

Molecular Mechanism of Ischemia Reperfusion Injury

İskemi Reperfüzyon Hasarının Moleküler Mekanizması

Halis Süleyman¹ , Adalet Özçiçek² 

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Cite this article as: Süleyman H, Özçiçek A. Molecular Mechanism of Ischemia Reperfusion Injury. Arch Basic Clin Res 2020; 2(1): 25-7.

ORCID ID of the author: H.S. 0000-0001-2345-6789; A.Ö. 0000-0003-3029-4524.

ABSTRACT

Ischemia is defined as insufficient oxygen supply to the tissues as a result of a decrease or complete cut-off of the blood flow or a complete lack of oxygen in the tissues. Hypoxanthine, an adenosine triphosphate metabolism product, is converted into xanthine and uric acid by xanthine dehydrogenase in an aerobic environment and no toxic oxygen radicals are formed in this process. In ischemic tissues where xanthine dehydrogenase is converted to xanthine oxidase, molecular oxygen is used in the anaerobic metabolism of hypoxanthine and reactive oxygen species are produced as intermediates. However, because the molecular oxygen required for this reaction is not sufficiently present in ischemic tissues, hypoxanthine cannot be metabolized until toxic reperfusion is achieved and no toxic intermediates are formed. Providing abundant reoxygenation to ischemic tissue by reperfusion results in the conversion of accumulated hypoxanthine to xanthine using oxygen by xanthine oxidase and the formation of over-reactive oxygen species. These products, known as reperfusion mediators, cause oxidative damage in the tissue via oxidizing cell membrane lipids and reacting with DNA. Another molecular mechanism of ischemia-reperfusion injury is the activation of phospholipase A2 due to increased intracellular calcium during ischemia. Phospholipase A2 activates cyclooxygenase-2 enzyme in tissue ischemia-reperfusion; therefore it increases arachidonic acid production from membrane phospholipids and enables the release of proinflammatory prostoglandins and free oxygen radicals from arachidonic acid. As a result, ischemia-reperfusion injury is a complex pathological process that begins with the lack of oxygen in the tissue and continues with the production of free oxygen radicals and expands to the inflammatory response.

Keywords: Ischemia-reperfusion, tissue damage, reactive oxygen species

ÖZ

Kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu dokulara yeterli oksijen sunulamaması veya dokuların tamamen oksijensiz kalması iskemi olarak adlandırılır. Adenozin trifosfat metabolizma ürünü olan hipoksantin aerobik ortamda ksantin dehidrogenaz tarafından ksantin ve ürik asite dönüştürülür ve bu süreçte toksik oksijen radikalleri oluşmaz. İskemili dokularda ise ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür, hipoksantin ksantin oksidaz ile metabolizmasında moleküler oksijen kullanılır ve ara ürün olarak reaktif oksijen türleri üretilir. Ancak iskemili dokularda bu reaksiyon için gereken moleküler oksijen yeterince bulunmadığı için hipoksantin reperfüzyon sağlanana kadar metabolize edilmez ve toksik ara ürünler oluşmaz. Reperfüzyon işlemi ile iskemili dokuya bol miktarda reoksijenizasyonun sağlanması, ksantin oksidazın oksijeni kullanarak biriken hipoksantini ksantine dönüştürmesi ve aşırı reaktif oksijen türlerinin oluşmasıyla sonuçlanır. Reperfüzyon mediatörleri olarak bilinen bu ürünler hücre membran lipidlerini oksidasyona uğratarak ve DNA ile tepkimeye girerek dokuda oksidatif hasara yol açarlar. İskemi-reperfüzyon hasarının bir başka moleküler mekanizması, iskemi döneminde artan intrasellüler kalsiyuma bağlı fosfolipaz A2' nin aktive olmasıdır. Fosfolipaz A2 doku iskemi-reperfüzyonunda siklooksijenaz-2 enzimini aktive ederek membran fosfolipidlerinden arşidonik asid üretimini artırır ve arşidonik asitten proinflatuar prostoglandinler ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasını sağlar. Sonuç olarak; iskemi-reperfüzyon hasarı, dokunun oksijensiz kalması ile başlayıp serbest oksijen radikallerinin üretimi ile devam eden ve inflamatuvar yanıtla genişleyen karmaşık patolojik bir süreçtir.

Anahtar Kelimeler: İskemi-reperfüzyon, doku hasarı, reaktif oksijen türleri

GİRİŞ

İskemi olayı farklı nedenlerle dokulara gelen kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu dokulara moleküler oksijenin (O_2) yeterince sunulmaması veya doku-

ların tamamen oksijensiz kalması şeklinde tanımlanır (1). Sağlıklı hücre fonksiyonları aerobik metabolizma ile sürdürülürken, iskemili hücrelerde anaerobik metabolizma görülür (2). Aerobik ortamda üretilen adenozin trifosfat

(ATP) sırasıyla adenozin monofosfat (AMP), adenozin, inozin ve hipoksantine metabolize edilir. Hipoksantin ise ksantin dehidrogenaz (KDH) ile ksantin ve ürik asite dönüştürülür. Aerobik dokularda hipoksantin, KDH'la olan metabolizmasında nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanıldığı için, toksik oksijen radikalleri oluşmaz (3). Ancak hipoksantin, iskemili dokuda KDH ile değil; ksantin oksidaz (XO) ile metabolize edilir. Çünkü, iskemide KDH, XO'a dönüştürülür (4). Hipoksantin, XO ile olan metabolizmasında moleküler oksijen (O_2) kullanıldığı için ara ürün olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretilir. Ancak, iskemili dokuda O_2 'nin yeterince bulunmaması nedeniyle, reperfüzyon olmadığı sürece biriken hipoksantin, ksantine dönüştürülemez ve ara ürün olarak toksik oksijen radikalleri üretilemez (5). Reperfüzyon işlemi ile iskemili dokuya bol miktarda reoksijenizasyonun sağlanmasıyla iskemide oluşan XO, O_2 'yi kullanarak (4,6), biriken hipoksantini, ksantine dönüştürürken, aşırı ROS'ların oluşmasına neden olurlar (7). Süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikalleri ($\cdot OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ve nitrik oksitten oluşan peroksinitrit günümüzde en fazla incelenmiş ROS çeşitleridir. Reperfüzyon mediatörleri olarak bilinen bu ROS'lar, hücre membran lipidlerini oksidasyona uğratarak, lipidlerden aldehid ve malondialdehid (MDA) gibi toksik ürünlerin meydana gelmesini sağlar (8). MDA, çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ve en çok çalışılan ürünüdür (9). Bu nedenle MDA oksidatif durumun göstergesi olarak yaygın kullanılır (10). Dolayısıyla bir dokuda MDA seviyesinin artması serbest oksijen radikallerinin arttığını gösterir. Lipit peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan MDA'nın kendisi de toksik olup, daha ileri yıkımlara sebep olabilir. Bu hasar sonucunda membranın yapısı ve fonksiyonları büyük ölçüde zarar görebilir (11). Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalarda etanolla indüklenen optik sinir oksidatif hasarını değerlendirmede MDA kullanılmıştır (12). Başka bir çalışmada oksidatif beyin iskemide reperfüzyon hasarında MDA'nın yükseldiği bildirilmiştir (13). Over, böbrek, beyin ve karaciğer iskemide reperfüzyon hasarının moleküler patogenezinde MDA'nın rolü gösterilmiştir (13-16). Ayrıca oksijen radikalleri DNA ile de tepkimeye girerek DNA'nın oksidatif hasarına yol açarlar (17). Serbest radikal reaksiyonları sonrasında, nükleik asitlerde baz değişimleri ve DNA'da zincir kırılmaları meydana gelir. Bu değişim onarılamazsa DNA mutasyona uğratılır. 8-hidroksiguanin'in (8-OHGua), DNA'nın mutajenik bir şekli olduğu kabul edilmiştir (18). Altuner D. ve arkadaşları böbrek iskemide reperfüzyon hasarında MDA artışının DNA oksidatif hasar derecesi ile doğru orantılı olduğunu saptamışlardır (19).

İskemide reperfüzyon hasarının bir başka moleküler mekanizması, iskemide intrasellüler kalsiyum artışıyla fosfolipaz A2'nin aktive olmasıdır. Fosfolipaz A2 membran fosfolipidlerinden araşidonik asit üretimini

artırır. Doku iskemide reperfüzyonda siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi aktifleşir ve araşidonik asitten proinflatuar prostoglandinler ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasını sağlar (20-23). İsaoglu U. ve arkadaşlarının çalışmasında COX-2 aktivitesinin yüksek bulunduğu iskemide reperfüzyon oluşturulmuş over dokusunda, histopatolojik olarak inflamasyon belirtilerine rastlandığı gösterilmiştir (24). İskemide reperfüzyon hasarının oksidan ve COX-2 aktivite artışı ile ilişkili olduğu başka bir çalışmada da rapor edilmiştir (25). Lee D. ve arkadaşlarının çalışmasında iskemide ilişkili lokal inflamatuvar beyin hasarında COX-2 aktivitesinin artış gösterdiği ifade edilmiştir (26).

SONUÇ

İskemide reperfüzyon hasarının, dokunun oksijensiz kalması ile başlayan, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile devam eden ve inflamatuvar yanıtla genişleyen karmaşık patolojik bir süreç olduğu anlaşılmaktadır. Bu literatür bilgileri, iskemide reperfüzyon doku hasarında antioksidan ve antiinflamatuvar tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – H.S.; Design – H.S., A.O.; Supervision – H.S., A.O.; Resources – H.S.; Materials – H.S.; Data Collection and/or Processing – H.S.; Analysis and/or Interpretation – H.S., A.O.; Literature Search – H.S.; Writing Manuscript – H.S., A.O.; Critical Review – A.O.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – H.S.; Tasarım – H.S., A.O.; Denetleme – H.S., A.O.; Kaynaklar – H.S.; Malzemeler – H.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – H.S.; Analiz ve/veya Yorum – H.S., A.O.; Literatür Taraması – H.S., A.O.; Yazıyı Yazan – H.S.; Eleştirel İnceleme – A.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-reperfusion damage. *Eurasian J Med* 2013; 45: 126-7. [\[CrossRef\]](#)
2. Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res* 2000; 86: 117-8. [\[CrossRef\]](#)
3. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-47.
4. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: 227-41. [\[CrossRef\]](#)

5. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a re-evaluation. *Am J Physiol* 1988; 254: 768-74. [\[CrossRef\]](#)
6. Lindsay TF, Liauw S, Romaschin AD, Walker PM. The effect of ischemia/reperfusion on adenine nucleotide metabolism and xanthine oxidase production in skeletal muscle. *J Vasc Surg* 1990; 12: 8-15. [\[CrossRef\]](#)
7. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *Am J Physiol* 1983; 245: 285-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum* 1980; 492: 153-68.
9. Del Rio D1, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 316-28. [\[CrossRef\]](#)
10. Draper H, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990; 186: 421-31. [\[CrossRef\]](#)
11. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984; 222: 1-15. [\[CrossRef\]](#)
12. Ucak T, Karakurt Y, Tasli G, Cimen FK, Icel E, Kurt N, et al. The effects of thiamine pyrophosphate on ethanol induced optic nerve damage. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019; 20: 40. [\[CrossRef\]](#)
13. Ozoner B, Yuceli S, Aydin S, Yazici GN, Sunar M, Arslan YK, et al. Effects of pycnogenol on ischemia/reperfusion-induced inflammatory and oxidative brain injury in rats. *Neurosci Lett* 2019; 704: 169-75. [\[CrossRef\]](#)
14. Turkler C, Kulhan NG, Ata N, Kiremitli T, Cimen FK, Suleyman H. The ameliorative effect of lutein on ovarian ischemia-reperfusion injury in rats. *Bratisl Lek Listy* 2018; 119: 713-7. [\[CrossRef\]](#)
15. Demiryilmaz I, Turan MI, Kisaoglu A, Gulapoglu M, Yilmaz I, Suleyman H. Protective effect of nimesulide against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats: effects on oxidant/antioxidants, DNA mutation and COX-1/COX-2 levels. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 647-52. [\[CrossRef\]](#)
16. Cetin N, Suleyman H, Sener E, Demirci E, Gundogdu C, Akcay F. The prevention of ischemia/reperfusion induced oxidative damage by venous blood in rabbit kidneys monitored with biochemical, histopathological and immunohistochemical analysis. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65: 383-92.
17. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-70. [\[CrossRef\]](#)
18. Huang HY, Helzlsouer KJ, Appel LJ. The effects of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: results from a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 647-52.
19. Altuner D, Cetin N, Suleyman B, Aslan Z, Hacimuftuoglu A, Gulaboglu M, et al. Effect of thiamine pyrophosphate on ischemia-reperfusion induced oxidative damage in rat kidney. *Indian J Pharmacol* 2013; 45: 339-43. [\[CrossRef\]](#)
20. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J Pathol* 2000; 190: 255-66. [\[CrossRef\]](#)
21. Udassin R, Vromen A, Haskel Y. The time sequence of injury and recovery following transient reversible intestinal ischemia. *J Surg Res* 1994; 56: 221-5. [\[CrossRef\]](#)
22. Vilanova JM, Figueras JA, Rosello J, Gomez G, Gelpi E, Jimenez R. Arachidonic acid metabolites in CSF in hypoxic-ischaemic encephalopathy of newborn infants. *Acta Paediatrica* 1998; 87: 588-92. [\[CrossRef\]](#)
23. Fern R, Moller T. Rapid ischemic cell death in immature oligodendrocytes: a fatal glutamate release feedback loop. *J Neurosci* 2000; 20: 34-42. [\[CrossRef\]](#)
24. Isaoglu U, Yilmaz M, Sener E, Cetin N, Altuner D, Bilen H, et al. The Impaired Balances of Oxidant/Antioxidant and COX-1/COX-2 in Ovarian Ischemia-Reperfusion Injury and Prevention by Nimesulide. *Lat Am J Pharm* 2012; 31: 1481-8.
25. Yapca OE, Turan MI, Yilmaz I, Salman S, Gulapoglu M, Suleyman H. Benefits of the antioxidant and anti-inflammatory activity of etoricoxib in the prevention of ovarian ischemia/reperfusion injury induced experimentally in rats. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1674-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Lee D, Kim YS, Song J, Kim H. Neuroprotective Effects of Musk of Muskrat on Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 9817949. [\[CrossRef\]](#)