolon dokularında nitrik oksid düzeylerinin, myeloperoksidaz, ksantin oksidaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitelerinin ölçülerek oksidatif hasarın araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ağırlıkları 200-250 g olan 25 adet erkek Sprague-Dawley cinsi rat dahil edilmiş ve iki gruba ayrılmıştır: Grup I (Sham), Grup II (portal hipertansiyon) şeklinde oluşturulmuştur. Grup II'ye parsiyel portal ven ligasyonu ile 8 hafta boyunca prehepatik portal hipertansiyon indüklemesi yapılmıştır. Tüm gruplarda, dokuda nitrik oksit düzeyleri, myeloperoksidaz, ksantin oksidaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Bulgular: Grup II'de ince barsak ve kolon dokularında nitrik oksit düzeyleri sham grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur. Ayrıca grup II'de ince barsak ve kolon myeloperoksidaz, ince barsak ksantin oksidaz enzim aktiviteleri sham grubuna göre yüksek; ince barsak ve kolon süperoksit dismutaz, ince barsak glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri sham grubuna göre düşük olarak bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilememiştir.

Sonuç: Artmış nitrik oksit düzeylerinin portal hipertansiyonda ince barsak ve kolon dokularında vazodilatasyon ve varis kanaması gibi komplikasyonlara sebep olduğu bilinmektedir. İnce barsak ve kolon dokularına olan nötrofil invazyonu myeloperoksidaz düzeylerindeki artışın nedeni olabilir. Ayrıca ince barsak dokusunda artmış ksantin oksidaz enzim aktivitesinin bakteriyel translokasyon ile ilişkili olarak dokularda süperoksit anyon radikal birikimine yol açabileceğini, bu toksik radikal birikiminin de antioksidan savunma sistemlerinin baskılanmasında rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, daha fazla sayıda denek ile yapılacak çalışmalarla portal hipertansiyonda ince barsak ve kolon

Bu çalışma, Çalışma IV. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

dokularında oksidan-antioksidan durumun ortaya konmasında hem biyokimyasal mekanizmaları aydınlatıcı hem de istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilebileceği kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: Portal hipertansiyon, nitrik oksit, myeloperoksidaz, süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, ksantin oksidaz

ABSTRACT

Objective: Portal hypertension is a hyperdynamic circulation disorder characterized by high portal venous pressure. The aim of the study is to reveal oxidative damage measuring nitric oxide levels and myeloperoksidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzyme activities in small intestine and colon tissues of rats undergo portal hypertensive surgery.

Material and Methods: 25 male Sprague-Dawley rats weighing 200-250 g were included in the study and they were separated into two groups: Group I (Sham) (n=13), Group II (Portal hypertension) (n=12). Portal hypertension was induced in group II by the partial ligation of portal vein for 8 weeks. The level of nitric oxide, enzyme activities of myeloperoksidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase were measured spectrophotometrically in all groups.

Results: Nitric oxide levels of the small intestine and colon tissues in group II are significantly higher than those in the sham group ($p<0.05$). Small intestine and colon myeloperoksidase, small intestine xanthine oxidase enzyme activities in group II were higher than in sham group. Small intestine, colon superoxide dismutase and small intestine glutathione peroxidase enzyme activities in group II were lower than in sham group. However, these differences were not statistically significant.

Conclusions: Increased nitric oxide levels in small intestine and colon tissues in portal hypertension may lead to such complications as vasodilatation and varicose vein bleeding due to vasodilatation. Neutrophil invasion into small intestine and colon tissues may be the cause of the increase in myeloperoksidase activity. It is also considered that increased xanthine oxidase activity in small intestine tissues may be associated with bacterial translocation and that this increase may lead to superoxide anion accumulation. Toxic metabolites such as increased superoxide anion and ammonia may play a part in the suppression of antioxidant defense systems. However, we concluded that with comprehensive studies we can obtain statistically significant results and enlighten biochemical mechanisms in order to clarify oxidant and antioxidant condition in the small intestine and colon tissues when portal hypertension develops.

Key Words: Portal hypertension, nitric oxide, myeloperoksidase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, xanthine oxidase

GİRİŞ

Portal Hipertansiyon (PHT), portal ven basıncının 10 mm/Hg' nin üzerine çıkması ile portal venöz sistemde direncin artması ve buna bağlı olarak splanknik kan akımında artış ile karakterize hiperdinamik bir dolaşım bozukluğudur. PHT klinik olarak portal hipertansif gastropati, gastroözefajial varis kanamaları, asit, spontan bakteriyel peritonit, ensefalopati, hipersplenizm, hepatorenal sendrom, hepatopulmoner sendrom, kardiyopati gibi birçok sistemi etkileyen ve tedavi edilmesi gereken patolojilere yol açmaktadır. Portal hipertansiyonda prognozu varis kanaması gibi komplikasyonlar belirlemektedir (1-5).

PHT'da oluşan hiperdinamik dolaşım bozukluğuna nitrik oksit (NO) aracılık etmektedir.

Reaktif oksijen ürünlerinin organizmada oluşturduğu doku hasarı bir ya da birkaç basamakta antioksidan savunma sistemleri ile engellenebilmektedir. Antioksidan savunma sistemleri; oksidanları direk etki ile inaktif hale getiren süperoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon-S-transferaz (GST) gibi enzimatik, vitamin C ve E, bilirubin, seruloplazmin gibi non-enzimatik bazı bileşiklerden oluşmaktadır (6). Diğer yandan, PHT'da serbest radikal oluşum kaynaklarından bir tanesi olan ksantin oksidaz (XO) sisteminin ince barsak duvarında lipid peroksidasyonunun artışına neden olabileceğini ileri süren çalışmalarda, portal venöz konjesyon sonucu ince barsaklarda oksidatif stresin varlığı gösterilmiştir. Yapılan

kaynak taramalarında son 10 yılda PHT ile intestinal sirkülasyon değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara rastlanmıştır (7). Ancak splanknik vasküler yataktaki hiperdinamik akımın, portal venöz yatağın drene ettiği ince barsak ve kolon gibi organlardaki oksidan ve antioksidan sistemler üzerine olan etkileri ve bu etkileri hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiği henüz tam olarak ortaya konulmamıştır. Bu çalışmanın amacı; PHT oluşturulmuş ratlarda, ince barsak, kolon dokularında NO düzeylerinin ve myeloperoksidaz (MPO), XO, SOD, GSH-Px enzim aktivitelerinin ölçülerek oksidan ve antioksidan sistemlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler

Çalışmaya 200-250 gram ağırlığında 25 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat dahil edilmiştir. Cerrahi girişimler, IM ketamin anestezisi (50 mg/kg) altında gerçekleştirilmiştir.

Deney Protokolu

Grup I: Sadece laparotomi uygulanan sham grubu (n=13),

Grup II: 10 gün boyunca portal ven ligasyonu uygulanan PHT grubu (n=12).

Grup II'ye sekiz haftalık prehepatik portal hipertansiyon indüklenmesi yapıldı. Bütün denekler sekiz hafta boyunca standart yem ve su ile beslenerek 12 saat sürekli aydınlık, 12 saat sürekli karanlık ortamda tutuldular. Parsiyel portal ven ligasyonu için IM ketamin (50 mg/kg) anestezisi sonrası standart orta hat insizyonu yapıldı. Portal ven proksimalden bifurkasyona kadar explore edildi. Portal stenoz oluşturmak için portal ven 20 numara branül ile birlikte 4-0 ipek ile 10 gün süre ile bağlandı (8,9). Bu metodla portal vende yaklaşık %75'lik darlık elde edildikten sonra branül geri çekildi. Orta hat insizyonu 3-0 ipek ile kapatıldı. Sekiz hafta sonra bütün denekler bir gecelik açlık sonrasında servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. İnce barsak ve kolon dokuları çıkarı-

larak serum fizyolojik (SF) ile yıkandı. Kan ve diğer dokulardan temizlenip homojenize edilinceye kadar derin dondurucuda (-80°C) saklandı.

Doku Homojenizat Eldesi

İnce barsak ve kolon dokularının homojenizasyonu, buz üzerinde 12.000 rpm'de 2 dakika süre ile homojenizatör (IKA T25 basiz U.K) kullanılarak yapıldı. NO, SOD, GSH-Px ve XO tayinleri için dokular soğuk Tris-HCl tamponunda (0.1 M, pH=7.5), MPO enzim aktivitesi tayini için ise dokular 50 mM potasyum fosfat tampon içinde (pH=6) %0.5 hexadecyl-trimethylammonium bromür içeren solüsyonda homojenize edildi. Ölçümler örneklerin 3000 rpm'de +4°C'de santrifüj edilmesiyle oluşan süpernatantlarda, 24 saat içinde gerçekleştirildi. SOD enzim aktivite tayini için süpernatant 1/1 oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) ile vortekslenip cam tüpte 3000 rpm'de +4°C'de santrifüj edildi. Üstte oluşan etanol fazından SOD enzim aktivite ölçümü yapıldı.

Biyokimyasal Analizler

Nitrik oksid (NO)

Nitrik oksid üretiminin göstergesi olarak, stabil nitrik oksid metabolitleri olan nitrit (NO₂⁻) ve nitrat (NO₃⁻) ölçümü Griess reaksiyonu kullanılarak spektrofotometrik (Shimadzu UV-1201V, Japan) olarak gerçekleştirildi (10). Griess reaksiyonunun prensibi, naftiletilediamin ve sülfonamid karışımı ile nitritin reaksiyon vermesi sonucu 545 nm'de güçlü absorbans veren bir rengin oluşumuna dayalıdır. Homojenize edilen karaciğer dokuları, nitrik oksid ölçümünde oluşabilecek interferansları elimine etmek için Somogy reaktifi (11) ile deproteinize edilip, taze hazırlanmış Griess reaktifiyle karıştırıldı. 40 dakika inkübasyon sonrasında absorbans ölçülerek nitrit tayini yapıldı. Deproteinize edilen örneğin kalan miktarı, nitratın nitrite indirgenmesi için, pH=9.7 glisin tamponunda bakır kaplanmış kadmiyum (Cd) granülleri (4 ml reaksiyon karışımı içinde 2.5-3g Cd granülleri) ile 90 dakika

inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası Griess reaksiyonu ile tekrar nitrit tayini yapıldı. Yapılan son nitrit ölçümü (nitrit+nitrat) total NO'in göstergesi olarak kabul edildi. Standart eğrisi sodyum nitritin 100 µmol/L den 5 µmol/L'ye kadar bir seri dilüsyonu ile oluşturuldu. Sonuçlar, protein değerine bölünerek mmol/gr protein olarak verildi.

Myeloperoksidaz (MPO)

Myeloperoksidaz enzim aktivitesi, Wei ve ark. (12)'nin tanımladığı ve substrat olarak 1.3 ml 25 mM 4-aminoantipirin %2 fenol solüsyonunun kullanıldığı, 1.5 ml 1.7 mM H₂O₂'in MPO aracılı oksidasyonu prensibine dayanan spektrofotometrik yöntem ile tayin edildi. Dokular homojenize edildikten sonra 4-aminoantipirin-fenol ve %30'luk H₂O₂ solüsyonları ile muamele edildi, oluşan absorbans farkı 5 dakika ara ile 510 nm'de ölçüldü. MPO enzim aktivitesinin 1 ünitesi; 25°C'de 1 dakikada 1 µmol H₂O₂'yi yıkan enzim miktarıdır. Sonuçlar homojenatın protein değeri ölçülerek U/g protein olarak belirlendi.

Ksantin oksidaz (XO)

Ksantin oksidaz enzim aktivitesinin ölçümü, örnekte bulunduğu farzedilen ksantin oksidazın ortamdaki ksantinden oluşturduğu ürik asit miktarının % 100'lük triklor asetik asit (TCA) ile sabitlenmesi prensibine dayanmaktadır. 30 dakika içinde üretilen ürik asit miktarı spektrofotometrede 293 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçülerek belirlendi. (13). Sonuçlar homojenatların protein değerleri ölçülerek U/mg protein olarak verildi.

Süperoksid dismutaz (SOD)

Süperoksid dismutaz enzim aktivitesinin ölçüm prensibi ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksid anyonunun, nitro blue tetrazoliumu (NBT) indirgeyerek renkli formazon bileşiği oluşturması esasına dayanmaktadır (14,15). Oluşan bu bileşik 560 nm dalga boyunda maksimum absorbans verir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgeme maksimum olup, mavi-mor renk oluşumu belirgin izlenir. Ortamda SOD bulunması,

süperoksid radikalini dismute edeceğinden NBT'nin indirgenmesi azalır ve renkli formazon oluşumu enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak inhibe olur. Sonuçlar homojenatın protein değerine bölünerek U/mg protein olarak verildi.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksid (H₂O₂) varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH'a indirgenir. GSH-Px enzim aktivitesinin ölçümü, NADPH'ın NADP⁺'ye yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının spektrofotometrik olarak tayini prensibine dayanmaktadır (16). Sonuçlar homojenatların protein miktarları ölçülerek IU/mg protein olarak verildi.

Doku Protein

Homojenatlardaki protein düzeyleri Lowry metodu ile belirlendi (17).

İstatistiksel Analiz

Tüm nominal değerler için karşılaştırmalarda gruplar arasındaki farklılığı göstermek amacıyla nonparametrik test (Mann-Whitney-U testi) uygulanarak p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalamaya ± standart sapma olarak verildi. Tüm değerlendirme SPSS 10.0 (Statistical Packages for Social Sciences) kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmanın etik kurul onayı Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından verilmiştir.

BULGULAR

İnce barsak ve kolon dokularında tüm gruplara ait NO düzeyleri, MPO, SOD, GSH-Px ve XO enzim aktiviteleri Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Portal hipertansiyon oluşturulmuş grup II'de ince barsak ve kolon dokularında NO seviyeleri sham grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.019, p=0.016).

Tablo 1. Kolon dokusu Grup I (sham), grup II (PHT) NO düzeyleri ve MPO, SOD, GSH-Px enzim aktiviteleri (ortalama \pm SD).

	Grup I (sham) (n=12)	Grup II (PHT) (n=13)	Gruplar arası farklılık (p=)
NO (μ mol/gprot)	4.29 \pm 1.83	6.19 \pm 1.80	0.019*
MPO (U/gprot)	0.077 \pm 0.035	0.11 \pm 0.077	0.180
SOD (U/mgprot)	1.13 \pm 0.68	0.77 \pm 0.23	0.650
GSH-Px (IU/mgprot)	126.08 \pm 19.73	132.25 \pm 21.74	0.225
XO (U/mgprot)	2.02 \pm 1.04	1.76 \pm 0.62	0.570

Tablo 2. İnce barsak dokusu Grup I (sham), grup II (PHT) NO düzeyleri ve MPO, SOD, GSH-Px enzim aktiviteleri (ortalama \pm SD).

	Grup I (sham) (n=12)	Grup II (PHT) (n=13)	Gruplar arası farklılık (p=)
NO (μ mol/gprot)	16.12 \pm 9.12	27.41 \pm 15.68	0.016
MPO (U/gprot)	0.58 \pm 0.35	0.67 \pm 0.30	0.500
SOD (U/mgprot)	1.67 \pm 1.06	1.58 \pm 0.99	0.760
GSH-Px (IU/mgprot)	146.76 \pm 55.11	142.11 \pm 40.65	0.530
XO (U/mgprot)	7.43 \pm 3.28	9.75 \pm 2.61	0.060

Ayrıca grup II'de ince barsak ve kolon MPO, ince barsak XO enzim aktivitesi kontrol grubuna göre yüksek; ince barsak SOD, kolon SOD ve ince barsak GSH-Px enzim aktiviteleri sham grubuna göre düşük bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

TARTIŞMA

PHT, portal venöz sistemde direncin artması ve buna bağlı olarak splanknik kan akımındaki artışla karakterizedir. Portal kan akımına karşı artmış direnç, portal venöz konjesyona ve hipertansiyona yol açmaktadır. Multifaktöryel bir olay olan PTH'nin patogenezi açıklamak için ileri sürülen hipotezlerin hiç biri tek başına yeterli değildir. Portal hipertansiyonda fizyopatolojik gelişim basamakları; portal kan akımına karşı artmış vasküler direnç, portosistemik kollateral dolaşımın gelişmesi, splanknik vazodilatasyon, artmış splanknik akım, plazma volümünde artış, periferik vazodilatasyon ve hiperkinetik sistemik dolaşımın gelişmesi olarak özetlenebilmektedir (18). Yapılan endoskopik mukozal biopsilerde görülen çeşitli karakteristik

lezyonlar portal hipertansif intestinal vaskülopati olarak yorumlanmaktadır. PHT gelişmiş olan hastalarda kolon, rektum, anüste çeşitli karakteristik lezyonların eşlik ettiği portal hipertansif kolopatide, mukozal inflamasyon olmadan bazal membran kalınlaşması ile birlikte dilate mukozal kapillerlerin oluşumu spesifik olan kolon mukoza değişiklikleridir (19,20). PHT'da görülen hiperdinamik dolaşım bozukluğunun patogenezi artmış vazodilatör madde üretiminin ve azalmış endojen katekolamin duyarlılığının rol oynadığı düşünülmektedir. Sirozlu hastalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve potent bir vazodilatör olan glukagon, nitrik oksit, adenozin, safra asitleri, prostoglandinler, bradikinin ve endotoksinler splanknik kan akımının artışında rol oynayan birincil humoral maddelerdir (21). Ratlar üzerinde yapılan bazı deneysel çalışmalarda, PHT'da görülen hiperdinamik durumun ve splanknik sirkülasyon değişikliklerinin dolaşımda artmış nitrik oksid formasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Shams ve ark. (23) sirotik ve nonsirotik PHT'lu hastaların serumlarında nitrik oksid düzeylerini belirgin olarak yüksek bulmuşlar

ve nitrik oksidin portal hipertansiyonun patogenezinde primer rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Howe ve ark. (24) PHT oluşturulmuş ratların portal venlerinde ve sistemik dolaşımalarında artmış nitrik oksit düzeyleri tespit etmişlerdir. Le ve ark. (25) portal hipertansif gastropatili ratlarda artmış NO ve prostaglandin düzeylerinin gastrik mukozal kan akımı üzerinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Yu ve ark. (26)'nın yaptıkları bir çalışmada ise artmış NO düzeylerinin, portal hipertansif enteropatili ratların kolon dokularındaki mukozal lezyonların ve sirotik portal hipertansif enteropatili ratların vasküler lezyonlarının oluşumunda etkili olabileceği gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda PHT oluşturulmuş ratların ince barsak ve kolon dokularında diğer araştırmacıların sonuçları ile paralel olarak NO düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

Portal hipertansiyonda ince barsak dokusunda bakteriyel translokasyonda artış olmaktadır. Hashimoto ve ark. (27) PHT'un barsak mukozası üzerine olan etkilerini incelemişler, sirozda barsak lümeninde artan bakterilerin barsak lümeninden lenf nodlarına geçerek spontan enfeksiyonlar oluşturduğunu göstermişlerdir. Wang ve ark. (28) yaptıkları çalışmada, portal ven obstrüksiyonu olan ratlarda barsak bakteri düzeylerinin artmış olduğunu ve bu durum ile gastrointestinal motilite arasında bir ilişki bulunduğunu göstermişlerdir. Bakteriyel translokasyona yanıt olarak aktive olmuş nötrofillerden salgılanan MPO, ortamdaki H₂O₂ ve Cl iyonlarını hipokloröz aside kataliz ederek bakterisidal etkiye katkıda bulunmaktadır. Oluşan hipokloröz asit doku üzerine toksik etkileri olan güçlü bir radikaldir. Portal hipertansiyonda muhtemelen hemodinamik dolaşım bozukluğuna sekonder olarak artan bakteriyel translokasyon ve bunun sonucunda oluşan nötrofil kemotaksisi yüksek MPO düzeylerini açıklamaktadır. Biz çalışmamızda PHT oluşturulmuş ratların ince barsak ve kolon dokularında MPO düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulduk.

Ueda ve ark. (29), akut portal ven oklüzyonu sonrasında ince barsak dokusunda özellikle XO, semikinon radikalleri ve paramanyetik metal demirleri olmak üzere serbest radikallerin arttığını, bunun sonucunda oluşan lipid peroksidasyonunun ince barsaklarda hasar oluşturduğunu göstermişlerdir. Rasaratnam ve ark. (30)'nın yaptığı diğer bir çalışmada PHT'un önemli bir komplikasyonu olan sirozda ince barsak dokusunda XO düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Yapılan bir diğer çalışmada Schimpil ve ark. (31), portal hipertansif ratların ince barsaklarında artmış ksantin dehidrogenaz ve ksantin oksidaz düzeylerinin barsak bariyerinde yetersizliğe yol açarak bakteriyel translokasyona neden olduğu göstermiştir. Bizim çalışmamızda PHT oluşturulmuş grupta ince barsak dokusunda ksantin oksidaz düzeyleri yüksek bulundu. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. PHT'da karaciğerin metabolik işlevlerinde ortaya çıkan disfonksiyon nedeniyle özellikle protein sentezi bozularak hipoproteinemi ve hipoalbuminemi oluşmaktadır. Bunun sonucunda diğer dokulardaki artmış protein yıkımı ksantin ve ksantin oksidaz sistemini aktive etmektedir. XO enziminin katalizi ile ksantinin ürik aside dönüşümü süperoksid anyonu oluşumunu arttırmakta ve ince barsakta lipid peroksidasyonuna ve sonuçta ince barsak dokusunda harabiyete yol açmaktadır. Ayrıca ince barsak dokusunda artmış bulduğumuz XO seviyeleri portal hipertansif enteropatinin histopatolojik bulgularını da desteklemektedir.

Reaktif oksijen ürünlerinin organizmada neden olduğu doku hasarları, bir ya da birkaç basamakta antioksidan savunma sistemleri ile engellenebilir. Kaur ve ark. (32) portal hipertansif gastropatili ratların mide dokularında SOD ve GSH-Px enzim aktivitelerini azalmış olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada; ince barsak ve kolon SOD, ince barsak GSH-Px enzim aktiviteleri azalmış bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Antioksidan savunma sistemlerindeki bu azalma PHT'un akut bir olay olmayıp kronik

bir sürece bağlı olmasından kaynaklanmış olabilir. PHT'da serbest radikallerin üretimindeki artış, dolaşım bozukluğu, amonyak gibi bazı birikmiş toksik metabolitlerde oluşan artış ve protein sentezinin azalması gibi etkenler antioksidan enzimlerdeki düşüklüğe katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak daha fazla sayıda denek ile ileri çalışmalar yapıldığı takdirde PTH'da ince barsak ve kolon dokularında oksidan-antioksidan durumun ortaya konmasında hem istatistiksel olarak anlamlı olan daha kesin sonuçlar elde edileceği hem de biyokimyasal mekanizmalar hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Gonzales S, Perez MJ, Perazzo JC, et al. Anti-oxidant role of heme oxygenase-1 in prehepatic portal hypertensive rats. *World J Gastroenterol* 2006; 14,12(26): 4149-55.
2. Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 992-1005.
3. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Therap* 2001; 89: 273-93.
4. Benoit JN, Granger DN. Splanchnic hemodynamics in chronic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6(4):287-98.
5. Scholmerich J. Portal hypertension in chronic liver disease. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 346-8.
6. Bosch J, Pizcueta P, Feu F. Pathophysiology of portal hypertension. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21(1): 1-14.
7. Ueda S. Experimental study of injury on the small intestine in acute portal vein occlusion and the following restoration of portal vein flow in rats-free radicals in the small intestine and lipid peroxidation. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1989; 90(10): 1722-31.
8. Chojkier M, Groszmann RJ. Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using gamma-labeled microspheres. *Am J Physiol* 1981; 240(5): 371-5.
9. Marshall JO. Portal hypertension and portocaval shunt. *Surgical Research (Wiley W Souba Ed.) Academic press*; 2001: 637-701.
10. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-3.
11. Somogy M. A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. *J Biol Chem* 1930; 86: 55.
12. Wei H, Frenkel K. Relationship of oxidative events and DNA oxidation in Sencar mice to in vivo promoting activity of phorbol ester-type tumor promoters. *Carcinogenesis* 1993; 14(6): 1195-201.
13. Prajda N, Weber G. Malign transformation linked imbalance decreased XO activity in hepatomas. *FEBS Lett* 1975; 59: 245-9.
14. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
15. Durak I, Yurtaslan Z, Canbolat O, et al. A methodological approach to superoxide dismutase(SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chem Acta* 1993; 214(1): 103-4.
16. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70(1): 158-69.
17. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1): 265-75.
18. Henderson JM. Portal hypertension. *Cur Prob in Surg* 1998; 35: 271-8.
19. Viggiano TR, Gostout CJ. Portal hypertensive intestinal vasculopathy: a review of the clinical, endoscopic and histopathologic features. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 944-54.
20. Ponce Gonzales JF, Dominguez ALE, Zurita M, et al. Portal hypertensive colopathy: histologic appearance of the colonic mucosa. *Hepatogastroenterology* 1998; 45(19): 40-3.
21. Mac-Mathuna P, Westaby D, Williams R. Taking the tension out of the portal system: An approach to the management of portal hypertension in the 1990s. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 175: 131-45.
22. Tsugawa K, Hashizume M, Migou S, et al. Role of nitric oxide and endothelin-1 in a portal hypertensive rat model. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1097-105.
23. Shams V, Erkan T, Gumustas MK, et al. The role of nitric oxide in pediatric patients with portal hypertension. *J Trop Pediatr* 2003; 49(1): 35-6.
24. Howe LM, Boothe DM, Slater MR, et al. Nitric oxide generation in a rat model of acute portal hypertension. *Am J Vet Res* 2000; 61(10): 1173-7.
25. Le Q, Zhang J, Xu Q, et al. Effects of nitric oxide and prostaglandin on gastric mucosal perfusion in rats with portal hypertensive gastropathy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2001; 9(4): 232-4.

26. Yu Y, Yin C, Yu J, et al. Experimental study on the correlation of nitric oxide with portal hypertensive enteropathy. *J Tongji Med Univ* 1998; 18(4): 221-4.
27. Hashimoto N, Ohyanagi H. Effect of acute portal hypertension on gut mucosa. *Hepatogastroenterology* 2002; 49(48): 1567-70.
28. Wang XD, Guo WD, Wang Q. The association between enteric bacterial overgrowth and gastrointestinal motility after subtotal liver resection or portal vein obstruction in rats. *Eur J Surg* 1994; 160(3): 153-60.
29. Ueda S. Experimental study of injury on the small intestine in acute portal vein occlusion and the following restoration of portal vein flow in rats-free radicals in the small intestine and lipid peroxidation. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1989; 90 (10): 1722-31.
30. Rasaratnam B, Kaye D; Jennings G, et al. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis. A randomize trial. *Ann Intern Med* 2003; 139(3): 186-93.
31. Schimpil G, Pabst MA, Feierl G, et al. A tungsten supplemented diet attenuates bacterial translocation in chronic portal hypertensive and cholestatic rats: role of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase. *Gut* 1999; 45(6): 904-10.
32. Kaur S, Kaur U, Tandon C, et al. Gastropathy and defense mechanisms in common bile duct ligated portal hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 2000; 203(1-2): 79-85.

Yazışma adresi:

Dr. Yeşim Güvenç
Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek
Yüksekokulu Biyokimya Bölümü
45020 Manisa
Tel : 0.236 237 13 78
Faks: 0.236 234 89 31
GSM: 0.532 365 39 38
e-posta: yesim.guvenç@bayar.edu.tr
