

## Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ile Oksidatifstres Arasındaki İlişki

Halis Gökyer<sup>1</sup>

Halit Demir<sup>2</sup>

### Özet

Gastrointestinal sistem, özefagus, incebağırsak ve mideden oluşmaktadır. İnsan midesi dört anatomik bölgeye ayrılmıştır. Alt özofagus sfinkterinin altında yer alan kardias, midenin üst eğriliğinden oluşan fundus ve büyük bölüm ve merkezi bölgede bulunan korpus ve midenin alt bölgesinden oluşan antrum sfinkteridir. Özofagus, gastrik ve bağırsak mukozasının sürekli olarak iç ve dış oksidanlara maruz kalması sebebiyle gastrointestinal (GI) sistem reaktif oksijen türlerini (ROT) üretir. Bu sebeple, GI sistem ROT için oldukça duyarlıdır. Çünkü bu ROT'lerin oluşumu DNA'ya zarar verip mutasyonlar üreterek hem hastalık hem de kanser üretebilir. Oral yolla alınan ilaçlar ve patojenler, oksidatifstresle ilişkili bulunan inflamatuvar hücre sitokin üreticilerini aktive ederek inflamasyona sebep olur. Astroduodenal ülserlerin, GI malignitelerin ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi çeşitli GI patolojik koşulların oksidatif stresle derin ilişkili olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem hastalıklarında oksidatif stres, reaktif oksijen türlerini (ROT), reaktif oksijen türleri (ROS), nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) yaygın kullanımı gastrik ülser ve üst gastrik sistem kanamaları gibi gastrointestinal sistem hasarı oluşturmaktadır. Bu nedenle, oksidatif stres, başta kanser olmak üzere gastrointestinal, diyabet, kardiyovasküler, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinden sorumludur. Oksidatifstresin stresin neden olduğu gastrik ülser aynı zamanda DNA hasarına yol açabilir. Buna karşın, antioksidan aktiviteler ise bu hasarı önleyebilir. Sonuç olarak, gastrointestinal sistem hastalıkları ile oksidatif stres arasında ciddi ilişki vardır.

1 Doktora Öğrencisi

2 Prof. Dr.

## GİRİŞ

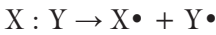
### 1.Oksidatif stress

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı süpürücü etkiye sahip antioksidanlar rasındaki homeostaz (dengenin bozulması) oksidatifstress olarak tanımlanır.Reaktif oksijen türleri oldukça yüksek reaktiviteye sahip moleküller olup başta mitokondriyum olmak üzere hücre organellerinde meydana gelen normal metabolizmanın sonucu olarak veya gastrointestinal sistem hastalıkları, iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi sebeplere bağlı olarak üretilirler (Yan ve ark., 1998; Dokuyucuve ark., 2014). Oksidatifstres, başta kanser olmak üzere gastrointestinal, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın oluşumu ve patogenezinden sorumludur (Berlettve ark., 1997; Şahinve ark.,2012).

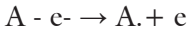
#### 1.1.Serbestradikal

Dış yörüngelerinden birinde eşleşmemiş electron içeren bileşiklerdir. Reaktif ve kısa ömürlüdürler.Serbestradikaller, normal bir metabolizmanın devamı olarak veya hücrede enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından üretilebilmektedir. Serbestradikallerin başlıca 3 yolla meydana geldiği Kabul edilmektedir (Kılınçve ark., 2002).

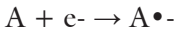
- Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



- Normal bir molekülün bir elektronun kaybına uğraması



- Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi



Üretilen bu radikaller membrane lipitlerine, hücre içi proteinlere ve nükleikasitlere etki ederek bu makromoleküllerin yapı ve fonksiyonları üzerinde değişikliklere yol açtığı ve hücrel hasar meydana getirdiği iyi bilinmektedir.

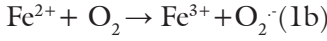
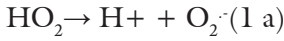
#### 1.2.Reaktifoksijentürleri (ROS)

Atmosferde bulunan oksijen, moleküler oksijen (O<sub>2</sub>) veya dioksijen olarak adlandırılır: Normal oksijenin az bir kısmı başlıca mitokondri olmak üzere

hücrel kompartımanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek reaktif oksijen türlerine dönüşür. Başlıca reaktif oksijen türleri Süperoksitradikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), Hidroksil radikali ( $OH\bullet$ ) ve Hidrojenperoksit ( $H_2O_2$ ) 'dir. Bunlardan ilk ikisi serbes tradikal olup hidrojen peroksit ise prooksidan'dır (Navarro ve ark.,2004).

### 1.2.1.Süperoksitradikaleri ( $O_2^{\cdot-}$ )

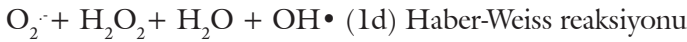
Aerobik hücrelerde moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir electron alarak indirgenmesi sonucunda oluşurlar. Özellikle elektronca zengin bir ortam olan iç mitokondri zarında ve ksantin oksidaz gibi flavoenzimlerce endojen olarak oluşturulur (1a).



Ayrıca indirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyon süperoksit radikali meydana getirebilir (1b) (Valko ve ark., 2005).

### 1.2.2.Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Serbest radikal olmadığı halde ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Hücrel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direk olarak hidrojen peroksit oluşturulur.  $Fe^{2+}$  veya diğer geçiş metallerinin (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının ( $O_2^{\cdot-}$ ) varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ( $OH\bullet$ ) oluşturur (Moncada ve ark.,1991; Jomova ve ark., 2011).



Hidrojen peroksit, süperoksit radikalinden farklı olarak yağda çözünür olduğundan oluştuğu yerden uzakta olan ve  $Fe^{2+}$  içeren hücrel membranlarda da hasar oluşturabilir.

### 1.2.3.Hidroksil radikalleri ( $OH\bullet$ )

Son derece reaktif radikallerdir, yarılanma ömrü  $10^{-9}$  saniye olup oldukça kısadır ve ROS'ların en güçlüsüdürler (Ayala ve ark., 2014). Hidroksil radikali, geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır (1c ve d). Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden

bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur (Yin ve ark., 2011).

### 1.3.Nitrik oksit (NO)

Nitrik oksit sentezlenen hücre içi bir enzimin faaliyeti sonucu oluşur. NO kendisi serbest radikal olmasına rağmen bazı durumlarda antioksidan görevi de görebilmektedir (Barodka ve Ark.,2014).Nitrat, insanlar için faydalı ve tehlikeli olmak üzere ikili bir önemli etkiye sahiptir. Nitrat gastrointestinal sistem hastalığı, böbrek hastalığı ve metabolik bozukluğu olan hastalarda olumlu etkiler göstermiştir (Habermeier ve ark, 2015). İnsan vücuduna, nitrat besin yoluyla girer ve vücudun kendisi için tehlikeli değildir. Fakat nitrat nitrite dönüşürse bir risk faktörü haline gelir. Nitritler ya mikrobik aktivite ya da gastrik sıvı gibi asidik bir ortamda oksijen ve reaktif oksijen türlerini (ROT) varlığında nitrosilperoksiteveya buna tekabül eden oksidatif/nitrosatif hasara katılan radikal/iyonik ara maddeler gibi ikincil moleküller üreten NO'ya dönüşür. Bununla birlikte, NO'dan türetilen moleküllerin biyolojik aktiviteleri araştırılmaktadır. Örneğin NO, tansiyon üzerine farmakolojik etkiler içerebilir, inflamasyon ve oksidatif stres süreçlerine katılabilir veya yüksek kanserojenik potansiyele sahip olan N-nitrozo bileşiklerinin endojenformasyonuna neden olabilir (Habermeier ve ark, 2015). NO, kendi başına bir N-nitrozolan ajan değildir, fakat hızla peroksinitrit, nitrozaminler veya nitrosüreye dönüştürülebilir. Kemiriciler ve maymunlarda sadece N-nitrosoureaszın beyin tümörlerine neden olabileceği, buna karşılık N-nitrozaminlerin beyin haricinde çeşitli organlarda kansere neden olduğu bazı çalışmalar bildirilmiştir (Dietrich ve ark, 2005).

## 2.ANTİOKSİDANLAR

Biyolojik sistemlerde genel olarak serbest radikallerin daha spesifik bir alt grup olarak ise ROS'un hücre yapılara vereceği hasarı engellemek için antioksidan sistemler veya kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan savunma mekanizmaları mevcuttur. Endojen (antioksidan enzimler vb.) ve Ekzojen (vitaminler vb.) olmak üzere iki grupta sınıflandırılan antioksidanların etki mekanizmaları, Oksijeni ortamdan uzaklaştırır veya lokal olarak bulunduğu yerde konsantrasyonunu azaltırlar. Katalitik metal iyonlarını ortamdan uzaklaştırırlar. Süperoksit veya hidrojen peroksit gibi anahtar role sahip ROS'u ortamdan uzaklaştırır veya daha zayıf moleküllere çevirirler. Serbest radikal hasarına yol açan zincirleme reaksiyonların başlamasını engellerler. Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı onarıcı etkiler gösterirler (Gupta ve ark., 2014).

## 2.1. Gastrik Mukozada Antioksidan Sistemler

Düşük ve orta miktarlarda, reaktif oksijen türlerini (ROT) muhtelif fizyolojik süreçlerde faydalı etkilere sahiptir. Fakat antioksidan sistemler ile ilişkili ROT'un dengesiz üretimi, oksidatif doku hasarına sebep olur. Antioksidan yollar ROT'un olumsuz etkilerini sınırlayabilir ve antioksidan reaksiyonlarını dengeleyebilir. Antioksidanlar, canlı organizmada serbest radikalleri oksitleyerek uzaklaştırır ve sonuç olarak ROT fazlalığını engeller. Bu sistemler hem endojen hem de eksojen antioksidanlar ile enzimatik ve enzimatik olmayan mekanizmalarla gerçekleşir. Gastrointestinal (GI) sistem yoldaki temel enzimatik antioksidanlar süperoksitdismutazın (SOD), glutatyon (GSH) peroksidaz, GSH-redüktazve katalaz (CAT)'dır (Bhattacharyya ve ark, 2014).

## 2.2. Endojen Antioksidanlar

SOD enziminin aktivitesi ile  $H_2O_2$ 'nin neden olabileceği Gastrointestinal (GI) sistem mukozal hasarlar ortadan kaldırılabılır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma, mide ülseri üretirken, artan etkinliği hastalarda ülseri iyileştirme sürecine katılmaktadır. Örnek olarak, gastrikadenokarsinoma ve skuamöz hücreli özofagealkarsinom dokuları mukozal Mn-süperoksitdismutazın (Mn-SOD) ekspresyonunda artış göstermektedir. Fakat, Cu-Zn-süperoksitdismutaz aktivitesi kanser dokularında normal dokular ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Fakat bu değişiklikler patolojik veya değişen homeostaz (iç denge)'inin bir yansımasının olup olmadığı açık değildir (Janssen ve ark, 2000).Gastrik kan akışı farklı mekanizmalarla düzenlenir. NO, gastrik mukoza bütünlüğünün korunmasında temel teşkil eden gastrik mukozanın vazodilatasyonunu teşvik eden tedaviedici bir faktördür. NO'nuninhibisyonuna şiddetli akut gastrikmukozal lezyon eşlik eder ve kronik gastrik ülserlerin iyileşmesini geciktirir. Bununla birlikte NO, mide mukozal yaralanmalarında hem sitoprotektif hem de sitotoksik işlevler gösterir. Gastrik dokulardaki NO'nunendojen formu, etanol ile indüklenen hemorajik hasarın iyileştirilmesine ve mide mukozal bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur (Sugata ve ark, 2003; Kwiecien ve ark, 2014).

## 3. Gastro intestinal

İnsan midesi gastrointestinal sistem, özofagus ve ince bağırsak arasında yer alır. İnsan midesi dört anatomik bölgeye ayrılmıştır alt özofagusfundusunun altında yer alan kardias, midenin üst eğriliğinden oluşan fundusen büyük bölüm ve merkezi bölgede bulunan korpus ve midenin alt bölgesinden oluşan antrumpilorsfinkteridir. Histolojik olarak mide, mukoza, submukoza, muskulariseksterna ve serosa tabakalarından; mukozada epitel ve

lamina propria olarak bilinen gevşek bağ dokusu tabakasından oluşur. Gastrik epitelyum, tek bir hücre katmanından oluşan sütunlu yapıdadır ve lümeni mide duvarından ayırır. Mikroskopik olarak bu sütun epitel, glandüler bir yapıda organize edilmiştir. Bu mide bezleri lümeninden serosaya kadar üç ana bölgeye ayrılır: (1) yüzey, (2) boyun veya isthmus ve (3) taban. Mide bezleri anatomik yapılarına bağlı benzersiz fonksiyonlara hizmet eden özel hücre tiplerinden oluşur. Gastrik epitelyum, mide bezinin en üst bölgesinde yer alan yüzey tarafından üretilen kalın mukusla kaplıdır. Mukoz boyun hücreleri, mide bezinin isthmusu içinde bulunur ve yüzey mukoza çukur hücreleri gibi mukus ve bikarbonat salgılayarak zararlı sindirim enzimlerinden ve mide asidinden mideyi korur (Choi ve ark, 2014).

### **3.1. Gastrik Mukozal Yaralanma ve Oksidatif Stres**

Özofagus, gastrik ve bağırsak mukozasının sürekli olarak iç ve dış oksidanlara maruz kalması sebebiyle gastrointestinal (GI) sistem reaktif oksijen türlerini (ROT) üretir (Hiraishi ve ark, 1994). Bu sebeple, GI sistem ROT için oldukça duyarlıdır. Çünkü bu ROT'lerin oluşumu DNA'ya zarar verip mutasyonlar üreterek hem hastalık hem de kanser üretebilir (Farinati ve ark, 1998). Oral yolla alınan ilaçlar ve patojenler, oksidatif strese katkıda bulunan inflamatuvar hücre sitokin üreticilerini aktive ederek inflamasyona sebep olur. astroduodenal ülserlerin, GI malignitelerin ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi çeşitli GI patolojik koşulların oksidatif strese derin ilişkili olduğu bazı çalışmalarda görülebilmektedir. Buna ek olarak, çeşitli GI hastalıklarda da alta yatan inflamasyon ROT ile ilişkilendirilmiştir (Phull ve ark, 1995). Aynı zamanda, ROT fazlalığı, inflamasyona neden olan polimorfonükleer nötrofilleri uyarır veya aktive eder ve dolayısıyla dokunun daha da hasar görmesini sağlar (Bhattacharyya ve ark, 2014). Özofagus, gastrik asit ve safra tuzları ROT'nin artışa neden olan reflüden dolayı inflamasyon (özofajit) ile ilişkilendirilir ve antioksidan savunmaları azalırken ROT ile uyarılabilir gen ekspresyonunda daha çok artışa neden olur (Bhattacharyya ve ark, 2014). Gastroözofajial yolda asit ve safra ile uzun süreli temas özofajialepitelde hasara neden olur ve inflamasyonu indükler. Bu durum barretözofagusu ve özofagus adeno karsinomasına neden olan özofagusta erozyon veya ülserasyona yol açar (Song ve ark. 2007). Ayrıca, Barrett özofagusta lipid peroksidasyonu, NO ve HOCl üretimi artar (Wilson ve ark. 1998). Öte yandan, süperoksitdismutazın (SOD) canlı organizmalarda Barrettözofagusu ve adenokarsinoma gelişimini önlediği için ROT'leri süpürücü ajanlar özofageal mukozal hasarı azaltabilir. Antioksidan SOD enziminin ve antioksidan vitamin alımının, vitamin C ve E'nin eksikliği gastroduodenal inflamatuvar hastalıklarla ilişkili ROT'nin birikimine

neden olur (O'Connor ve ark, 1989; Naito ve ark, 1992). Gastritin bir diğer nedeni eksojen faktörlerin katılımıyla bağlantılı olarak  $H_2O_2$ 'nin yanı sıra süperoksit ve hidroksil anyonları içeren iskemik hasardır. Bu sebeple sigara, nötrofillerde miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesini arttırmaktadır. Bu durum gastrik hasarı tetiklemektedir. Apoptoz ve oksidatif hasar, hücre proliferasyonunun durdurulmasına, aynı zamanda gastrik mukozadaki anjiyogenezin azalmasına neden olabilir (Maity ve ark, 2003). Oksidan ve antioksidan ortamlar arasındaki denge hastalığın ilerlemesini ve iyileşme derecesini düzenler (Davies ve ark, 1992).

### 3.2. Gastrik Hasarın Oluşumunda Oksidatif Stres

ROT'leri, hücresel seviyede olan proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerle çok reaktif olan, eşleşmemiş kararsız elektronları içeren, oksijen merkezli küçük moleküller şeklinde moleküler oksijen kullanan, hücresel solunum ve enzimatik reaksiyonlar tarafından üretilir. ROT etkileşimleri, hedef molekülleri geri dönüşümsüz olarak etkisiz hale getirebilir ve biriken hücre içi ROT sebebiyle antioksidanların hücre içi seviyelerini de etkiler. Reaktif araçlarını hızla uzaklaştıracak mekanizma ile ROT arasında bir denge vardır ve bu denge bozulabilir. ROT'ların bertaraf edilmesinde rol alan koruyucu mekanizmalar arasında, bu türlerin zararlı etkilerinden uzaklaşmak için SOD, glutatyon (GSH) peroksidaz ve katalaz (CAT) bulunmaktadır (Kulkarni ve ark, 2007; Kecec ve ark, 2009). ROT ultraviyole radyasyon, sigara, alkol, nonsteroidanti inflamatuvar ilaçlar, iskemik-reperfüzyon hasarı, kronik enfeksiyonlar ve inflamatuvar bozukluklar gibi çok sayıda egzogen ve endojen faktöre cevap olarak üretilmektedir (Bhattacharyya ve ark, 2014). Hücre içi kaynaklar arasında (Pritchard ve ark, 2001; Balaban ve ark, 2005), mitokondriyal elektron transportu çoğu memeli hücresinde ROT için en önemli üretim bölgesidir (Poyton ve ark, 2009). ROT üreten kimyasal reaksiyonları katalizleyen enzimler; peroksidazlar, NADPH oksidaz, NADPH oksidaziformları (NOX), XO, lipoksigenazlar, glikoz oksidaz, miyeloperoksidaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve siklooksijenazlardır (COXs) (Kulkarni ve ark, 2007; Swindle ve Metcalfe, 2007). Moleküler azot aynı zamanda nitrik oksit (NO), azot dioksit ( $NO_2$ ) ve reaktif azot türleri (RAT) olarak da bilinen peroksinitrit ( $ONOO_2$ ) ve azot trioksit ( $N_2O_3$ ) gibi radikal olmayan bileşikler radikal reaktif bileşikler üretebilir. Bu serbest radikaller, dış elektron yörüngesindeki eşlenmemiş elektronların varlığı nedeniyle dengesizdirler ve günümüzde hem oksidatif hem de nitrosatif stres etyolojisinde çok çeşitli hastalığın oluşum süreçlerinde önemli rol oynamaktadırlar (Kulkarni ve ark, 2007; Swindle ve Metcalfe, 2007).



### 3.3. Gastrik Mukozada ROT Oluşumuna Katılan Faktörler

Gastrointestinal sistemde oksidatif stres oluşturan çok sayıda dış tetikleyici faktör vardır. Örneğin, radyasyonla indüklenen hücre ölümleri, radyasyona bağlı sendromların gelişiminde çok önemli ve kritik bir faktör olabilecek ROT'ni indükleyebilir (Clemens ve ark, 1990). Benzer şekilde, kinonlar gibi çeşitli kimyasal maddeler, arsenik, cıva, krom ve kadmiyum gibi ağır metaller; organik çözücüler; böcek ilaçları gastrik mukoza için ROT'nin yaygın eksojen kaynaklarıdır (Bolton ve ark, 2000, Bhattacharyya ve ark, 2014). Tütün kullanımı peptik ülserler, özofagealreflü hastalığı, Barrettözofagusu, gastrik kardiyak ve distal bağırsakta karsinom gibi çeşitli Gastrointestinal sistem hastalıklarıyla alakalıdır. Kemoterapötik ajanlar (kanser kemoterapisi), birçok toksik ikincil etkilere sebep olan ROT'nin diğer kaynağıdır; indüklenen Gastrointestinal sistem hastalıkları toksisitesinin sonucu besinlerin emiliminde bir azalma olmaktadır (Bhattacharyya ve ark, 2014). Buna ek olarak, makro besin maddeleri veya mikro besinler de ROT üretebilir. Bunlar demir ve bakır ile yapılan Fenton reaksiyonu sonucu da üretilir. Bu reaktif türler, lipidperoksidasyonuna ve oksidatif strese neden olurken kanser ve inflamasyon için bir risk faktörüdür (Fraga ve Oteiza, 2002). İşlenmiş gıdalardaki trans-yağ asitleri de ROT üretir. Fenol içeren bitkilerdeki gıdalar vücuttaki oksidanları artırır, yüksek konsantrasyonda etanol ise doğrudan gastrointesinal sistem yolunun mukoza tabakasına zarar verebilir (Hernandez-Munoz ve ark, 2000, Zapolska-Downar ve ark, 2005).

### 3.4. Gastrik Mukozal Hasarında Oksidatif Stresin Hücre Proliferasyonu ve Apoptozis Dengesindeki Rolü

Bir çok çalışmada da belirtildiği gibi, ROT hücrede ters işlevlere sahiptir. Hücre hasarına katılırlar, fakat süperoksit, hidrojen peroksit veya NO gibi bazı ROT'leri, hücre çoğalması, farklılaşması, yaşlanması ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik hücre işlemleri modüle ederek hücre sinyallemede gerekli olabileceğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Düşük ROT seviyelerine maruz kalma, fibroblastlar ve endotel hücreleri de dahil olmak üzere birçok memeli hücrelerinin büyüme tepkisini artırabilir. Tersine, ROT antioksidanları veya ROT süpürücüleri, fibroblastlarda, düz kas hücrelerinde, epitelyal hücrelerde ve kanser hücre hatlarında normal hücre proliferasyonunu baskılamaktadır. Bu sonuçlar, tüm ROT'nin uzaklaştırılmasının hücreler için avantajlı olmadığını ileri sürmektedir (Wang ve ark, 2003; Shi M ve ark., 2004)



### 3.5. GI Mukozada NSAİİ'lerin İndüklediği Oksidatif Hasar ile Apoptozis, Anjiyogenez, Antioksidan Enzimler ve İnflamasyon Arasındaki İlişki

Peptik ülserler, duodenal ve mide ülserlerinin de dahil olduğu çok faktörlü ve kompleks bir hastalıktır. Tıbbi gelişmeler olsa da, peptik ülserlerin yönetimi ve bunların komplikasyonları, hastalık için yüksek morbidite ve ölüm oranları ile önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (Farzaei ve ark, 2015). NSAİİ'ler klinik tıpta inflamasyonu, ateşi ve ağrıyı azaltmak için yaygın olarak kullanılmaktadır ve siklooksijenaz (COX) seçici olmayan inhibitörler ve COX-2 selektif inhibitörleri olmak üzere ikiye ayrılırlar. (Marjoribanks ve ark, 2015). Epidemiyolojik çalışmalar, COX seçici olmayan NSAİİ'lerikulananan hastaların gastrointestinal yolunda daha yüksek bir ülser riskine sahip olduklarını göstermektedir. Başlıca COX seçici olmayan inhibitörler arasında aspirin, diklofenak, indometasin, piroksikam, naproksen ve ketoprofen bulunmaktadır (FalcaoHde ve ark, 2013; Farzaei ve ark, 2015; Marjoribanks ve ark, 2015). Ayrıca, ROT'lar biyolojik makromoleküllere oksidatif hasar verebilir ve proteinler, lipidler ve mitokondriyal DNA ile reaksiyona girebilir. ROT'largastrointestinaltraktusundaki çeşitli apoptotik yolları etkileyerek hücrelerin ölümüne sebep olur (Musumba ve ark, 2009; Cheng ve ark, 2013).

### 3.6. Ülserasyonda Oksidatif Stres ve Antioksidan Enzimlerin Rolü

NSAİİ ile indüklenen LPO (malondialdehit, MDA), ve oksidatif stres Gastrointestinal sistem mukozada ülserlere neden olabilir (Stancova ve ark, 2015). NSAİİ'lerin oral yoldan verilmesinin artmış laktatdehidrogenaz salınımı, mukozal LPO, DNA hasarı ve in vivo olarak mide mukus sekresyonunda azalma yolu ile Gastrointestinal sistem oksidatif hasara neden olduğunu göstermiştir. Selenyum-bağımlı enzim GPx'in hidrojenperoksit atığına karşı bir bariyer olarak etki ettiği düşünülmektedir. Brigelius-Flohe, Gastrointestinal sistem zoenziminin (GI-GPx) klasik enzimle ilişkili olduğunu ve ksenobiyotik metabolizmasından hidrojenperoksitlere karşı bir bariyer sağlayabileceğini göstermiştir.

### 3.7. Bakteriyel Enfeksiyonlar ve Gastrik Oksidatif Stres

Mide suyuna bakteri bulaşması, midede asit üretiminin yetersiz olduğu durumlarda (hipo- veya achlorhydria) sık görülür. Bu gibi durumlarda nitrat indirgeyen mikroorganizmalar bulunur. NO'dan türetilen reaktif azot türleri (RAT) potansiyel olarak zararlıdır. Ayrıca, bu reaktif türe bağlı DNA ve doku hasarının, mikrobiyal enfeksiyon esnasında artabileceği ileri sürülmüştür. Parazit veya virüslerin yanı sıra gastrit, hepatit ve kolit gibi inflamatuvar hastalıklar ile bakteriyel enfeksiyonlar, sırasıyla mide, karaciğer

ve kolorektum kanserleri için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (Liu ve ark, 2009; Epplein M, 2014).

### **3.8. Gastrointestinal sistem hastalıklarında oksidatif stresin rolü**

Epidemiyolojik çalışmalar diyetle daha fazla fitokimyasalların tüketilmesinin gastrointestinal sistemin sağlığı için önemli olduğu rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda oleuropeinin anti-oksidan ve anti-inflamatuar etki göstererek, anjiyogenezi ve epitel dokuyu koruyarak gastrik ülserle karşı koruyucu etki gösterebileceğini ortaya konulmuştur. İndometazinin serbest radikal oluşumunu tetikleyerek oluşturduğu oksidatif hasarın profilaktik ajan olarak verilen oleuropein tarafından baskılandığı bulunmuştur. Sonuçlar mide koruması ve gastro duodenal mukozal hasarın onarımı ve iyileşmesi sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Böylelikle epitel hücrelerin yenilenme prosesi ve yeni hücrelerin beslenmesi için gerekli vaskülarizasyon mekanizması devam ederek mide koruması sağlanmıştır. Oleuropein ile oksidatif enzimlerin baskılanması, anti-oksidatif enzimlerinin ise eksprese edilmesi hem büyüme faktörlerinin sentezlenmesinin hem de DNA hasarının oluşmamasını sağlamıştır. Mide koruyucu olarak görev yapan endojen bir glikozile protein olan musin mide epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Musinlerin temel özelliği, jelleri oluşturma yetenekleridir. Bu nedenle, jel benzeri salgıların çoğunda kilit bir bileşen olup, yağlamadan hücre sinyalizasyonuna ve kimyasal engeller oluşturmaya kadar çeşitli mide koruyucu işlevler sunarlar. Bu nedenle, oleuropein bu ve diğer NSAİİ'lerin neden olduğu mide hasarının önlenmesinde yararlı olabilir. Oleuropeinin mide koruyucu etkisinin yanında serbest radikallere karşı antioksidan etki olduğu bildirilmiştir.

### **Sonuç**

Serbest radikaller gastrointestinal sistem, kardiyovasküler, inflammatuar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar. Antioksidanlarla serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önler yada azaltır. Süperoksitdismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyonperoksidaz (GPx) enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar. Oksidatif stresin birçok Gastrointestinal sistem hastalığının oluşum ve ilerlemesi sürecindeki önemi çalışmalarla ortaya konmuştur. Oksidatif stresin bu hastalıkların patofizyolojisindeki öneminin bilinmesi, hastalığın oluşmadan önce hücresel düzeyde tanınmasına veya antioksidan yaklaşımların klinik uygulamada yer almasına imkan verebilir. Epidemiyolojik çalışmalar diyetle daha fazla fitokimyasalların tüketilmesinin gastrointestinal sistemin sağlığı için önemli olduğunu rapor etmiştir. Gastrointestinal sistem hastalıklarında antioksidan içerikli besinler ağırlıklı olarak tüketilebilir.

## KAYNAKLAR

- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*;2014:360438.
- Barodka VM, Nagababu E, Mohanty JG, Nyhan D, Berkowitz DE, Rifkin JM, et al. (2014). New insights provided by a comparison of impaired deformability with erythrocyte
- Balaban, R S, S Nemoto and T Finkel. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*,120(4), 483-495.
- Berlett BS, Stadtman ER. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*.;272:20313-20316. oxidative stress for sickle cell disease. *Blood Cells, Mol Dis*.;52(4):230- 5
- Bolton, J L, M A Trush, T M Penning, G Dryhurst, T J Monks. ( 2000). Role of quinones in toxicology. *Chemical Research in Toxicology*, 13(3), 135-160.
- Bhattacharyya, A, R Chattopadhyay, S Mitra, S E Crowe. (2014). Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94(2), 329-354.
- Choi E, J T Roland, B J Barlow, R O'Neal, A E Rich, K T. Nam, C Shi and J R
- Goldenring. (2014). Cell lineage distribution atlas of the human stomach reveals heterogeneous gland populations in the gastric antrum. *British Medical Journal*, 63(11), 1711- 1720.
- Clemens M R, C Ladner, G Ehninger, H Einsele, W Renn, E Buhler, H D Waller, K F Gey. (1990). Plasma vitamin E and beta-carotene concentrations during radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51(2), 216- 219.
- Cheng Y T, C H Wu, C Y Ho, G C Yen. (2013). Catechin protects against ketoprofen-induced oxidative damage of the gastric mucosa by up-regulating Nrf2 in vitro and in vivo. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24(2), 475-483.
- Davies G R, N J Simmonds, T R Stevens, A Grandison, D R Blake, D S Rampton. (1992). Mucosal reactive oxygen metabolite production in duodenal ulcer disease. *British Medical Journal*, 33(11), 1467-1472.
- Dietrich M, G Block, J M Pogoda, P Buffler, S Hecht, S Preston-Martin. (2005). A review: dietary and endogenously formed N-nitroso compounds and risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*, 16(6), 619-635.

- Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, et al. (2014).** Antioxidant effects of ferulic acid and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;183:23-27.
- Epplein M, Z W, Li H, Peek RM Jr, Correa P, Gao J, Michel A, Pawlita M, Cai Q, Xiang YB, Shu XO. (2014).** Diet, *Helicobacter pylori* strain-specific infection, and gastric cancer risk among Chinese men. *Nutrition and Cancer*, 66(4), 550-557.
- Farinati, E, R. Cardin, P. Degan, M. Rugge, F. D. Mario, P. Bonvicini, R. Naccarato. (1998).** Oxidative DNA damage accumulation in gastric carcinogenesis. *British Medical Journal*, 42(3), 351-356.
- Fraga C G, P I Oteiza. (2002).** Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 180(1), 23-32.
- Farzaei M. H, M Abdollahi, R Rahimi. (2015).** Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(21), 6499-6517.
- Falcao Hde S, G L Maia, F Bonamin, H Kushima, T M. Moraes, C A. Hiruma Lima, C Takayama, A L Ferreira, A R Souza Brito, F Agra Mde, J M Barbosa Filho, L M Batista. (2013).** Gastroprotective mechanisms of the chloroform and ethyl acetate phases of *Praxelisclematidea* (Griseb.) R.M.King&H.Robinson (Asteraceae) *Journal of Natural Medicines*, 67(3), 480-491.
- Gupta RK, Patel AK, Shah N, et al. (2014).** Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*;15:4405-4409.
- Habermeyer M, A Roth, S Guth, P Diel, K H Engel, B Epe, P Furst, V Heinz, H U Humpf, H G Joost, D Knorr, T de Kok, S Kulling, A Lampen, D Marko, G Rechkemmer, I Rietjens, RH. Stadler, S Vieths, R Vogel, P Steinberg, G Eisenbrand. (2015).** Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 59(1), 106-128.
- Hernandez-Munoz R, C Montiel-Ruiz, O Vazquez-Martinez. (2000).** Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. *Laboratory Investigation*, 80(8), 1161- 1169.
- Hiraishi H, A Terano, S Ota, H Mutoh, T Sugimoto, T Harada, M Razandi, K J Ivey. (1994).** Protection of cultured rat gastric cells against oxidant-induced damage by exogenous glutathione. *Gastroenterology*, 106(5), 1199-1207.
- Janssen A M, C B Bosman, W van Duijn, M MOostendorp-van deRuit, F J Kubben, G Griffioen, C B Lamers, J H van Krieken, C J van de Velde, H W Verspaget. (2000).** Superoxidedismutases in gastric and

- esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer. *Clinical Cancer Research*, 6(8), 3183-3192.
- Jomova K, Valko M. (2011).** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*;283:65-87.
- Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens* (1996);10:305-9.
- Keck P J, S D Hauser, G Krivi, K Sanzo, T Warren, J Feder, D T Connolly. (1989).** Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science*,246(4935), 1309-1312.
- Kılınc K, Kılınc A. (2002).** Oksijentoksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*;33:110-118.
- Kulkarni, A. C., P. Kuppasamy, N. Parinandi. (2007).** Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal*, 9(10), 1717-1730.
- Kwiecien, S., K. Jasnos, M. Magierowski, Z. Sliwowski, R. Pajdo, B. Brzozowski, T. Mach, D. Wojcik, T. Brzozowski. (2014).** Lipid peroxidation, reactive oxygen species and Antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress induced gastric injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 613-622.
- Liu H, D S Merrell, C Semino-Mora, M Goldman, A Rahman, SMog, A Dubois. (2009).** Diet synergistically affects helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis in nonhuman primates. *Gastroenterology*, 137(4), 1367-1379 e1361-1366.
- Maity P, K Biswas, S Roy, R K. Banerjee, U Bandyopadhyay. (2003).** Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer recent mechanistic update. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 253(1-2), 329-338.
- Marjoribanks J, R O Ayeleke, C Farquhar, M Proctor. (2015).** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), CD001751.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*;43:109-142.
- Musumba C, D M Pritchard, M Pirmohamed. (2009).** Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(6), 517-531.
- Naito Y, T Yoshikawa, T Ando, A Kishi, S Ueda, H Oyamada, M Kondo. (1992).** Changes in superoxide dismutase activity in the gastric mucosa of peptic ulcer patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 14 Suppl 1, S131-134.

- O'Connor H J, C J Schorah, N Habibzedah, A T Axon, R Cocker.** (1989). Vitamin C in the human stomach: relation to gastric pH, gastroduodenal disease, and possible sources. *British Medical Journal*, 30(4), 436-442.
- Pritchard K A Jr, A W Ackerman, E R Gross, D W Stepp, Y Shi, J T Fontana, J E Baker, W C Sessa.** (2001). Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric-oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry*, 276(21), 17621-17624.
- Poyton R O, P R Castello, K A Ball, D K Woo, N Pan.** (2009). Mitochondria and hypoxic signaling: a new view. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1177, 48-56.
- Phull P S, C J Green, M R Jacyna.** (1995). A radical view of the stomach: the role of oxygen-derived free radicals and anti oxidants in gastroduodenal disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), 265-274.
- Song S, S Guha, K Liu, N S Buttar, R S Bresalier.** (2007). COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signalling pathways in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *British Journal of Pharmacology*, 56(11), 1512-1521.
- Sugata H, T Ueno, T Shimosegawa, T Yoshimura.** (2003). Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol-induced injury in rats. *Free Radical Research*, 37(2), 159-169.
- Shi M Y H, Motley ED, Guo Z.** (2004). Overexpression of Cu/Zn superoxide dismutase and/or catalase in mice inhibits aorta smooth muscle cell proliferation. *American Journal of Hypertension*, 17(5), 450-456.
- Swindle E J, D D Metcalfe.** (2007). The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell dependent inflammatory processes. *Immunological Reviews*, 217, 186-205.
- Stancova V, A Zikova, Z Svobodova, W Kloas.** (2015). Effects of the non-steroidal anti inflammatory drug (NSAID) naproxen on gene expression of antioxidant enzymes in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Toxicol Pharmacol*, 40(2), 343-348.
- Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, et al.** (2012). Relationship between oxidative stress markers and cardiac syndrome X. *J Clin Exp Invest*; 3:174-180.
- Valko M, Morris H, Cronin MT.** (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* ;12:1161-1208.
- Wang H P, F Q Schafer, P C Goswami, L W Oberley, G R Buettner.** (2003). Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase induces a delay in G1 of the cell cycle. *Free Radic Research*, 37(6), 621-630.
- Wilson K T, S Fu, K S Ramanujam, S J Meltzer.** (1998). Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's

esophagus and associated adenocarcinomas. *Cancer Research*, 58(14), 2929-2934.

**Yan LJ, Sohal RS. (1998).** Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl AcadSci U S A*;95:896-901.

**Yin H, Xu L, Porter NA. (2011).** Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* ;111:5944- 5972

**Zapolska-Downar D, A Kosmider, M Naruszewicz. (2005).** Trans fatty acids induce apoptosis in human endothelial cells. *Journlaof PhysiolPharmacol*, 56(4), 611-625.



