

Prostaglandinler ve Hepatik "Cytoprotection"

Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU, Dr.Atıla ÖKTEN, Dr.Süleyman YALÇIN

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

Prostaglandinler (PG) arakidonik asidin siklooksijenaz ("cyclooxygenase") enzim yolu ile metabolizması sonucu meydana gelir (Şekil 1). İnflamasyonun önemli mediatörleri olmak yanı sıra birçok fizyolojik fonksiyonların yerine getirilmesinde ve hastalık hallerinde rol oynarlar. Arakidonik asit metabolitleri (PG, "Thromboxane A₂", "Prostacyclin", "Leukotrien"ler, "Lipoxin"ler) ve bunların içinde özellikle PG'nin hepatobilyer sistemin fizioloji ve patolojisindeki önemi giderek daha iyi anlaşılmaktadır (1). Bunun, özellikle deneysel araştırma sonuçlarına dayanan ve son yıllarda klinik pilot çalışmalarla desteklenen iyi bir örneği, bazı PG'lerin karaciğeri (hücre ve organeller düzeyindeki etkiler ile) enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan toksik etkilerden koruyucu olduğunun gösterilmesidir (2). Buna PG'in gastrointestinal sistem mukozasını koruyucu etkisini belirtmek için kullanılan "cytoprotection" teriminden esinlenilerek "Hepatik 'cytoprotection'" denilmektedir. Ancak bu etkinin mekanizmaları tam olarak aydınlanmış değildir.

Hepatik "Cytoprotection"un Deneysel Bulguları (Tablo 1)

Farelerde yapılan araştırmalar ile, **dmPGE₂**'nin ("16, 16-dimethyl prostaglandin E₂") galaktozamine ve karbontetraklorüre (CCl₄) bağlı ağır karaciğer hasarını (3) ve "alfa-naphthylisothiocyanate" a (ANIT) bağlı kolanjit ile hafif parankimal hasarı (4) önlediği gösterilmiştir. Bu etkiler blyoşimlik testler ve histolojik bulgularla ortaya konmuş ve **dmPGE₂** verilen farelerde sürvlünün uzadığı gösterilmiştir. CCl₄ ve ANIT karaciğerde sitokrom P-450 enzim sisteminde toksik metabolitlerle çevrildiği için PG'in koruyucu etkisinin P-450 enzim sisteminin inhibisyonu sonucu olabileceği belirtilmiştir. En yaygın görüş PG'lerin hücre ve hücre içi organellerin

membranlarını (endoplazmik retikulum, lizozom ve mitokondrium membranları) stabilize ederek koruyucu olduklarıdır (3,4). Diğer taraftan CCU'e bağlı hasarın odak yerinin endoplazmik retikulum olduğu ve bunun karaciğerde mikroveziküler yağlanmaya yol açtığı bilinmektedir (5). **dmPGE₂**'nin endoplazmik retikulum hasarını ve yağlanmayı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (3).

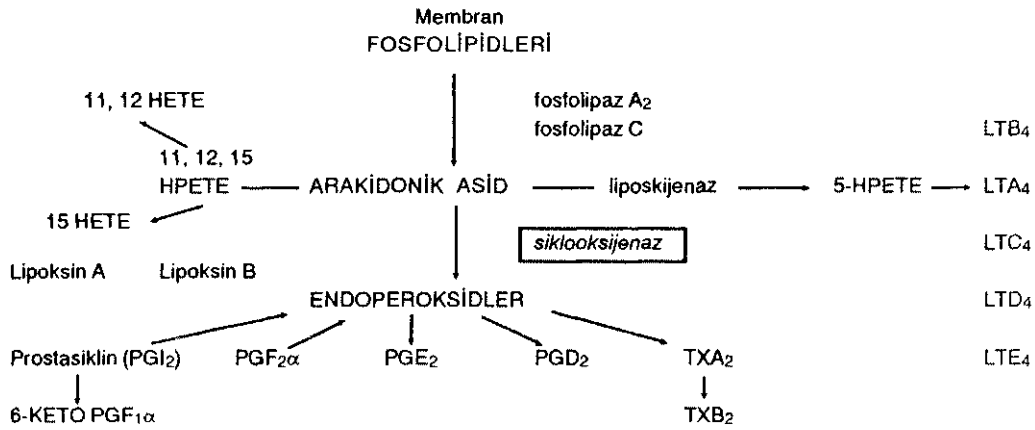
Abecassis ve ark. (6) murin hepatit virüsü tip 3 enfeksiyonu (MHV-3) ile farelerde (in vivo) oluşturulan fulminan hepatit, önceden veya enfeksiyondan sonra (48 saate kadar) **dmPGE₂** verilmesi ile önlenemediğini göstermiş, ancak virüsün replikasyonu veya enfektivitesinin etkilenmediğini belirtmiştir. Yazarlara göre, **dmPGE₂**'nin bu olumlu etkisi immun koagülasyon ve mikrosirkülasyon ile ilgilidir. Normalde oluşması beklenen "MHV-3 enfeksiyonu-immun koagülasyon (monosit ve/veya makrofajlar tarafından oluşturulan prokoagülan aktivite) -sinüzoidal mikrotrombüsler kan akımında bozukluklar- fokal avasküler nekrozlar ve sonuç olarak panlobüler nekroz (fulminan hepatit)" kaskadı **dmPGE₂** tedavisi ile "monosit/makrofaj prekoagülan aktivite" (protrombin) artışı önlenerek kesilmektedir. Araştırmanın bunu gösteren bulgusu; **dmPGE₂** verilmeyen farelerde prokoagülan aktivitenin belirgin şekilde yüksek bulunmasına karşın tedavi edilenlerde herhangi bir artış olmamasıdır. PGE'nin iyi bilinen düz adaleyi gevşetici - vazodilatör etkisi mikrosirkülasyonu daha iyi olmasını sağlayarak "cytoprotection"a katkıda bulunabilir (7). Benzer sonuçların in vitro şartlarda da (izole fare hepatositleri ile) elde edilmesi PGE₂'nin bu sitoprotektif etkisinin hepatosit düzeyinde (lokal) olduğunu düşündürür.

Mizoguchi ve ark. (8), farelerde gram-pozitif anaerob ("Propionibacterium acnes") bakterilerin intravenöz injeksiyonundan 7 gün sonra az miktarda Gram-negatif endotoksin (lipopolisakkarid) injeksiyonu ile oluşturulan diğer bir masif hepatosit nekrozu modelinde, lipopolisakkarid ile birlikte prostaglandin E₁ (PGE₁) verilmesinin karaciğer histolojisi ve sürvide belirgin bir düzelmeye sebep olduğunu göstermişlerdir. PGE₁'in bu etkisini karaciğerdeki "adherent" hücrelerin (makrofajlar ve Kupffer hücreleri) aktivasyonunu ve sitotoksik faktörün salınmasını önleyerek yaptığı belirtilerek, aynı etkilerin

Geliş Tarihi: 31.3.1993

Kabul Tarihi: 6.5.1993

Yazışma Adresi: Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ABD,
Gastroenterohepatoloji BD,
34390 Çapa, İSTANBUL



Şekil 1. Arakidonik asid metabolizmasının şematik görünümü (1).

HETE: Hydroeicosatetraoic acid, HPETE: Hydroperoxyeicosatetraoic acid, PG: Prostagladin.TX: Thromboxane, LT: Leukotriene

Tablo 1. Prostaglandin E ve Hepatik "Cytoprotection": muhtemel mekanizmalar

MODEL	PG TİPİ	SONUÇ	MEKANİZMA
CCl4-masif hepatik nekroz (fare) (3)	dmPGE ₂	Biyosimik, histolojik düzelme, sürvide uzama	Membran stabil.** Sit. P-450 inh.
ANIT-kolanjit, hepatik nekroz (fare) (4)	dmPGE ₂	Hepatosit hasarı yok. Kolanjit yok	Membran stabil.
MHV-3-fulminan hepatit (fare) (6)	dmPGE ₂	Biyosimik, histolojik düzelme, sürviye etki?	(MM) PKA inh.
LP (endotoksin)-masif hep. nekroz (fare) (8)	PGE ₁	Biyosimik, histolojik düzelme, sürvide uzama	Mikrosirkülasyon* Makrofaj, sitotoksik faktörün inh.

* Mikrosirkülasyonu olumlu yönde etkiler.

** Hücre ve hücre içi organellerin (lizozom, mitokondrium, endoplazmik retikulum gibi) membranları (MM) PKA: Monosit/makrofaj prokoagülan aktivite (immün koagülasyon), ANİT: Alfa-Naphtylisothiocyanate, CCU: Karbon tetraklorür, MHV-3: Murin hepatit virus tip 3, LP: Lipopolisakkarid, inh.: İnhibisyon (Parantez içindeki rakamlar kaynakları göstermektedir).

in vitro şartlarda-izole hepatositlerde de görülmesi ile bu etkinin hepatosit düzeyinde (lokal) olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Fulminan Hepatik Yetersizliğinin Tedavisinde Prostaglandin E

Toksik ve infeksiyöz ajanlar ile oluşturulan deneysel fulminan hepatit modellerinde E grubu PG'lerin karaciğer hasarını önlemedeki etkinliğinin biyosimik ve histolojik olarak ortaya konmasını, fulminan hepatitli hastalarda yapılan klinik ön çalışmalar izlemiştir (Tablo 2). MHV-3 ile farelerde oluşturulan fulminan hepatit çalışmasını yapan grup, fulminan hepatik yetersizliği (FHY) olan 10 hastada [6'sı Non-A, Non-B virüsüne (NANBV), 2'si Hepatit B virüsüne (HBV) ve 2'si Asetaminofen toksisitesine bağlı] devamlı PGE₁ infüzyonunun (10-30 mg/saat-4 hafta süre ile) belirgin klinik, biyosimik ve histolojik düzelmeye yol açtığını ve mortalite olmadığını belirtmişlerdir (9). PGE₁'in kesilmesi ile yeniden hepatik ensefalopati (grade 3) gelişen ve biyosimik testleri bozulan bir hastada PGE₁'in tekrar

verilmesi ile bunların süratle düzeldiği gözlenmiştir. Çarpıcı sonuçları olan bu ilk pilot araştırmayı yine aynı grubun daha geniş ve detaylı çalışmaları izlemiştir.

Sinclair ve ark. (10) 14'ü 3. veya 4. derecede hepatik ensefalopatide olan 17 vakalılık viral FHY (8 NANBV, 6 HBV ve 3 hepatit A virüsü) grubunda PGE₁ tedavisi ile 12 hastada (%71) belirgin düzelme olduğunu, 5 hastada ilacın kesilmesini izleyen alevlenmenin

Tablo 2. Karaciğer hastalıklarında prostaglandin E tedavisi

- 1) Fulminan hepatik yetersizlik*
- 2) Subfulminan hepatik yetersizlik*
- 3) Primer grafit nonfonksiyonu (Karaciğer transplantasyonundan sonra)
- 4) Posttransplant ağır viral hepatit (Fulminan - Sulfulminan)**

* Viral ve toksik sebeplere bağlı

** Sıklıkla HBV veya HBV+HDV ve daha seyrek olarak HCV'na bağlı