

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
YL-2024-0037

İNDOMETAZİN İLE MİDE ÜLSERİ OLUŞTURULAN
RATLARDA ZEYTİN (*Olea Europaea*) YAPRAĞI
ESKTRESİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

MERVE UYAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF- 23042 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Merve UYAR tarafından hazırlanan “İndometazin ile Mide Ülseri Oluşturulan Ratlarda Zeytin (*Olea Europaea*) Yaprağı Ekstresinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06/02/2024

Üye (T.D): Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Prof. Dr. Funda KIRAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Prof. Dr. Zafer BULUT	Dokuz Eylül Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK
Enstitü Müdürü Vekili

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tez çalışmam boyunca, beni ilgi, yardım ve hoşgörüyle kucaklayan kıymetli danışmanım Sayın Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK'a içtenlikle teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen Adnan Menderes Üniversitesi Biyokimya (Veteriner) Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK, Prof. Dr. Funda KIRAL, Prof. Dr. Pınar Alkım ULUTAŐ ve Dr. Öğretim Üyesi Gamze Sevri EKREN AŐICI'ya teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında, teknik ve manevi destekleri için Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı (BARUM) öğretim üyelerinden Kimyager Dr. Fatih TOZOĞLU'na teşekkür etmek isterim. Deneysel süreçte desteklerini esirgemeyen Deneysel Hayvanları Birimi sorumlusu Dr. Öğretim Üyesi Asude Gülçe ORYAŞIN ve Veteriner Hekim Dr. Serdar AKTAŐ'a da teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel süreçte büyük bir özveriyle yardımlarını esirgemeyen doktora öğrencisi Yiğit Kadir ÖZDEMİR, yüksek lisans öğrencisi Miray ACAR, Beyza Nur ÖZPİLAVCI ve Kübra SARICAN'a teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın her aşamasında sergiledikleri sabır, özveri ve destekleri için aileme ve eşime ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Anatomisi	3
2.2. Midenin Fizyolojisi ve Histolojisi	4
2.2.1. Midenin Fizyolojisi	4
2.2.2. Midenin Histolojisi	5
2.2.2.1. Tunika Mukoza	5
2.2.2.1.1. Lamina Epitelyalis	6
2.2.2.1.2. Lamina Propria	7
2.2.2.1.3. Lamina Muskularis	7
2.2.2.2. Tunika Submukoza	8
2.2.2.3. Tunika Muskularis (Muskularis Propria)	8
2.2.2.4. Tunika Seroza	9
2.3. Ülser	9
2.4. Ülser Nedenleri	10

2.4.1. Yaş.....	10
2.4.2. Genetik Faktörler	10
2.4.3. Sigara ve Alkol Tüketimi	10
2.4.4. Stres.....	10
2.4.5. Ek Hastalıklar.....	11
2.4.6. <i>Helicobakter Pylori (H. Pylori)</i> Enfeksiyonu.....	11
2.4.7. Non- Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	11
2.4.7.1. NSAİİ Kaynaklı Ülser Gelişimi.....	12
2.4.8. İndometazin	13
2.4.9. Oksidatif Stres ve Ülser İlişkisi	13
2.5. Mide Savunma Mekanizmaları.....	14
2.5.1. Onarıcı Mekanizmalar	15
2.6. Serbest Radikaller	16
2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri	17
2.6.1.1. Redüksiyon ürünleri:	17
2.6.1.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-).....	17
2.6.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....	18
2.6.1.1.3. Hidroksil Radikali ($OH\cdot$).....	18
2.6.1.2. Ekstiasyon ürünü:.....	19
2.6.1.2.1. Singlet Oksijeni O- (1O_2):.....	19
2.6.2. Enzim Yapısında Olan Antioksidanlar	20
2.6.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	20
2.6.2.2. Katalaz (KAT).....	20
2.6.2.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	21
2.6.2.4. Glutasyon S-Transferaz (GST)	22
2.6.3. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar	22
2.8. Zeytin Yapağı	23

2.8.1. Oleuropein	27
2.8.1.1. Zeytin Yaprağının Antioksidan Etkisi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Gereç	31
3.1.1. Deney Hayvanları.....	31
3.1.2. Deney Bitkileri.....	31
3.1.3. Kullanılan Cihazlar	31
3.1.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar	32
3.2. Yöntem.....	32
3.2.1. Zeytin Yapraklarının Ekstraksiyonu	32
3.2.2. Deneysel Ülser Modelinin Oluşturulması ve Mide Örneklerinin Alınması.....	32
3.2.3. Makroskobik ve Mikroskobik İnceleme.....	34
3.2.4. Mide Homojenatının Oluşturulması ve Biyokimyasal Analizler.....	35
3.2.4.1. Biyokimyasal Analizler	35
3.2.4.1.1. Doku Homojenatının Hazırlanması.....	35
3.2.4.1.2. Dokuda Protein Tayini.....	35
3.2.4.1.3. IL- 1 β Analizi.....	36
3.2.4.1.4. TNF- α Analizi.....	37
3.2.4.1.5. Malondialdehit Analizi (MDA).....	39
3.2.4.1.6. Süperpoksit Dismutaz Analizi (SOD)	40
3.2.4.1.7. Katalaz Analizi (KAT)	41
3.2.4.1.8. Glutasyon Analizi (GSH).....	42
3.2.4.1.9 Miyeloperoksidaz (MPO) Analizi.....	43
3.2.4.1.10. Glutasyon Peroksidaz Analizi (GPx).....	45
3.2.5. Histopatolojik Analizler	46
3.2.5.1. Doku Kesitlerinin Alınması	46
3.2.5.2. Hematoksilen-Eozin(H&E) Boyama Protokolü.....	46

3.2.6. İstatistiksel Yöntem.....	47
4. BULGULAR	48
4.1. Makroskopik Bulgular.....	48
4.2. Biyokimyasal Bulgular.....	50
4.2.1. TNF- α Düzeyleri.....	50
4.2.2. IL-1 β Düzeyleri.....	51
4.2.3. GSH Düzeyleri.....	52
4.2.4. Katalaz Düzeyleri.....	53
4.2.5. MDA Düzeyleri.....	55
4.2.6. MPO Düzeyleri	56
4.2.7. SOD Düzeyleri.....	57
4.2.8. GPx Düzeyleri.....	58
4.3. Histopatolojik Bulgular	60
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR.....	70
EKLER.....	84
Ek 1 (ADÜ-HADYEK).....	84
BİLİMSEL ETİK BEYANI	85
ÖZ GEÇMİŞ.....	86

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µl	: Mikrolitre
AB	: Alcian Blue
ANOVA	: One-Way Analysis of Variance
cm	: Santimetre
COX	: Siklooksijenaz
COX 1	: Siklooksijenaz 1
COX 2	: Siklooksijenaz 2
Cu	: Bakır
dk	: Dakika
EC	: Enterokromaffin
ECL	: Enterokromaffin Benzeri
Fe	: Demir
g	: Gram
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
GST	: Glutasyon S-Transferaz
<i>H.Pylori</i>	: <i>Helicobakter Pylori</i>
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
H₂RA	: H ₂ Reseptör Antagonisti
IgA	: İmmunoglobulin A
IL-1β	: İnterlökin 1β

IL-8	: İnterlökin 8
KAT	: Katalaz
kg	: Kilogram
L	: Litre
LAN	: Lansoprasol
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
Mn	: Mangan
MPO	: Miyelo Peroksidaz
NAD⁺	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
O⁻ (1O2)	: Singlet Oksijen
O₂⁻	: Süperoksit iyonu
OH[·]	: Hidroksil Radikali
PAS	: Periyodik Asit-Schiff
pg	: Pikogram
PG	: Prostoglandin
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
ROOH	: Hidroperoksit
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RS[·]	: Tiyil Radikali

R-SH	: Tiyol
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin yapısı ve bölümleri.....	4
Şekil 2. Olerupoein molekülünün kimyasal yapısı.....	28
Şekil 3. Oleuropeinin β -glikozidaz enzimi ile hidrolizi.....	29
Şekil 4. İnterlökin 1- β standart eğrisi	37
Şekil 5. TNF- α 'nın standart eğrisi.....	38
Şekil 6.Farklı gruplardaki mide dokusunun fotomikrografları.	61
Şekil 7. Gastrik doku histolojisinin değerlendirilmesi.....	62

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Zeytin ağacı	24
Resim 2 Zeytin yaprağı.....	24
Resim 3. Mide dokularına ait makroskopik görüntüler	49

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Zeytin yaprağında bulunan fenolik bileşiklerin miktarları	27
Tablo 2. Deneysel gruplara uygulanan ilaçlar	33
Tablo 3. Deneysel çalışma planı	34
Tablo 4. Ülser indeksi	49
Tablo 5. TNF- α (ng/L) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	50
Tablo 6. IL-1 β (pg/L) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	51
Tablo 7. GSH (milimolar/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	52
Tablo 8. Katalaz (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	54
Tablo 9. MDA (Mikromolar/mg protein ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar ..	55
Tablo 10. MPO (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	56
Tablo 11. SOD (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	57
Tablo 12. GPx (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar	58
Tablo 13. Biyokimyasal analiz sonuçları ve gruplar arasındaki istatistiksel farklar	60

ÖZET

İNDOMETAZİN İLE MİDE ÜLSERİ OLUŞTURULAN RATLARDA ZEYTİN (*Olea Europaea*) YAPRAĞI EKSTRESİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uyar M. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Programı, Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: İndometazin ile oluşturulan mide ülserinde zeytin yaprağı (*Olea Europaea*) ekstresinin koruyucu etkilerinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 42 adet erkek Sprague Dawley rat kullanılmıştır. Zeytin yaprakları (*Olea Europaea*) uygun şartlarda toplanıp sıvı azotla parçalanarak etanolde çözündürüldükten sonra uygulanan evaporasyon işlemiyle konsantre zeytin yaprağı ekstresi elde edildi. Ratlar, kontrol grubu, ülser grubu (25 mg/kg indometazin), zeytin yaprağı ekstresi (400 mg/kg) grubu, lansoprazol (30 mg/kg) alan ülser grubu (referans ilaç), zeytin yaprağı ekstresi (100, 200, 400 mg/kg) alan ülser grubu olmak üzere yedi gruba ayrılmıştır (n=6). Hayvanlar 16 saat aç bırakıldıktan sonra, tüm maddeler belirtilen doz ve miktarlarda oral olarak verildi. 15 dakika sonra kontrol ve 400 mg zeytin yaprağı grupları hariç tüm ratlara İndometazin (25 mg/kg dozda) uygulandı. 6 saat sonra ratlar anestezi altında kalplerinden 5 ml kan alınarak ötenazi edilmiş ve mideleri çıkarılmıştır. Dokular, hematoksilen-eozin boyama tekniği kullanılarak histopatolojik olarak incelendi ve interlökin 1 beta (IL-1 β) ve TNF alfa (TNF- α) düzeyleri ticari kit kullanılarak ELİSA yöntemiyle, malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon (GSH), miyeloperoksidaz (MPO) ve glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyleri ise spektrofotometrik manuel yöntemle belirlenmiştir. Biyokimyasal verilerin istatistiksel analizde Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi tek yönlü ANOVA ve Tukey testi ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Makroskopik incelemeler sonucunda, kontrol grubunda ve 400 mg zeytin yaprağı ekstresi verilen grupta midede herhangi bir harabiyet gözlenmedi. İndometazin ile birlikte

verilen zeytin yaprağı ekstresinin (100 mg/kg- 200 mg/kg- 400 mg/kg) rat midesinde oluşturduğu harabiyet oranları sırasıyla %0,89, %0,67 ve %0,83 olarak tespit edildi. Biyokimyasal analizler sonucunda indometazin grubu, lansoprazol + indometazin grubu ve zeytin yaprağı ekstresi grupları ile kontrol grubu arasında GSH, KAT, MDA, MPO, SOD ve GPx değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0.05$). Zeytin yaprağı ekstresi uygulanan gruplarda TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. ($H=40,216$, $p=0,00$). Bütün parametreler birlikte değerlendirildiğinde genellikle 200 ve 400 mg/kg dozların koruyucu etkili olduğu en etkili dozun 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi olduğu belirlendi. En yüksek dozun uygulandığı 400 mg zeytin yaprağı ekstresi grubunda herhangi bir toksik etki görülmedi.

Sonuç: Bulgularımız, zeytin yaprağı ekstresinin, indometazin tarafından oluşturulan mide ülseri ve oksidatif strese karşı koruyucu etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrik lser, İndometazin, İnflamasyon, Zeytin Yapradı Ekstresi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PROTECTIVE EFFECT OF OLIVE LEAF (*Olea Europaea*) EXTRACT ON INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC DAMAGE IN RATS.

Uyar M. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Department Of Biochemistry Programme, Master Thesis, Aydın, 2024

Objective: To investigate the protective effects of olive leaf (*Olea Europaea*) extract in gastric ulcer induced by indomethacin.

Materials and Methods: In the study, 42 male Sprague Dawley rats were used. Olive leaves (*Olea Europaea*) were collected under appropriate conditions, crushed with liquid nitrogen, dissolved in ethanol and concentrated olive leaf extract was obtained by evaporation. Rats were divided into seven groups as control group, ulcer group (25 mg/kg indomethacin), olive leaf extract (400 mg/kg) group, ulcer group receiving lansoprazole (30 mg/kg) (reference drug), ulcer group receiving olive leaf extract (100, 200, 400 mg/kg) (n=6). After the animals were fasted for 16 hours, all substances were administered orally at the indicated doses and amounts. After 15 minutes, indomethacin (25 mg/kg xvöşe) was administered to all rats except control and 400 mg olive leaf groups. After 6 hours, the rats were euthanised under anaesthesia by taking 5 ml of blood from their hearts and their stomachs were removed. The tissues were histopathologically examined using haematoxylin-eosin staining technique and interleukin 1 beta (IL-1 β) and TNF alpha (TNF- α) levels were determined by ELISA method using a commercial kit, Malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), myeloperoxidase (MPO) and glutathione peroxidase (GPx) levels were determined by spectrophotometric manual method. Kruskal-Wallis H test was used for statistical analysis of biochemical data. Evaluation of histopathological findings was performed by one-way ANOVA and Tukey test.

Results: As a result of macroscopic examinations, no gastric damage was observed in the control group and in the group given 400 mg olive leaf extract. The rates of damage caused by olive leaf extract (100 mg/kg- 200 mg/kg- 400 mg/kg) given together with indomethacin in the rat stomach were 0.89%, 0.67% and 0.83%, respectively. As a result of biochemical analyses,

a significant difference was found between GSH, KAT, MDA, MPO, SOD and GPx values of indomethacin group, lansoprazole + indomethacin group and olive leaf extract groups and control group ($p<0.05$). There was a significant decrease in TNF- α and IL-1 β levels in the groups treated with olive leaf extract ($H=40.216$, $p=0.00$). When all parameters were evaluated together, it was determined that 200 and 400 mg/kg doses were generally protective and the most effective xviöşe was 400 mg/kg olive leaf extract. No toxic effect was observed in the 400 mg olive leaf extract group in which the highest xviöşe was applied.

Conclusion: Our findings indicate that olive leaf extract is protective against gastric ulcer and oxidative stress induced by indomethacin.

Keywords: Gastric Ulcer, Indomethacin, Inflammation, Olive Leaf Extract

1. GİRİŞ

Gastrik ülser, mide mukozasında görülen, sınırları belirgin, asit kaynaklı bir durum olup üst gastrointestinal sistemin en yaygın görülen hastalıklarından biridir (Guzmán-Gómez ve diğerleri, 2023; Karaboğa ve diğerleri, 2017; Xie ve diğerleri, 2022). Gastrik ülserin temel patogenezinin, mukozal defans faktörleri (mukozal kan akımı, büyüme faktörleri, mukozal hücre proliferasyonu ve prostaglandinler) ile agresif faktörler (safra tuzları, pepsin ve gastrik asit salgısı) arasındaki denge bozukluğu sonucu oluştuğu bildirilmiştir (Abbas ve Sakr, 2013; Koç ve diğerleri, 2020; Yavaş ve diğerleri, 2020).

Gastrik ülserlerin oluşumunda etkili olan birçok faktör bulunmaktadır. Mide mukoza bariyerindeki bozukluklar, yanıklar, sepsis, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) enfeksiyonu, karaciğer rahatsızlıkları, stres, alkol ve sigara tüketimi, uzun süreli steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı gibi etiyolojik faktörler gastrik ülser riskini artırabilir (Aydın Berktaş ve Atalay Dumlu, 2022; Verme ve Kumar, 2016). Ayrıca, reaktif oksijen türlerindeki artışla ilişkilendirilen oksidatif stresin, ülser patogenezinde önemli katkıda bulunduğu belirtilmektedir (Yavaş, 2020).

Gastrik ülserin en yaygın nedeni *H. pylori* enfeksiyonu olup, ikinci sırada nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı gelir (Guzmán-Gómez ve diğerleri, 2023). NSAİİ'ler, ağrı kesici, ateş düşürücü ve inflamasyon önleyici özellikleri nedeniyle romatizma kökenli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Miura ve diğerleri, 2002; Odabaşoğlu ve diğerleri, 2006). Bu ilaçların yüksek dozda ve uzun süreli kullanımları gastrointestinal kanalda kanama, ülserasyon ve perforasyon gibi yan etkilere neden olabilmektedir (Chen ve diğerleri, 2016). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullananların %25'inde ülser gelişmektedir (Narayanan ve diğerleri, 2018).

NSAİİ ailesine ait olan indometazin, diğer grup üyelerine kıyasla daha yüksek ülserojenik etkiye sahip olması nedeniyle deney hayvanlarında gastrik ülser oluşturmak için sıkça tercih edilir (Suleyman ve diğerleri, 2010; Yodoi ve diğerleri, 2016). İndometazin, siklooksijenaz enzimlerinin (COX-1 ve COX-2) inhibisyonu yoluyla sitoprotektif etkili prostaglandin sentezini bloke ederek, mukus ve bikarbonat salgısının ve mukozal kan akışının azalmasına ve gastrik asit salınımının artmasına neden olarak mide savunma mekanizmalarını bozmaktadır (Abbas ve Sakr, 2013; Laine ve diğerleri, 2008). İndometazin oksidan etki göstererek reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olmakta ve buna bağlı olarak lipid

peroksidasyonuna neden olarak gastrik ülser oluşumunu tetikleyebilmektedir (Kwon ve diğerleri, 2019; Muhammed ve Abulsoud, 2013).

Gastrik ülser tedavisinde birinci basamak; asit salınımının azaltılması amacıyla antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) gibi ilaçların uygulanmasıdır (Olaleye ve diğerleri, 2013). Modern ilaçlar, mide asit salgısını başarılı bir şekilde inhibe edebilmekle birlikte yüksek dozda ve uzun süreli kullanımları yan etkilere neden olmaktadır. Ayrıca bu ilaçların maliyetleri de yüksek olabilmektedir (Bi ve diğerleri, 2014). Bu durum, etkili ve güvenli profillere sahip olduğuna inanılan tıbbi bitkilere olan ilgiyi artırmıştır (Dharmani ve diğerleri, 2005; Sabiu ve diğerleri, 2015). Tıbbi bitkiler, daha az yan etkili ve uygun maliyetli oldukları için gastrik ülser tedavisinde alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (Chen ve diğerleri, 2016). Ülkemizde gastrik ülser tedavisinde kullanıldığı bildirilen 120 bitkiden biri de zeytin ağacı yaprağıdır (Kültür ve diğerleri, 2018).

Zeytin ağaçları (*Olea Europaea.*), yetiştiği topraklarda ekonomik, sosyal, dini ve kültürel değerlere sahip, en eski kültür ağaçlarından biridir (Talhaoi ve diğerleri, 2015; Unissa ve diğerleri, 2022). *Olea Europaea'dan* elde edilen ürünler (meyve, yağ ve yaprak), antik çağdan günümüze kadar halk tıbbında çeşitli hastalıklarla mücadelede kullanılmıştır (Syed ve diğerleri, 2022). Zeytin ağacı yaprağı, ilk olarak antik Mısır'da kullanılmıştır (Özçimen ve diğerleri, 2010). Zeytin yaprağının tıbbi özelliklerine dair bilgilerin 1800'lerin başına kadar uzandığı bilinmektedir. Bu yıllarda zeytin yaprağı, sıtma hastalığı ve semptomlarının azaltılmasında, hipertansiyon ve diyabet tedavisinde bitkisel ilaç olarak kullanılmıştır (Ben Salem ve diğerleri, 2014; Şahin ve Bilgin 2017).

Diüretik özelliğiyle bilinen zeytin yaprağı, antioksidan, antiinflamatuvar ve antiaritmik özelliklere de sahiptir. Ayrıca antimikrobiyal aktivite gösterir (Alternative Medicine Review 2009; Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000). Zeytin yaprağının farmakolojik özelliklerinden sorumlu olan fenolik bileşikler, bitkinin ikinci metaboliti olarak adlandırılmaktadır (El ve Karakaya, 2009; Talhaoi ve diğerleri, 2018). Fenolik maddeler arasında, zeytin meyvesinin acılığında sorumlu olan oleuropein önemli bir rol oynar (Menduh, 2015). Oleuropein, zeytin ağacının tüm bölgelerinde bulunmasına rağmen, yapraklarda diğer kısımlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu durum, zeytin yapraklarını en güçlü doğal antioksidanlardan biri haline getirir (Dekansi ve diğerleri, 2009a). Güçlü farmakolojik özellikleri nedeniyle zeytin yapraklarına olan ilgi günümüzde de devam etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

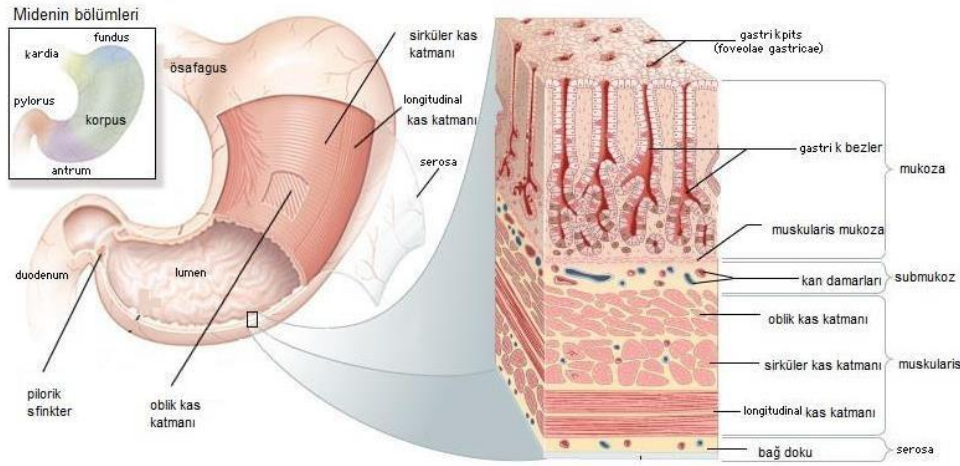
2.1. Mide Anatomisi

Gastrointestinal sistemin en geniş bölümü olarak kabul edilen mide, insanda özefagus ile onikiparmak bağırsağı arasında, karın boşluğunun sol üst kadranında konumlanmış olan yaklaşık 25 cm uzunluğundaki bir organdır (Yıldırım, 2013). Midenin şekli ve büyüklüğü, boş veya dolu olma durumuna, vücut pozisyonuna (ayakta, otururken veya yatarken), mide kaslarının tonusuna, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişkenlik gösterir. Mide genellikle J harfi şeklinde bir yapı sergiler (Atalay, 2017). Yeni doğanlarda mide hacmi yaklaşık 30 ml iken, yetişkinlerde bu değer 1-1,5 litreye kadar çıkabilmektedir (Yıldırım, 2013).

Midenin anatomik yapısı, küçük kurvatur ve büyük kurvatur olmak üzere iki eğriliği, paries anterior ve paries posterior adı verilen iki duvarı, ostium cardiacum (kardia) ve ostium pyloricum (pilor) adlı iki delik içerir (Atalay, 2017; Yıldırım, 2013). Anatomik olarak mide, beş bölümden oluşur. Bunlar; kardia, fundus, korpus, antrum-pilorus ve pilorustur (Yıldırım, 2013).

- Kardia (pars cardiaca): Besinlerin mideye girişini sağlayarak özefagus ile mideyi birleştirir.
- Fundus (fundus gastricus): İncisura kardiaka'dan geçen bir çizginin üzerinde bulunan, içi gazla dolu kubbe şeklindeki bölümdür.
- Korpus (corpus gastricum): Fundustan incisura angularis'a kadar uzanan mide orta kısmını oluşturur ve doluluk durumuna göre şekil ve büyüklüğünü değiştirir.
- Antrum ve Pilorus (pars pylorica): İncisura angularis'ten pilor bölgesine kadar uzanan midenin distal bölümüdür.
- Pilorus: Midenin duodenuma yakın kısmı olup, mide içeriğinin onikiparmak bağırsağına geçişini kontrol eden önemli bir bölümdür.

Bu anatomi, midenin, besin sindirim sürecinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Mide yapısı ve bölümleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Midenin yapısı ve bölümleri (<https://slideplayer.biz.tr/slide/3291576/>) adresinden erişildi.

Midenin çevresindeki organlarla olan anatomik ilişkileri, klinik açıdan önem taşır. Diyafram, midenin fundusu ile bitişik bir konumdadır. Midenin sağ tarafında karaciğer bulunur ve karaciğerin sol lobu mide kraniyoproksimali ile ilişkilidir. Midenin sol üst kısmında ise dalak yer alır. Midenin arkası, bursa omentalis aracılığıyla pankreas ile komşu bir durumdadır. Kolon transversum, midenin büyük kurvaturu ile temas halindedir. Midenin kraniyal yüzü özellikle ventral bölümü, mide dolu olduğunda periton ve karın kraniyal duvarı ile komşuluk gösterir. Mideyi mevcut pozisyonunda tutan en önemli yapı özofagustur. Ayrıca gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar da periton tarafından oluşturulmuştur. Küçük ve büyük kurvatur arasındaki periton yaprakları arasında yağlı dokular ve aynı zamanda midenin damarları, sinirleri ve lenf bezleri bulunur (Pisani ve diğerleri, 1993).

2.2. Midenin Fizyolojisi ve Histolojisi

2.2.1. Midenin Fizyolojisi

Mide, alınan besinleri sindirmek ve asidik ortamda hazırlamak, ardından uygun hızda ve hacimde pilor aracılığıyla duodenuma iletmek, katı besinleri enzimatik reaksiyonlarla intestinal mukozalarca emilebilecek bir kimus kıvamına getirmek gibi önemli işlevlere sahiptir (Kevin ve Michael, 2017). Parietal hücreler tarafından salgılanan hidroklorik asit mide içindeki asidite seviyesini açlık durumunda pH 1 ile 3,5 arasında tutarak mikroplara karşı koruma

sağlamaktadır. Ayrıca midede gastrin ve pepsinojen sekresyonunu düzenleyen hücreler de bulunur (Bellmann ve diğerleri, 2016). Gastrin, özellikle antriumdaki G hücrelerinden salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Enterokromafin ve parietal hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak hidroklorik asit salınımını düzenler ve pH 3 civarında salınımı inhibe eder. Gastrin salınımı, peptidler ve aminoasitler tarafından düzenlenir ve gastrik hareketliliğin artmasıyla sona erer. Kontrolsüz gastrin üretimi, özellikle hipergastrinemik durumlarda, gastrik ülser oluşumuna neden olabilmektedir (Okon ve Egesie, 2018).

Pepsin, zimojen hücrelerden salınmadan önce pepsinojen olarak bulunur. Düşük pH'da pepsinler proteinleri peptidlere parçalar, yüksek pH'da ise inaktif hale gelirler. Mukus, mukus hücrelerinden salgılanarak mide mukozasını kaplayarak mideyi gastrik enzimlerden ve zararlı ajanlardan korur (Kevin ve Michael, 2017). Histamin, alerjik reaksiyonlar, inflamatuvar tepkiler, gastrin salınımı ve çeşitli hücresel yanıtları tetikleyen kimyasal bir habercidir. Vücutta depolanan bazofiller, mast hücreleri ve midedeki enterokromafin benzeri hücrelerde bulunmaktadır. Histamin, hücre yüzeyindeki H₁ ve H₂ reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir ve bu etkiler, peptik ülser tedavisinde kullanılan H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA) tarafından inhibe edilebilir. Bu ilaçlar, parietal hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak hidroklorik asit salınımını inhibe etmektedir (Okon ve Egesie, 2018).

2.2.2. Midenin Histolojisi

Mide, besinleri öğüten ve hormon salgılayan hem ekzokrin hem de endokrin fonksiyonları olan bir organdır (Junquiera ve diğerleri, 1993). Mide, dıştan içe doğru dört tabakadan oluşur. Bunlar; tunika seroza, tunika muskularis, tunika submukoza ve tunika mukozadır (Junquiera ve diğerleri, 1993).

2.2.2.1. Tunika Mukoza

Sindirim kanalı mukozası yaşam boyunca sürekli olarak virüsler, bakteriler, mantarlar, parazitler gibi çok çeşitli antijenler ile karşı karşıyadır. Midenin mukozası tabakası, L. epitelyalis, L. propria ve L. muskularis olmak üzere üç ana bölümden oluşmaktadır. Organizmayı dıştan örten deri doğal deliklerden içeri girerek devam ederken özellik kazanır ve mukozası adı alır (Junquiera ve diğerleri, 1993).

2.2.2.1.1. Lamina Epitelyalis

Yüzey epiteli, mukus salgılayan hücrelerle kaplıdır. Mukus, yüzey epiteli üzerinde bulunan ve foveolar adı verilen küçük çukurlardan üretilir. Foveolar, mide glandlarını lamina propria ile ayırır. Kardiak ve pilorik kısımlarda foveolar, diğer bölgelere göre geniş olabilir ve bazen villöz bir yapıda görülebilmektedir. Yüzey epitelinin hücreleri yüksek kolumnar formdadır, çekirdekleri tabana oturmuş ve üst kısımda sitoplazmaları tamamen münle dolu hücreler olarak gözlemlenir. Hücre çekirdeklerinde düzensiz kromatin ve tek bir belirsiz nükleolus bulunmaktadır. Hematoksilen-eozin (H&E) boyamasında, mukusun görüntüsü uygulanan boya türüne bağlı olarak değişmektedir. Alkolik eozinde mukus şeffaf veya biraz eozinofilikken, sulu eozinde daha konsantre eozinofilik ve çok sayıda küçük, sıkı vakuol içeren bir yapıdadır. Foveolar hücreleri histokimyasal olarak nötral münle üretir, periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif ve Alcian-blue (AB) ile pH 2.5 ve altında negatif reaksiyon göstermektedir (Mills, 2012).

Kardiak ve pilorik mukozada, gastrik mukoza yoğunluğunun yarısını oluşturan foveolar bulunmaktadır. Her iki bölgedeki bezler, mukus salgılayan lamina propria içinde gevşek bir şekilde paketlenmiş hücrelerden oluşur. Parietal hücreler özellikle oksintik mukozanın geçiş bölgesinde bulunabilir. Ancak, esas hücreleri olan zimojenik hücreleri, geçiş bölgeleri ve oksintik mukozanın dışında bulmak zordur. Pilorik bezler sadece nötral mukus salgılayan, kardiak bezler aynı zamanda az miktarda siyalomünle de üretebilmektedir (Mills 2012).

Oksintik mukozada, foveola tabakası mukozal kalınlığın dörtte birini oluşturur. Bezler, kardiak ve pilorik mukozaya göre daha sıkı paketlenmiş ve daha düz bir yapıya sahiptir. Bezleri taban, boyun ve istmus olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır. Tabanda pepsinojen salgılayan zimojenik bezler bulunur. Bu hücreler, çekirdeği olan küp şeklinde ve solgun mavi-gri (bazofilik) sitoplazmasıyla tanımlanan hücrelerdir. İstmusa ait bölümlerdeki bezler, parietal hücrelerden zengindir ve tabanları üçgen şeklinde bazal membran boyunca uzanır. Mukus üreten müköz hücreler, fundus bezlerinin boyun bölümünde de bulunmaktadır. Bu hücreleri H&E boyasıyla ayırt etmek zor olabilir, ancak PAS boyası uygulandığında kolayca ayırt edilebilmektedir. Müköz hücreler, sialomünle gibi AB ile 2.5 pH'da pozitif reaksiyon gösteren asidik ve nötral mükus salgılamaktadır. Müköz hücrelerin, mukozal rejenerasyon ve proliferasyonda rol aldığı ve mide yüzey epitelini yenilediği belirlenmiştir. Mide yüzey

epitelinin insanlarda ortalama 4-8 günde bir yenilendiği tahmin edilmektedir. Zimojenik ve parietal hücrelerin yenilenmesi ise 2-3 yıl gibi daha uzun bir süreçte olur (Mills, 2012).

Endokrin hücreler, mide mukozasında çeşitli hormonlar üreten birçok farklı tip hücre içermektedir. Antrum mukozasındaki endokrin hücrelerin yarısı, gastrin üreten G hücreleridir. Geri kalan endokrin hücrelerin büyük bir kısmı serotonin üreten enterokromaffin (EC) hücreleri ve az miktarda somatostatin üreten D hücreleridir. Oksintik mukozadaki endokrin hücrelerin çoğu, histamin salgılayan enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerdir. Endokrin hücreler tarafından üretilen hormonlar, kana (endokrin) veya çevredeki hücrelere doğrudan (parakrin) etki etmektedir (Mills, 2019).

2.2.2.1.2. Lamina Propria

Yüzeyde, glandulalarda ve foveolalarda bulunan epitelyal hücrelerin tamamı, bazal membrana yerleşmiştir. Mukozadaki lamina propria, özellikle pilorik mukozada daha geniş olan süperfisyel bölgelerde retikülin ağından, az miktarda elastik liflerden ve kolajenden oluşmaktadır. Lamina propria içinde plazma hücreleri, lenfositler, fibroblastlar, histiositler gibi çeşitli hücre tipleri bulunur. Nadiren mast hücreleri ve lökositler de görülebilir. Lamina propria içinde arteriyoller, kapillerler ve nonmiyelinize sinir lifleri de yer almaktadır. Midede, B hücresi kökenli izole lenfositler ve IgA salgılayan plazma hücreleri de bulunur. Intraepitelyal lenfositler, barsaktaki intraepitelyal lenfositlere göre daha az miktarda olabilir. Bu lenfositler ve az miktardaki lamina propria lenfositleri genellikle T hücrelerinden kaynaklanmaktadır (Mills 2012).

2.2.2.1.3. Lamina Muskularis

Lamina propria ile tunica submukoza arasındaki bölgede, dışta uzunlamasına ve içte dairesel olarak ilerleyen düz kas katmanlarından oluşan bir yapı bulunmaktadır (Gartner, 2009). Belirli bölgelerde, bu katmanlara ek olarak üçüncü bir katman da bulunabilir ve bu katman genellikle sirküler bir yapıdır (Ross ve Pawlina, 2014). Mukoza muskularis adı verilen bu yapı, bezlerden salgınının daha etkili olmasını sağlamak amacıyla mukozaya ince kas hücre şeritleri gönderebilir (Kierszenbaum, 2006).

Bu kas hücre uzantılarının kasılması, müköz membrana baskı uygulayarak ve glandların boşalmasını kolaylaştırarak işlev görmektedir (Fawcett ve diğerleri, 1994). Mukoza muskularis, sindirim sistemindeki mekanik işlevleri yönetmede önemli bir rol oynamaktadır. Dış katmanındaki uzunlamasına kaslar, sindirilen besinlerin peristaltik hareketleriyle ilerlemesini sağlarken, iç katmandaki dairesel kaslar, besinlerin karıştırılmasına ve emilimine yardımcı olmaktadır. Üçüncü katmanın varlığı ise belirli bölgelerdeki özel ihtiyaçlara yanıt vererek sindirim sürecini optimize edebilir. Mukoza muskularis, sindirim sisteminin karmaşık işlevselliğinde önemli bir düzenleyici rol oynamaktadır.

2.2.2.2. Tunika Submukoza

Submukoza, muskular propria ile muskular mukoza arasında konumlanan bir tabakadır. Bu katman, genellikle elastik liflerle zenginleştirilmiş gevşek bağ dokusunu içerir. Submukoza, Meissner pleksusu olarak bilinen sinir ağı ile birlikte arterlerin, venlerin ve lenfatik damarların oluşturduğu pleksusları içermektedir (Mills, 2019).

2.2.2.3. Tunika Muskularis (Muskularis Propria)

Midenin temel yapısal bileşenini oluşturan ve esas tabakayı meydana getiren muskular propria, midenin sindirim sürecine aktif bir şekilde katılan bir yapıdır. Bu tabaka, alt kısımda eğimli, ortada sirküler ve en dışta longitudinal düz kas katmanlarına sahiptir. Midenin kas yapısındaki bu düzenleme, besinlerin sindirilmesi ve mide içeriğinin taşınmasında önemli bir rol oynar.

Sirküler kas katmanı ile en dıştaki longitudinal düz kas katmanı arasında, her iki katmanın innervasyonunu ve mide içeriğinin ince barsaklara yönlendirilmesini sağlayan Auerbach (myenterik) pleksusu bulunmaktadır (Yeo, 2019). Bu sinir pleksusu, peristaltik hareketlerin düzenlenmesi ve sindirim sürecinin etkin bir şekilde ilerlemesi için önemlidir.

Muskular propria, mide kaslarının koordineli kasılmasını sağlayarak besinlerin öğütülmesi ve karıştırılması süreçlerine katkıda bulunur. Bu sayede mide, sindirim işlevini yerine getirirken aynı zamanda besinleri ince barsaklara iletmek için gerekli olan kas hareketlerini sağlar. Bu kompleks yapı, mide fonksiyonlarının etkili bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamaktadır.

2.2.2.4. Tunika Seroza

Submukoza, muskularis propria ile muskularis mukoza arasında stratejik bir konumda bulunmaktadır ve mide rugalarının temel yapı taşlarından birini oluşturur. Mukoza yüzeyinin katlanmasıyla oluşan bu çıkıntılar, sindirim sürecinin daha etkin bir şekilde gerçekleşmesine olanak tanır (Mills, 2012).

Bu tabaka, fazla miktarda elastik lif içeren gevşek bağ dokusundan meydana gelir. Bu elastik lifler, mide hareketlerinin esnek ve koordineli bir şekilde gerçekleşmesine yardımcı olur, bu da sindirilen besinlerin optimal şekilde işlenmesini sağlar (Mills, 2012).

Submukoza ayrıca, otonomik sinir ağı, arteryel, venöz ve lenfatik ağları içerir. Otonomik sinir ağı, sindirim sürecini düzenleyerek mide fonksiyonlarını kontrol eder. Arteryel, venöz ve lenfatik ağlar ise mide dokularının beslenmesini ve dolaşımını sağlar, bu da mide duvarının sağlıklı bir şekilde işlev görmesini destekler (Uyar Gazezoğlu, 2017).

2.3. Ülser

Dünya genelinde yaklaşık 8,09 milyon insanı etkileyen gastrointestinal ülserler sindirim sisteminin en yaygın görülen hastalıkları arasında yer almaktadır (Xie ve diğerleri, 2022). Ülser, özefagustan kolona kadar gastrointestinal kanalın herhangi bir bölgesinde, oluşabilen bir yaradır. Ülserler genellikle mide ve duodenumda görülmekle birlikte özefagusun alt ucunda da meydana gelebilir ve bu ülserlere peptik ülser denir (Kumar ve diğerleri, 2011). Gastrik ülser, midede oluşan ve submukozaya kadar uzanan asit kaynaklı doku kaybı olarak tanımlanır (Karaboğa ve diğerleri, 2017). Bu tür ülserler genellikle mide küçük kurvaturu boyunca (%95) yoğunlaşsa da midenin herhangi bir bölgesinde de gelişebilir (Saka ve diğerleri, 2013; Uçar, 2018).

Gastrik ülserli hastalarda abdominal ağrı, ekşime, bulantı, kusma, iştah kaybı gibi hafif, kanama ve hipermotilite gibi ciddi belirtiler görülebilir. Dünya genelinde, bir yıl içinde, gastrik ülser tanısı alan hastaların %0,1'inde ölümle sonuçlanabilecek ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (Sabiü ve diğerleri, 2015).

2.4. Ülser Nedenleri

2.4.1. Yaş

Yaşın ilerlemesi, mide zarının doğal olarak zayıflamasına ve ülser riskinin artmasına neden olabilmektedir. Gastrointestinal ülserler tüm yaş gruplarında görülmekle beraber duodenal ülserler daha genç yaşlarda (20-50), gastrik ülser ise daha çok ileri yaşlarda (55-70) ortaya çıkmaktadır (Kılıçarslan ve diğerleri, 2011).

2.4.2. Genetik Faktörler

Ülser, aile öyküsü olan bireylerde daha sık görülür. Ek olarak gastrik asit üretimini kontrol eden ve kalıtsal olarak aktarılan genlerde meydana gelen değişiklikler, bireyin mide asidi düzeyini etkilemekte ve ülser riskini artırabilmektedir.

2.4.3. Sigara ve Alkol Tüketimi

Sigara içmek, mide mukozasının kan akışını azaltarak koruyucu tabakanın zayıflamasına böylelikle ülser oluşumuna neden olabilmektedir. Ek olarak sigara tüketimi gastrik asit miktarını da artırabilmektedir.

Alkol, mide mukozasını tahriş edebilir ve mukozal hasara neden olabilir. Ek olarak alkol tüketimi, mevcut ülserleri kötüleştirebilir ve iyileşme sürecini zorlaştırabilir.

2.4.4. Stres

Stres hem kişinin biyolojik hem de psikolojik dengesini etkileyen bir tepki durumudur. Stres günlük hayatta çok çeşitli koşullara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Bireyler, stresli durumlara farklı tepkiler verebilmektedir. Stresle başa çıkma biçimleri ve belirtileri de kişiden kişiye değişmektedir. Pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktör olan stresin neden olduğu hastalıklardan birisi gastrik ülserdir. Aşırı stres, gastrik asit üretimini artırarak mukozal koruyucu tabakanın zayıflamasına ve mide duvarının hasarına neden olabilmektedir. Strese bağlı ortaya çıkan mide lezyonlarının önlenmesinde farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Büyükcoşkun ve İşbil, 2002; Karasu, 2001).

Aynı zamanda stres bağışıklık sistemi fonksiyonları etkilemektedir. Bu durum bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olarak *Helicobakter pylori* bakterinin mide duvarına zarar verme olasılığını artırmaktadır. Stres antioksidan enzimlerin eksikliğine neden olarak serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasarı artırabilmektedir.

2.4.5. Ek Hastalıklar

Pankreastan aşırı miktarda asit üreten tümörlerle ilişkili olarak ve nadir olarak görülen Zollinger-Ellison Sendromu, Crohn hastalığı veya sistemik skleroz gibi bazı bağışıklık sistemi hastalıklarında gastrik ülser riski artmaktadır.

2.4.6. *Helicobakter Pylori* (*H. Pylori*) Enfeksiyonu

Helicobacter pylori (*H. pylori*), gastrik dokuda inflamasyona neden olan bir gram-negatif bakteridir (Saka ve diğerleri, 2013). Bu bakterinin enfeksiyonu, mide kanseri, akut gastrit, malt lenfoması ve peptik ülser gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklara yol açabilmektedir (Silvan ve diğerleri, 2021). *H. pylori* varlığı, gastrointestinal ülserlerin en yaygın nedenlerinden biridir ve duodenal ülserli hastaların %90'ında, gastrik ülserli hastaların ise %70'inde bu gram-negatif bakteri tespit edilmiştir (Guzmán-Gómez ve diğerleri, 2023; Yuan ve diğerleri, 2006). *H. pylori*'nin nötrofillerin oksidatif stresini artırarak doku hasarını şiddetlendirdiği bilinmektedir (Narayanan ve diğerleri, 2018; Silvan ve diğerleri, 2021). Bu nedenle, *H. pylori* enfeksiyonu gastrointestinal sistemin sağlığını olumsuz etkileyerek çeşitli patolojilere zemin hazırlayabilir.

2.4.7. Non- Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar (NSAİİ), artrit ve romatizma gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan organik asit yapıdaki ilaçlardır. Anti-enflamatuvar, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkilere sahiptirler (Miura ve diğerleri, 2002; Odabaşoğlu ve diğerleri, 2006). NSAİİ, antipiretik özelliklerini endojen ve egzogen ajanların hipotalamustaki ısı kontrol merkezindeki etkilerini önleyerek göstermektedir. NSAİİ'lar hipotalamustaki ısı merkezinde araşidonik asitten türetilen prostaglandin sentezini engelleyerek vücut sıcaklığını düşürmektedir (Kaya ve diğerleri, 2015).

Yangılı alanlarda meydana gelen, kızarıklık, ödem artışı, lokal ısı artışı, lökosit göçü gibi bazı durumların tromboksan ve prostaglandin kökenli olduğu düşünölmektedir. NSAİİ'lerin bu ajanların sentezini azaltarak yangısal tepkimeleri giderdiği ve bu şekilde etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca, NSAİİ'lerin yangılı bölgelerdeki hücrelerde lizozomal zar bozulmalarını engelleyerek antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir (Kurumbail ve diğerleri, 2001). Bu ilaçların tedavi edici etkileri kadar, yan etkileri de bulunmaktadır, bu durum tedavi sürecinde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (Göktürk, 2017).

2.4.7.1. NSAİİ Kaynaklı Ülser Gelişimi

Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) çeşitli mekanizmalar yoluyla mukozal hasara neden olur. Bu ilaçlar, mide lümeninde iyonize olmadan bulunur. Hücrelere girdikten sonra içerideki nötr pH'ın etkisiyle iyonizasyona uğrar, bu da hücrelerde birikime ve lokal hasara neden olur (Laine ve diğerleri, 2008; Narayanan ve diğerleri, 2018).

Mide hasarına katkıda bulunan diğer bir mekanizma, NSAİİ'ler, prostaglandin sentezinden sorumlu olan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederler. Prostaglandinler sitoprotektif etki göstermektedir (Odabasoğlu ve ark. 2006). Prostaglandin düzeylerindeki azalma mide savunma mekanizmalarını bozarak bikarbonat ve mukus salgısının azalmasına, mukozal kan akışının yavaşlamasına ve mide asidi salınımının artmasına neden olur, böylece ülserler şiddetlenir (Abbas ve Sakr, 2013; Göktürk, 2017).

NSAİİ kaynaklı ülserlerin patogenezi, azalmış mukozal kan akışının önemini ortaya koymaktadır (Yoshida ve diğerleri, 1997). Mukozal kan akışındaki azalma, nötrofillerin mide dokusuna sızmasına yol açar. Bu bölgede toplanan nötrofiller reaktif oksijen türleri (ROT) üreterek doğrudan mukozal hasara neden olur (Abdel Raheem, 2010; Mohammed ve Abulsoud, 2013).

Ek olarak, COX aktivitesinin bloke edilmesi, araşidonik asit metabolizmasının 5-lipoksijenaz yolunda bir artışa neden olur. Bu durum hidroperoksieikosatetraenoik asitten türetilen lökotrienlerin ve oksijen radikallerinin oluşumunu arttırmaktadır (Aci, 2013; Polat, 2009). Reaktif oksijen türlerinin artan üretimi, mide hasarının patogenezinde rol oynayarak DNA, proteinler ve lipitlerdeki oksidatif hasara katkıda bulunur (Chen ve diğerleri, 2016; Talhaoui ve diğerleri, 2018).

Özetle, NSAİİ'lerin mide hasarına neden olmasının altında yatan temel mekanizmalar, prostaglandin sentezinin inhibisyonunu ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu içerir (Polat, 2009; Vane, 1971).

2.4.8. İndometazin

İndometazin, NSAİİ ailesine ait bir ilaç olup beyaz-sarı renkte ve kristalize toz formundadır. Suda çözünmeyip 20 mg/ml alkolde çözünebilen bir asetik asit türevidir. Oral olarak alındığında hızlı bir şekilde emilir ve sonra idrar ve dışkı yoluyla atılır. (Avcıoğlu; 2019, Taşdemir; 2016). Aynı zamanda plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanır. İndometazin özellikle romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit gibi iltihaplı eklem hastalıklarının tedavisinde reçete edilmektedir (Polat, 2009).

İndometazin, siklooksijenaz enziminin iki formu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır. Bu azalma, lökosit infiltrasyonunu artırarak mukozal hasara yol açabilir (Abdel-Raheem, 2010; Odabaşoğlu, 2016). İndometazin aynı zamanda oksidan aktivite göstererek reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır ve buna bağlı olarak lipid peroksidasyonunu tetikleyerek gastrik ülser oluşumuna katkıda bulunabilir (Kwon ve diğerleri, 2019; Miura ve diğerleri, 2002; Muhammed ve Abulsoud, 2013; Yoshikawa ve diğerleri, 1993).

İndometazinin gastrointestinal sistemde ciddi yan etkilere neden olan bulantı, kusma, karın ağrısı, ülser ve kanama gibi etkileri vardır (Abdel-Raheem, 2010). Diğer NSAİİ'lerden daha yüksek ülserojenik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Suleyman ve diğerleri, 2010). Bu nedenle, indometazin, deney hayvanlarında gastrik ülser oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır (Yodoi ve diğerleri, 2016). Bi ve diğerleri (2014) tarafından yapılan çalışmalarda, sıçanlara tek doz oral indometazin verildiğinde, uygulamadan sonra 3 gün içinde mukozal hasar tespit edilmiştir.

İndometazinin ciltte döküntü, kaşıntı gibi alerjik reaksiyonlar, hipertansiyon, akut böbrek hasarı, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk gibi yan etkileri de bulunmaktadır (Küçükler, 2018).

2.4.9. Oksidatif Stres ve Ülser İlişkisi

Oksidatif stresin gastrik ülser oluşumundaki rolü önemli bir araştırma alanıdır. Mide mukozası, serbest radikaller ve oksidatif stresin neden olduğu hücrel hasara karşı savunmasız

kalmaktadır (Abbas ve diğeri, 2013). Oksidatif stres, serbest radikallerin aşırı üretilmesi veya antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu durum, mide mukozasındaki lipid peroksidasyonu, protein hasarı ve DNA hasarı gibi biyolojik moleküllerde bozulmalara neden olmaktadır (Talhaoui ve diğeri, 2018).

Oksidatif stresin mide mukozası üzerindeki etkileri, mukozanın koruyucu tabakasının zayıflamasına, mide asidinin ve pepsinin mukozaya zarar vermesine ve inflamasyonun artmasına yol açmaktadır. Bu durum, mide mukozasının zayıflamasına ve ülser oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir (Verma ve Kumar, 2016; Yavaş, 2020).

Ayrıca, oksidatif stresin mide mukozası üzerindeki etkisi, *H. pylori* gibi gastrik ülserlerin ana nedenlerinden biri olan patojenik mikroorganizmaların enfeksiyon riskini artırmaktadır. Bu bakteri, mide mukozasında inflamasyon ve hasara neden olabilir ve oksidatif stresin etkilerini artırabilmektedir (Narayanan ve diğeri, 2018; Silvan ve diğeri, 2021).

Sonuç olarak, oksidatif stresin, mide mukozasında hasara ve inflamasyona yol açarak gastrik ülser oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Otero ve diğeri, 2021). Bu nedenle, antioksidan savunma mekanizmalarının desteklenmesi ve serbest radikal hasarının azaltılması, gastrik ülserlerin önlenmesi ve tedavisinde önemli bir strateji olmaktadır.

2.5. Mide Savunma Mekanizmaları

Mide savunma mekanizmaları preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal olmak üzere üç ana başlıkta incelenmektedir.

Preepitelyal Mekanizma: Mukus, mideyi sararak mide asidinin ve mide içeriğinin mukozaya zarar vermesini engellemektedir. Epitelyum hücrelerden salgılanan bikarbonat mide içeriğindeki asidi nötralize ederek mukozanın korunmasına yardımcı olur. *H. pylori* ve NSAİİ kullanımı mukus ve bikarbonat salgısını azaltmakta ve böylelikle mukozal hasara neden olarak ülser oluşum riskini artırmaktadır. Bununla birlikte stres, iritan maddeler, düzensiz beslenme, gastrik asit artışı mide salgılarının azalmasına neden olan diğer faktörlerdir (Bozkurt, 2015; Uçar, 2018).

Epitelyal Mekanizma: Epitelyal hücreler, prostaglandin adı verilen sitoprotektif etkili bileşenler üretmektedir (Odabasoğlu ve diğeri, 2006). Prostaglandinler, mukozanın kan akışını artırır, mukus üretimini teşvik eder ve mukozanın savunma mekanizmalarını destekler (Abbas ve Sakr, 2013). Aynı zamanda negatif elektrik potansiyelini artırarak, hücre içindeki H⁺

iyonlarının hücre içine geri difüzyonunu azaltabilmektedir (Kılıçarslan ve diğerleri, 2011). Bu durum, mukozanın içindeki asidik ortamın korunmasına ve mide içeriğinin mukozaya zarar verme olasılığının azaltılmasına katkıda bulunabilmektedir.

Bununla birlikte epitelyal hücreler arasında desmozom olarak isimlendirilen güçlü bağlar bulunmaktadır. Bu yapılar, hücrelerin birbirine sıkıca bağlı kalmasını sağlayarak mide içeriğinin mukozaya sızmasını önlemektedir.

Epitel hücreler antioksidan etkilere sahiptirler. Bu hücreler antioksidan enzimler ve diğer moleküller aracılığıyla oksidatif stresin azalmasını sağlayarak hücreleri korumaktadır (Kılıçarslan ve diğerleri, 2011; Uçar, 2018)

Postepitelyal Mekanizma: Mukozanın altındaki kan damarları, mukozayı besleyerek sağlıklı bir mukozanın sürdürülmesine yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda epitel altındaki zararlı maddelerin vücuttan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır (Kılıçarslan ve diğerleri, 2011).

Mukozal kan akımındaki azalma dokuların normal fonksiyonlarını sürdürme yeteneğini etkileyerek kronikleşme sürecine katkıda bulunmaktadır (Uçar, 2018).

2.5.1. Onarıcı Mekanizmalar

Mukozal yara iyileşmesi, epitel hücrelerinin çoğalması, göç etmesi ve yaralı bölgeyi kapatması ile karakterize bir durumdur.

Epitel hücre göçü: Epitel hücre hasarı olan durumlarda gerçekleşmektedir. Bu göç, sağlıklı hücrenin doku yüzeyinden diğerine, yaralı bir bölgeye veya bir gelişim sürecindeki bir bölgeye doğru hareket etmesini sağlamaktadır. Sağlıklı epitel hücreler çevreleriyle sağlam bir bağ oluşturarak dokuların gelişimini, onarımını ve homeostazını sürdürmektedir (Kılıçarslan ve diğerleri 2011).

Hücre replikasyonu: hücre göçünü takiben gelen sağlıklı epitel hücreler 2-4 günlük süreçte yenilenmektedir (Uçar, 2018).

Yara iyileşmesi: hücre yenilenmesi ve epitel hücre göçünün gerçekleşebilmesi için sağlıklı bazal membrana ihtiyaç duyulmaktadır. Koruyucu mekanizmalarda hücre yıkımı gerçekleştiği zaman bazal membranda da hasar görülmektedir. Mukozal yara iyileşmesi granülasyon doku oluşumu, reepitelizasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast aktivite ve kolojen üretimi, remodelleme, hücresel göç ve proliferasyon temel aşamalarını

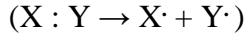
içermektedir. Bu aşamaların bozulmasında mukozal doku hasarı kronik ülsera dönüşmektedir (Kılıçarslan ve diğeri, 2011; Uçar, 2018)

2.6. Serbest Radikaller

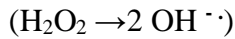
Serbest radikaller, en dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektronu bulunması nedeniyle oldukça reaktif ve kararsız hale gelmiş atom ve moleküller olarak tanımlanmaktadır (Kosif, 2022).

Elektron kaybı sonucunda oluşan serbest radikaller, bu eksik elektronları yerine koymak için çevrelerindeki diğeri moleküllerden elektron çekme eğilimindedir. Bu durum, serbest radikallerin çevrelerindeki moleküllerle reaksiyona girerek hücre hasarına neden olmalarına yol açabilir (Aci, 2013) Serbest radikaller üç yolla oluşmaktadır:

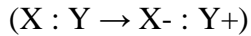
1. Hemolitik bağ ayrılması; bir molekül içindeki bağın iki elektronun da bir atom üzerinde yoğunlaştığı ve bu bağın ayrılması sonucu serbest radikallerin oluştuğu bir süreçtir (Aci, 2013; Uçar, 2018).



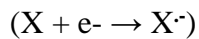
Bu olayın en iyi örneği olarak hidrojen peroksidin (H_2O_2) hemolitik bağ ayrılması sonucunda iki hidroksil radikali ($\cdot OH$) oluşturması verilebilir.



2. Heterolitik bölünme; bir molekülün iki farklı radikale ayrılması durumudur. Bu süreç sırasında, bir atom tüm bağı kendine alırken diğeri atom bir elektron kaybeder. Bu durumda, oluşan iki radikal arasında bir elektron transferi gerçekleşir (Aci, 2013; Uçar, 2018).



3. Bir moleküle bir elektron eklenmesi ile serbest radikaller oluşmaktadır (Aci, 2013; Uçar, 2018).



Biyolojik sistemde en önemli serbest radikal kaynakları oksijen türevli olup, reaktif oksijen türleri (ROT) olarak isimlendirilmektedir. ROT'lar, bir veya daha fazla serbest radikal içerebilir ve hücrel bileşenlere zarar verebilirler. Serbest oksijen radikalının oluşumunda oksijen atomu, geçiş metal iyonları, hidroksil (OH·), hidrojen peroksit (H₂O₂) ve süperoksit (O₂⁻) radikalleri rol oynamaktadır.

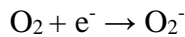
Aerobik (oksijenli) solunum yapan canlılar aldıkları besin maddelerini oksitler ve bu oksidasyon reaksiyonlarından enerji elde eder. Aerobik solunumun elektron taşıma zinciri ve oksidatif fosforilasyon aşamasında, oksijen, son elektron alıcısı olarak görev yapar. Bu süreç sırasında bazı elektronlar oksijenle etkileşime girerek reaktif oksijen türlerini (ROT) oluşmaktadır.

2.6.1. Serbest Oksijen Radikalleri

2.6.1.1. Redüksiyon ürünleri:

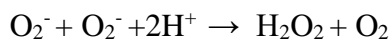
2.6.1.1.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Bir oksijen molekülünden tek bir elektron kaybı ile oluşan, organizmada en çok üretilen serbest radikaldir. Süperoksit radikali, hücrel solunum sırasında elektron taşıma zinciri ve oksidatif fosforilasyon süreçlerinde ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte immün sistem hücreleri, özellikle eozinofiller, makrofajlar, monositler ve nötrofiller, patojenleri ve zararlı maddeleri yok etmek için süperoksit radikali üretebilmektedir (Ziyanok, 2014).



Hücre içindeki süperoksit radikali, enzimatik ve antioksidan savunma mekanizmaları tarafından nötralize edilir. Süperoksit dismutaz (SOD) gibi enzimler, süperoksit radikalini daha az reaktif olan hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijene dönüştürür (Bozkurt, 2015; Polat, 2009).

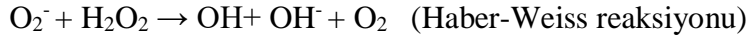
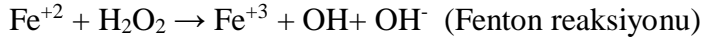
SOD



2.6.1.1.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit (H₂O₂) bir serbest radikal değildir, ancak birçok biyolojik ve kimyasal süreçte serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunabilir. Hidrojen peroksit, çözündüğü ortamda oksijen ve su gibi daha stabil ürünlere ayrılabilen bir oksitleyici ajandır (Polat, 2009).

Hidrojen peroksitin serbest radikallerle ilişkilendirilmesinin bir nedeni, onun çeşitli reaksiyonlarda serbest radikallerin oluşumuna yol açabilmesidir. Özellikle metal katalizörlü Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları gibi mekanizmalar, hidrojen peroksit ile metal iyonlarının etkileşimini içerir ve bu reaksiyonlar serbest radikal oluşumunu teşvik edebilir. Bu reaksiyonlarda hidrojen peroksit, hidroksil radikali (OH[·]) gibi serbest radikallerin oluşumuna katkıda bulunabilir (Aci, 2013; Bozkurt, 2015).

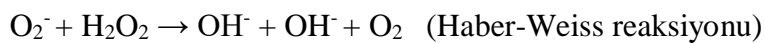
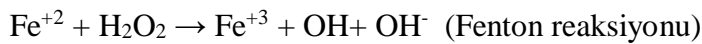


Hidrojen peroksitin bu tür reaksiyonlara katılımı, hücrelerde oksidatif stresin bir nedeni olabilir ve bu, hücresel hasara ve çeşitli sağlık sorunlarına katkıda bulunabilir. Hidrojen peroksit, hücre zarlarında bulunan lipidleri okside ederek hücresel zarların zarar görmesine yol açabilmektedir.

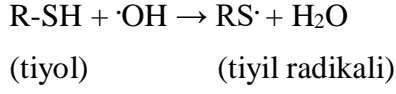
2.6.1.1.3. Hidroksil Radikali (OH[·])

Hidroksil radikali (OH[·]) oldukça reaktif bir serbest radikal olup hücrelerde oksidatif stresin bir nedeni olarak bilinmektedir. Yarı ömrü çok kısa olan hidroksil radikali, biyolojik moleküllerle hızla reaksiyona girebilmektedir (Bozkurt, 2015)

Hidrojen peroksitin metal iyonları (örneğin, demir (Fe) veya bakır (Cu)) ile etkileşimine bağlı olarak hidroksil radikali oluşumu, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları olarak adlandırılan mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bununla birlikte suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda da oluşmaktadır (Ziyanok, 2014).



Hidroksil radikaller bir molekülden hidrojen (H⁺) atomu kopararak o biyolojik molekülün radikale dönüşmesine neden olmaktadır (Aci, 2013).



Hidroksil radikalleri, tiyol gruplarını okside ederek disülfit bağları oluşturabilir. Bu oksidatif değişiklikler, proteinlerin yapısal bütünlüğünü etkileyebilir ve işlevsel değişikliklere neden olabilir. Hidroksil radikali, hücre zarlarında bulunan lipidlere saldırarak lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Bu durum, hücre zarının yapısını ve fonksiyonunu etkileyebilmektedir (Gözcü, 2014; Ziyanok, 2014).

Hücreler, antioksidan enzimler ve diğer savunma mekanizmaları aracılığıyla hidroksil radikali ve diğer serbest radikallerin zararlı etkilerini sınırlamaktadır. Bu savunma mekanizmaları, hücre içinde serbest radikallerin dengeli bir şekilde kontrol edilmesine yardımcı olmaktadır.

2.6.1.2. Ekstisasyon ürünü:

2.6.1.2.1. Singlet Oksijeni O- (1O₂):

Singlet oksijen, oksijen molekülünün uyarılması sonucu oluşan bir oksijen türüdür. Singlet oksijen, bu iki elektronun aynı enerji seviyesinde olmadığı bir durumu temsil etmektedir. Bu yüzden serbest radikal özelliği taşımayan reaktif oksijen molekülü olarak tanımlanmaktadır (Gözcü, 2014).

Serbest radikal türleri, oksidatif stresin neden olduğu biyolojik hasarın anahtar oyuncularındır. Vücut, antioksidanlar gibi savunma mekanizmaları kullanarak serbest radikallerle savaşır. Antioksidanlar, serbest radikallerle reaksiyona girerek onları etkisiz hale getirebilir ve hücreleri koruyabilir. Serbest radikallerin aşırı üretimi ve antioksidan savunma mekanizmalarının zayıflaması durumunda oksidatif stres meydana gelmektedir.

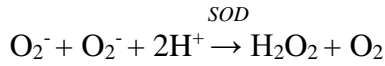
Antioksidan savunma sistemleri, vücudun serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresle mücadele etmek için geliştirdiği doğal koruma mekanizmalarını ifade etmektedir. Bu sistemler, hücresel bileşenlerin oksidatif hasara karşı korunmasına yardımcı olmakta ve hücre sağlığını sürdürmeye yönelik önemli bir rol oynamaktadır.

2.6.2. Enzim Yapısında Olan Antioksidanlar

Enzimatik antioksidanlar, hücrelerde serbest radikallerle mücadele etmek ve oksidatif stresi azaltmak için görev yapan enzimlerdir. Antioksidan enzim yapıları, serbest radikalleri nötralize ederek veya zararlı reaktif oksijen türlerini etkisiz hale getirerek hücrelerin ve dokuların oksidatif hasara uğramasını önlemektedir.

2.6.2.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), serbest radikalleri karşılayan ilk antioksidan enzimdir. SOD, hücrelerde bulunan süperoksit radikalini daha az reaktif olan hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijene dönüştürmektedir. Ardından, katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleri, hidrojen peroksiti daha zararsız olan su ve oksijene dönüştürerek nötralize etmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016).



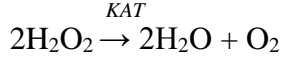
SOD enzimi neredeyse tüm canlılarda bulunmakta olup yaş aldıkça konsantrasyonu artmaktadır. Memelilerde üç farklı SOD isoformu bulunmaktadır. Bunlar hücre dışında, özellikle hücre zarlarında ve doku sıvılarında bulunan ekstrasellüler SOD (EC-SOD), mitokondride bulunan mangan metalini içeren Mn-SOD, sitoplazmada bulunan, bakır (Cu) ve çinko (Zn) içeren Cu/Zn-SOD izomerlerdir. SOD'ın Fe ihtiva eden Fe-SOD formu ise bakterilerde ve bazı bitkilerde bulunmaktadır (Bozkurt, 2015).

SOD, hücrelerin antioksidan savunma sistemlerinin önemli bir bileşenidir ve oksidatif stresle mücadelede kritik bir rol oynamaktadır. SOD gibi enzimatik antioksidanlar, glutatyon ve vitamin C gibi non-enzimatik antioksidanlar ile birlikte çalışarak serbest radikal hasarını sınırlamaktadır (Polat, 2009).

2.6.2.2. Katalaz (KAT)

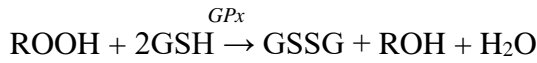
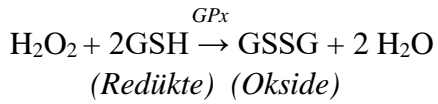
Katalaz, genellikle hücre içinde peroksizom adı verilen özel organellerde bulunmakta olup yapısında 4 tane hem grubu bulunan homoproteindir. Katalaz enziminin sahip olduğu hem

grubu kofaktör olarak işlev görüp hidrojen peroksiti (H₂O₂) su ve oksijene dönüştürerek nötralize etmektedir. (Küçükler, 2018).

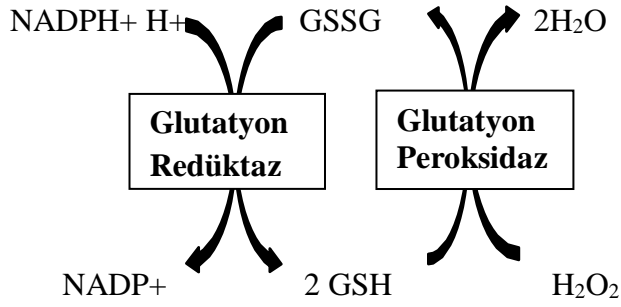


2.6.2.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon Peroksidaz (GPx), dört adet selenyum atomu içeren tetramerik yapıda bir enzim olup, sitozolde bulunmaktadır. GPx hücre zarlarında bulunan lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimlerden biridir (Polat, 2009). GPx, hidrojen peroksiti (H₂O₂) ve organik hidroperoksitleri (ROOH) tripeptik bir molekül olan glutasyon (GSH) ile çalışarak nötralize etmektedir (Karabulut ve Gülay, 2016).

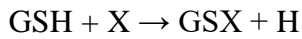
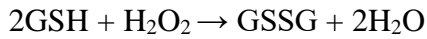


GSH iki reaksiyonda da H verici olarak kullanılmaktadır (Ziyanok, 2014). Reaksiyon sırasında glutasyon içindeki disülfit bağları okside olmakta ve okside glutasyon (GSSG) oluşmaktadır. Glutasyon redüktaz (GR) enzimi NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) gibi redükte edici koenzimlerin katılımıyla okside olan glutasyonu indirgenmiş glutasyon formuna dönüşmektedir (Ferrier, 2019). Aşağıda gösterilen reaksiyon Ferrier (2019)'dan alınmıştır.



2.6.2.4. Glutasyon S-Transferaz (GST)

Glutasyon S-transferaz, glutasyon molekülünü kullanarak detoksifikasyon süreçlerinde görev almaktadır. GST, H₂O₂ gibi peroksit türlerini glutasyon ile bağlayarak suda çözünebilen, daha az zararlı ve hücre tarafından daha kolay uzaklaştırılabilir bir hale getirmektedir. GST sadece peroksitlerin değil çeşitli toksinlerin, ilaçların ve metabolik atıkların inaktivite edilmesini sağlamaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016; Polat, 2009).



Glutasyon (GSH), hücre içinde bulunan tripeptid yapıda bir antioksidan moleküldür. Tripeptid, üç amino asit olan glutamik asit, sistein ve glisin moleküllerinin bir araya gelmesiyle oluşur (Karabulut ve Gülay, 2016). GSH, birçok enzim reaksiyonunda koenzim olarak görev alır ve mitokondriler arasında taşıma işlemlerinde yer alabilmektedir. Sülfidril gruplarını içeren glutasyon, diğer moleküllerdeki sülfidril gruplarını koruyarak denge unsuru oluşturmaktadır (Polat, 2009).

2.6.3. Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

Enzim yapısında olmayan antioksidanlar, biyolojik sistemlerde serbest radikalleri nötralize etmek ve oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasarı önlemek için kullanılan doğal veya sentetik bileşiklerdir. Bu antioksidanlar, genellikle vitaminler, mineraller, fenolik

bileşikler, karotenoidler ve flavonoidler gibi kimyasal yapıya sahip doğal bileşiklerden oluşur. Enzimik aktivite sergilemeyen bu bileşikler, reaktif oksijen türleri veya serbest radikallerle etkileşerek stabilizasyon sağlarlar ve hücrel zarara karşı koruyucu bir etki gösterirler (Karabulut ve Gülay, 2016).

2.8. Zeytin Yaprağı

Zeytin ağacı (*Olea Europaea L.*), Oleaceae familyasına ait olan ve her zaman yeşil kalan yapraklarıyla tanınan bodur bir ağaç türüdür (Yarım, 2016). Tipik olarak bükülmüş ve kıvrılmış bir gövdesi, ince ve sık dalları ile karakterize edilir. Yaprakları dar, uzun ve üst yüzü soluk yeşil, alt yüzü ise beyazımsı gümüş renkte olan zeytin ağacı, estetik bir görünüme sahiptir. Meyvesi, 1-2,5 cm uzunluğunda, oval ve etli bir yapıya sahiptir; olgunlaştıkça yeşil renginden siyah renge dönüşür (Ağgöl, 2017; Alesci ve diğerleri, 2022).

Zeytin ağacı, Akdeniz iklimine özgü bölgelerde yoğun olarak yetişir ve dünyanın bilinen en eski kültür ağaçlarından biridir (Lim, 2012; Unissave diğerleri, 2022). Bu ağaç, tarih boyunca insanlar için besin, yağ ve diğer birçok kullanım alanı nedeniyle önemli olmuştur. Zeytin ağacının eşsiz görünümü, kültürel ve ekonomik açıdan birçok toplum için sembolik bir değere sahiptir.

Zeytin ağacının zarif yapısı ve meyvesinin sağlık üzerindeki olumlu etkileri, aynı zamanda gıda endüstrisinde ve kozmetik ürünlerde de yaygın olarak kullanılmasını sağlamıştır. Zeytin ağacı ve yaprakları, özellikle sağlıklı bir yaşam tarzını destekleyen antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleriyle bilinir (Unissa ve diğerleri, 2022).

Resim (1)'de zeytin ağacı, resim (2)'de ise zeytin yaprağı gösterilmektedir (Syed ve diğerleri, 2022). Bu görseller, zeytin ağacının estetik ve tanıdık görüntüsünü vurgularken, aynı zamanda bu ağacın kültürel ve doğal değerini yansıtmaktadır.



Resim 1. Zeytin ağacı (Syed ve diğerleri, 2022)



Resim 2 Zeytin yaprağı (Syed ve diğerleri, 2022)

Zeytin ağaçlarının genellikle 300-400 yıl yaşadığı bilinirken, bazı türlerinin 2000 yıl gibi uzun ömürlü olabildiği gerçeği, *Olea Europaea L.*'nin neden "Ölümsüz Ağaç" olarak anıldığını açıklamaktadır (Akçiçek, 2011; Gürbüz, 2018).

Zeytin ağacı, özgünlüğünü Akdeniz bölgesine ve küçük Asya'nın belirli bölgelerine borçlu olup, aynı zamanda Arap Yarımadası, Afrika, Güneydoğu Avrupa, Hindistan ve İran'ın kuzey bölgelerine de yayılmıştır (Ben Salem ve diğerleri, 2014; Talhaoui ve diğerleri, 2018). Ayrıca, Peru, Amerika Birleşik Devletleri (Kaliforniya), Şili ve Güney Avustralya gibi uzak coğrafyalarda da yetiştirildiği rapor edilmiştir (Durlu-Özkaya ve Özkaya, 2011).

Dünya genelindeki zeytin ağaçlarının %98'i, İspanya, İtalya, Yunanistan, Tunus, Türkiye, Portekiz, Fas ve Cezayir gibi Akdeniz ülkelerinde bulunmaktadır (Hashmi ve diğerleri, 2015; Karaboğa Arslan ve diğerleri, 2017). Türkiye'de ise 2022 itibariyle 194 milyon zeytin ağacı

bulunduğu bildirilmiştir (TUİK, 2022). Zeytin ağacı yetiştiriciliği T¼rkiye'de en yoğun olarak Ege B¼lgesi'nde yapılmakta olup, bunu sırasıyla Marmara, Akdeniz, G¼neydođu ve Karadeniz B¼lgeleri izlemektedir (G¼rb¼z, 2018; Menduh, 2015). T¼rkiye, zeytin ağaçlarıyla zengin bir biyoçeşitliliğe ev sahipliği yapmaktadır, aynı zamanda zeytinyağı üretiminde önemli bir yeri vardır.

Zeytin ağaçları hem sofralık zeytin için hem de zeytinyağı üretimi için ticari olarak yetiştirilmektedir (Mumcu, 2023). Zeytin ağaçlarından elde edilen atık ve kalıntılara ise "zeytin yan ürünleri" denir, bu kapsamda en öne çıkanlar zeytin yapraklarıdır (Talhaoui ve diğerleri, 2015). Zeytin yaprakları, ağaçların budanması ve meyvenin temizlenip hasat edilmesi sırasında elde edilen bir karışımdır ve zeytin ağırlılığının %10'unu oluşturur. Her bir ağaç budaması sırasında yaklaşık 25 kg zeytin yaprağı üretilmektedir (Talhaoui ve diğerleri, 2015).

Zeytin ağacı binlerce yıldır kültürel ve dini sembolizmi ile insan hayatında önemli bir yer tutmaktadır. Yahudilik'te bilgi, adalet, zenginlik ve güzellik simgesi olarak kabul edilirken; Hristiyanlık ve İşlam'da kutsal bir bitki olarak değer gör¼r. Zeytin yapraklarından yapılan çelenkler, Yunanistan'daki Olimpiyat oyunlarında galip gelenlere öd¼l olarak sunulmuştur. Zeytin ağacı, Akdeniz medeniyetleri ile birlikte gelişip günümüze kadar barışın simgesi olarak varlığını sürdürmektedir (Bianco ve Ramunno, 2006; Özçimen ve diğerleri, 2010; Talhaoui ve diğerleri, 2018).

Zeytin ağacından elde edilen ürünler, yüzyıllardır halk tıbbında çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır ve kullanılmaya devam etmektedir (Syed ve diğerleri, 2022). Zeytin ve zeytinyağı, halk tıbbında analjezik, müşhil ve antiseptik olarak karın ağrısı ve romatizma için kullanılmaktadır (Bonvino ve diğerleri, 2018). Zeytin ve zeytinyağı, kardiyovask¼ler hastalık riskini azaltıcı, bazı kanser türlerini engelleyici, hipolipidemik, antidiyabetik ve antimikrobiyal özelliklere sahip polifenoller içermektedir (Barbaro ve diğerleri, 2014; Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), zeytinyağı polifenollerinin kan lipitlerinin oksidatif hasara karşı korunma sağladığı yönündeki iddiasını onaylamış ve minimum 5 mg/g¼n tüketimi önermektedir (EFSA, 2011).

Zeytin yaprağı ise antik Mısır'dan bu yana tıbbi olarak kullanılmaktadır (Özçimen ve diğerleri, 2010). Eski dönemlere ait kitabelerde zeytin ağacının "*Meyvesi etiniz, yaprağı ilacınızdır*" şeklinde anıldığı bilinmektedir (Alternative Medicine Review, 2009). Zeytin yaprağının antidiyabetik, antibakteriyel ve antihipertansif etkileri olduğu bildirilmiş, özellikle Akdeniz halkı tarafından çeşitli sağlık sorunlarında kullanıldığı kaydedilmiştir (Hashmi ve

diğerleri, 2015; Şahin ve Bilgin, 2017). Zeytin yaprağı, dünya çapında bitkisel çay, ekstrakt, kurutulmuş yaprak ve toz formunda yaygın bir şekilde kullanılan botanik ilaçlardan biridir (Syed ve diğerleri, 2022; Talhaoui ve diğerleri, 2015).

Zeytin meyvesi, zeytinyağı ve zeytin yaprağının terapötik özelliklerinin arkasındaki anahtar oyuncular, bu organlarda bulunan polifenollerdir (El ve Karakaya, 2009; Talhaoui ve diğerleri, 2018). Zeytin ağacı, diğer birçok bitki gibi çevresel değişikliklere, patojenlere ve böcek saldırılarına karşı savunma mekanizmalarını devreye sokmak üzere fenolik bileşikler üretir (Hadad ve diğerleri, 2020). Bu fenolik bileşikler, kuvvetli antioksidan ve antimikrobiyal aktivite sergilerler (Rahmanian ve diğerleri, 2015). Fenolik maddeler arasında, zeytin meyvesinin acılığında sorumlu olan oleuropein önemli bir rol oynar (Menduh, 2015). Oleuropein, zeytin ağacının tüm bölgelerinde bulunmasına rağmen, yapraklarda diğer kısımlara göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca, zeytin yaprakları, fenolik bakımından zeytin meyvesi ve yağından daha zengin bir içeriğe sahiptir (Ben Salem ve diğerleri, 2014). Bu durum, zeytin yapraklarını en güçlü doğal antioksidanlardan biri haline getirir (Dekansi ve diğerleri, 2009b).

Olea Europaea yapraklarından izole edilen çeşitli kimyasal bileşikler arasında fenolik bileşikler, sekoiridoitler, triterpenoitler, flavanoitler, lignanlar ve diğer çeşitli bileşikler yer almaktadır. Bu bileşikler arasında oleuropein, ligstrosit, verbakozit, dimetiloleuropein, oleosit gibi sekoiridoitler; vanilik, kafeik, p-hidroksi benzoik, ferulik, kumarik asit gibi fenolik asitler; rutin, diosmetin, apigenin-7-O-rutinoside, luteolin-7,4'-O-diglukozit, luteolin-7-O-glukozit gibi flavonoidler; β -amirin, β -sitosterol, oleanolik asit, eritrodiol, urs-2 β ,3 β -dihidroksi-12-en-28-oik asit, betulinik asit, uvaol, ursolik asit ve maslinik asit gibi triterpenoidler; pinoresinol gibi lignanlar ve diğer özel bileşikler bulunmaktadır (Alesci ve diğerleri, 2021; Hashmi ve diğerleri, 2015; Musa ve diğerleri, 2021; Soldo ve diğerleri, 2024). Yapılan çalışmalarda, zeytin ağacı yapraklarında bulunan en baskın bileşiğin oleuropein olduğu, onu sırasıyla hidroksitirozol, apigenin-7-glukozid, luteolin-7-glukozid ve verbaskozid'in takip ettiği gözlemlenmiştir (El ve Karakaya, 2009). Fenolik bileşikler, zeytinin türü, yetiştiği coğrafya, ağaç yaşı, tarımsal uygulamalar ve iklim değişikliğine bağlı olarak çeşitlilik gösterir (Ağgöl, 2017). Zeytin yapraklarının en baskın fenolik bileşiği, oleuropeindir ve bunu hidroksitirozol, luteolin ve apijenin flavon-7-glikozitleri ile verbaskozit takip etmektedir. Oleuropein, zeytin yapraklarındaki temel fenolik bileşen iken, hidroksitirozol ise oleuropeinin temel parçalanma ürünüdür. Zeytinin olgunlaşma süreci ve zeytinin işlenmesi sonucunda, oleuropein miktarında azalma ve hidroksitirozol miktarında artış meydana gelmektedir (Özcan ve Matthäus, 2017).

Bu durum, zeytinin farklı aşamalarındaki kimyasal bileşen değişimini anlamamıza ve zeytin yapraklarının sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini değerlendirmemize katkı sağlar. Zeytin yaprağının içindeki fenolik bileşiklerin miktarı Tablo 2’de gösterilmiştir (Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000).

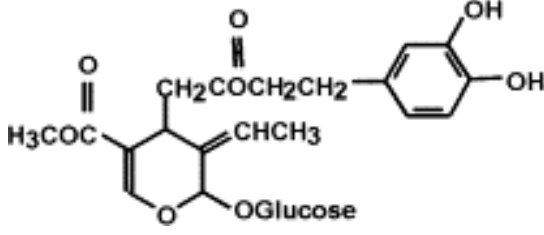
Tablo 1. Zeytin yaprağında bulunan fenolik bileşiklerin miktarları (Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000).

Fenolik Madde	Kuru Ağırlık	Fenolik Madde	Kuru Ağırlık
Oleuropein	25.54	Diosmetin-7-glikozit	0.54
Hidroksitirozol	1.46	Kafeik asit	0.34
Luteolin-7-glikozit	1.38	Luteolin	0.21
Apigenin-7-glikozit	1.37	Rutin	0.05
Verbaskozit	1.11	Diosmetin	0.05
Tirosol	0.71	Vanilin	0.05
Vanilik asit	0.63	Kateşin	0.04

Bu fenolik bileşikler sağlık üzerine olan faydaları açısından çok sayıda araştırmaya konu olmuştur (El ve Karakaya, 2009). Zeytin yaprağı bileşimindeki oleuropein ve fenolik bileşiklerden dolayı antioksidan, antihipertansif, antiaterojenik, hipoglisemik, hipokolesterolemik, kardiyoprotektif, anti-inflamatuar, antiviral-antimikrobiyal ve nöro protektif etkiler gösterdiği birçok çalışmada kanıtlanmıştır (Barbaro ve diğerleri, 2014; Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000).

2.8.1. Oleuropein

Oleuropein, zeytin yaprağının aktif bir bileşeni olan bir sekoiridoit grubu glikozittir (Dekansi ve diğerleri, 2009b). Oleuropein’in kimyasal yapısı, ilk kez 1908 yılında zeytin meyvesinden Bourquelot ve Vintilesco tarafından izole edilmiş olup, daha detaylı bir şekilde 1960 yılında Panizzi ve diğerleri tarafından tanımlanabilmiştir (Panizzi ve diğerleri, 1960). Oleuropein’in kimyasal yapısı ayrıntılı olarak Şekil 1’de gösterilmiştir (Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000).



Şekil 2. Olerupoein molekülünün kimyasal yapısı (Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000).

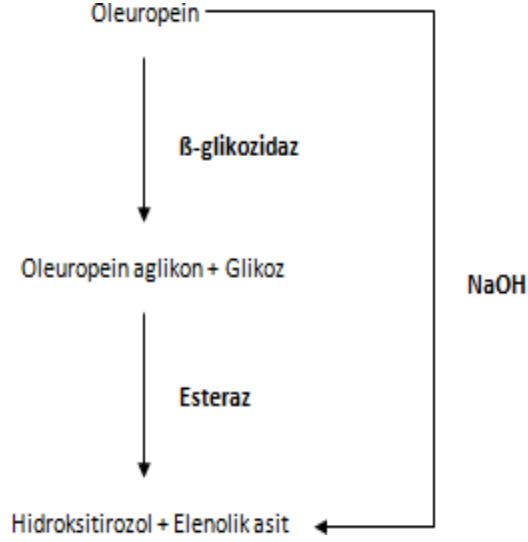
Oleuropein, zeytin meyvesinin acı tadından sorumlu bir bileşen olup, meyvenin ham aşamasında daha yüksek konsantrasyonda bulunmakla birlikte olgunlaştıkça miktarı azalmaktadır. Zeytin ağacının tüm bölgelerinde bulunan oleuropein, özellikle yapraklarda diğer kısımlara göre daha yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Zeytinyağındaki oleuropein içeriği genellikle %0.005 ile 2 arasında değişiklik gösterirken, yapraklarda bu oran %1 ila 14 arasında (kuru ağırlıkta 60-90 mg) değişmektedir (Beauchamp ve diğerleri, 2005; Durlu-Özkaya ve Özkaya, 2011; Yıldız ve Uylaşer, 2011).

Oleuropein, çeşitli sağlık yararlarına sahip olmasıyla dikkat çekmektedir. Bu bileşik, önemli antimikrobiyal özelliklere sahiptir (Sanchez ve diğerleri, 2007). Ayrıca, güçlü antioksidan etkisi ile bilinir, hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyabilir (Dua ve diğerleri, 2015). Oleuropein'in antidiyabetik özellikleri de vurgulanmıştır (Qadir ve diğerleri, 2016), aynı zamanda antikanser potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir (Goulas ve diğerleri, 2009).

Antiinflamatuvar etkileriyle bilinen oleuropein, aynı zamanda hipokolesterolemik etkilere de sahiptir, yani kolesterol seviyelerini düşürebilir (Hadrich ve diğerleri, 2016). Kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu bir rol oynayabilen bu bileşik, kalp sağlığını destekleyebilir (Bulotta ve diğerleri, 2014). Ayrıca, obeziteyi önleme konusundaki potansiyeli ile de dikkat çeker (Vogel ve diğerleri, 2014). Oleuropein'in bu çok yönlü sağlık yararları, zeytin ve zeytin yaprakları gibi doğal kaynaklardan elde edilen bu bileşiğin biyolojik etkilerini anlama ve değerlendirme açısından önemlidir.

Oleuropein'in moleküler formülü $C_{25}H_{32}O_{13}$, molekül ağırlığı ise 540.51 g/mol'dür. Bu bileşik, elenolik asit ve hidrokstitirozolün heterozidik esteridir (Kosif, 2022). Oleuropein, β -glukozidaz enzimi etkisiyle oleuropein aglikon ve glikoza ayrıştır, daha sonra esteraz enzimi tarafından hidrokstitirozol ve elenolik aside metabolize olur (Marsillo ve Lanza, 1998).

Oleuropein'in β -glikozidaz enzimi ile hidrolizi Şekil 2'de gösterilmiştir (Yıldız ve Uylaşer, 2011).



Şekil 3. Oleuropeinin β -glikozidaz enzimi ile hidrolizi (Yıldız ve Uylaşer, 2011).

Zeytin yaprağının terapötik özelliklerinin çoğu, genellikle oleuropeine atfedilse de molekülün hidroliz ürünlerinin de farmakolojik özellikler sergilediği bildirilmiştir (Alternative Medicine Review, 2009; Şahin ve Bilgin, 2017).

2.8.1.1. Zeytin Yapracağının Antioksidan Etkisi

Zeytin yaprağının ana bileşeni olan oleuropein ve diğer fenoliklerin antioksidan etkisi bir dizi çalışma ile doğrulanmıştır (Al-Azzawei ve Alhamdani, 2006; Alirezai ve diğerleri, 2014; Dekansi ve diğerleri, 2009b; Visioli ve diğerleri, 1998). Özellikle zeytin yaprağı ekstraktındaki oleuropein ve hidroksitirozolün, C ve E vitaminlerinden daha yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Rahmanian ve diğerleri, 2015).

Oleuropein ve hidroksitirozolün potansiyel antioksidan etkisi, içerdikleri katekol grubundan kaynaklanmaktadır. Bu gruplar, serbest radikallerin oluşumunu engelleyerek oksidasyonu önlemek amacıyla H atomu vererek veya metalleri şelatlayarak etki gösterebilirler (Visioli ve diğerleri, 1995; Visioli ve diğerleri, 1998).

Ayrıca, oleuropein ve hidroksitirozolün lipid peroksidasyonuna karşı güçlü antioksidatif aktivite sergilediği belirlenmiştir (Visioli, 1995). Etanol ile tedavi edilen sıçanlar üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda lipid peroksidasyon belirteci olan tiyobarbitürik asit ile reaksiyona giren madde (TBARS) konsantrasyonunun oleuropein uygulanmasıyla azaldığı gözlemlenmiştir (Alirezai ve diğerleri, 2012; Alirezai ve diğerleri, 2014). Ayrıca, alloksan ile indüklenmiş diyabetik tavşanlarda yüksek malondialdehit seviyesinin oleuropein tedavisinden sonra azaldığı bildirilmiştir (Al-Azzawei ve Alhamdani, 2006).

Yeni yapılan bir çalışmada, zeytin yaprağı ekstraktının insan mide hücrelerinde *Helicobacter pylori* ile etkileşime girerek interlökin 8 (IL-8) salgısını azalttığı ve reaktif oksijen türlerinin üretimini inhibe ederek antioksidan etki gösterdiği tespit edilmiştir (Silvan ve diğerleri, 2021).

Zeytin yaprağının antioksidan etkisinin farklı alanlarda yapılan çalışmalarda sıkça ortaya çıkması, bu bitkinin gıda ve gıda takviyelerinde yaygın olarak kullanılmasını desteklemektedir (Talhoui ve diğerleri, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanları

Çalışmaya başlanmadan önce Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (AYDIN ADÜ-HADYEK) 64583101/2023/19 sayılı etik kurul izni alındı. Ağırlıkları 180-200 gram arasında değişen 42 adet Sprague Dawley erkek rat, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve hayvan deneyleri burada gerçekleştirildi. Denekler, 22-24 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık koşullarda özel kafeslerinde tutuldu. Deney süresince ratlar sınırsız pelet rat yemi ve musluk suyu ile beslendi.

3.1.2. Deney Bitkileri

Çalışmamız kapsamında kullanılan zeytin yaprakları, Muğla yöresindeki tarım ilacı kullanılmayan zeytin ağaçlarından toplandı. Yapraklar, yıkanıp temizlendikten sonra 23 °C oda sıcaklığında dikkatlice kurutuldu.

3.1.3. Kullanılan Cihazlar

Çalışma kapsamında Hettich Zentrifugen Mikro 200 R soğutmalı santrifüj, mikroskop, Nüve NS 112 distile su cihazı, Heidolph MR 3001 manyetik karıştırıcı, Nüve MK 418 ısıtılmalı manyetik karıştırıcı, Memmert WNB 10 çalkalayıcı su banyosu, Nüve NM 110 vorteks, spektrofotometre, IKA Overhead Stirrer teflon başlıklı homojenizatör, Optic Ivymen System ELISA okuyucu, Denver model 225 dijital pH metre, -80 °C soğutucu, buzdolabı, modüler inkübatör, etüv, P Selecta dikey tüp karıştırıcı, modüler inkübatör Chamber, Shimadzu AX 120 hassas terazi ve Evaporatör döner buharlaştırıcı kullanılmıştır.

3.1.4. Çalışmada Kullanılan Kimyasallar

İndometazin etken maddeli Endol® 25 mg kapsül (Deva İlaç), Lansoprazol etken maddeli Lansor 30 mg kapsül (Sanovel İlaç), Hematoksilen & Eozin, tiobarbitürik asit, etilendiamintetraasetik asit (EDTA), , sodyum karbonat, kloroform, triklorasetik asit, glutatyon redüktaz, sodyum azotür, amonyum sülfat, hidroklorik asit, potasyum dihidrojen fosfat, potasyum klorür, disodyumhidrojen fosfat, PBS homojenat tamponu, hexadecyltrimetil ammonium bromide o-dianisidine dihydrochloride, ksantin, fosfat tampon çözeltisi (PBS), etanol, sodyum klorür, potasyum klorür, DTNB, dihidrojen fosfat (Merck 104936), Sodyum Fosfat Dibazik (Sigma S-9763), Nitroblue tetrazolium (NBT), bakır klorür, sodyum hidroksit, metafosforik asit, sığır albümin.

3.2. Yöntem

3.2.1. Zeytin Yapraklarının Ekstraksiyonu

Zeytin yaprakları toplandıktan sonra temizlenerek -8 °C derecede saklandı. Sonrasında bu yapraklar sıvı azot kullanılarak havanda öğütüldü ve toz formuna dönüştürüldü (Román ve diğerleri, 2012). Daha sonra etanol içinde çözülerek, 40 °C sıcaklıkta 72 saat boyunca çalkalayıcıda tutuldu (Cacace ve Mazza, 2003). Etanolde çözülmüş zeytin yaprağı özütü, evaporatörle işlenerek etanolden arındırıldı ve yoğunlaştırıldı. Bu süreçte, karışım ısıtılarak etanol buharlaştırıldı ve konsantre zeytin yaprağı ekstraktı elde edildi. Böylece, etanol içermeyen, yüksek konsantrasyondaki zeytin yaprağı özütü hazırlanmış oldu (Taufiq ve Sulfiani, 2023).

3.2.2. Deneysel Ülser Modelinin Oluşturulması ve Mide Örneklerinin Alınması

Bu çalışma, Guidobono ve diğerlerinin (1997) kullanmış olduğu yöntem referans alınarak gerçekleştirilmiştir.

Deney grupları Grup 1 (Kontrol grubu): Hiçbir uygulama yapılmayan sağlıklı ratlar (6 adet), Grup 2: Sadece indometazin verilen ratlar (6 adet) ,Grup 3: İndometazin ve Lansoprasol (LAN) verilen ratlar (6 adet), Grup 4: 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi verilen ratlar (6 adet), Grup 5: İndometazin ve 100 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi verilen verilen ratlar (6 adet),

Grup 6: İndometazin ve 200 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi verilen ratlar (6 adet), Grup 7: İndometazin ve 400 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi verilen ratlar (6 adet) şeklinde oluşturulmuştur. Tablo 2’de gösterilmiştir. Hayvanlar 16 saat aç bırakıldıktan sonra, her bir uygulama grubunda bulunan ratlara; zeytin (*Olea Europaea*) yaprağını farklı dozlarda (100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg) olmak üzere oral yoldan steril metal bir sonda yardımıyla gavaj yoluyla verilmiştir. Referans gruba ise LAN (30 mg/kg), verilmiştir. Belirtilen tüm maddeler belirtilen doz ve miktarlarda oral olarak verildikten 15 dakika sonra Grup 1 ve Grup 4 hariç tüm ratlara aynı şekilde oral yolla İndometazin (25 mg/kg dozda) uygulanmıştır. İndometazin’in verilmesinden 6 saat sonra ratlar, anestezi altında kalplerinden 5 ml kan alınarak ötenazi edilmiş ve mideleri çıkarılmıştır. Deneysel çalışma planı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Makroskobik inceleme için mide duvarı büyük kurtatür boyunca kesilmiş ve mide lümeni açılmıştır. Mide dokuları serum fizyolojik ile yıkanmış, ardından beyaz bir zemin üzerine alınarak ülserli alanların fotoğrafları çekilmiştir. Histopatolojik değerlendirme için mide dokularının yarısı analize kadar %10’ luk formaldehit çözeltisi içerisinde bekletilmiştir. Midenin kalan diğer yarısı ise enzim analizleri için -80 °C soğutucuda saklanmıştır.

Tablo 2. Deneysel gruplara uygulanan ilaçlar

GRUP ADI	UYGULANAN İLAÇ
Grup 1	-
Grup 2	25 mg/kg indometazin
Grup 3	30 mg/kg lansoprazol+ 25 mg/kg indometazin
Grup 4	400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi
Grup 5	100 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi + 25 mg/kg indometazin
Grup 6	200 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi + 25 mg/kg indometazin
Grup 7	400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi + 25 mg/kg indometazin

Tablo 3. Deneysel çalışma planı

GRUPLAR						
GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5	GRUP 6	GRUP 7
2 haftalık adaptasyon süresi						
16 saat açlık						
Hiçbir uygulama yapılmayan Sağlıklı grup	25 mg/kg dozda indometazin gavaj yöntemiyle uygulandı	30 dozda mg/kg lansoprazol	400 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi gavaj yöntemiyle uygulandı	100 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi	200 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi	400 mg/kg dozda zeytin yaprağı ekstresi
		15 dk sonra 25 dozda mg/kg indometazin gavaj yöntemiyle uygulandı		15 dk sonra 25 mg/kg indometazin gavaj yöntemiyle uygulandı		
6 saat bekleme süresinden sonra anestezi uygulanan ratların kalbinden 5 ml kan alınarak ötenazi işlemi gerçekleştirildi.						

3.2.3. Makroskobik ve Mikroskobik İnceleme

Rat midelerinin glandüler bölümündeki ülserli alanlar (siyah renkli kanama alanları) değerlendirilmiştir. Gastrik ülserler genellikle midenin glandüler bölümünde meydana gelmektedir. Glandüler mukoza üzerindeki ülser alanlarının glandüler alana oranını belirlemek amacıyla fotoğraflanan mide dokularının ülser alanları Adobe® Photoshop® bilgisayar programıyla değerlendirilmiştir (Nguelefack ve diğerleri, 2008). Bu yöntem, ülserlerin yayılımını ve etkisini objektif bir şekilde değerlendirmek için kullanılmıştır. Mide ülser indeksi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{Ülser alan hesaplaması (\%)} = \frac{\text{Ülser alanı} \times 100}{\text{Glandüler alan}}$$

3.2.4. Mide Homojenatının Oluşturulması ve Biyokimyasal Analizler

3.2.4.1. Biyokimyasal Analizler

3.2.4.1.1. Doku Homojenatının Hazırlanması

Ratların mide dokuları, serum fizyolojik ile yıkanıp kurutulduktan sonra ağırlıkları hassas bir ölçüm cihazı ile belirlendi ve daha sonra parça parça ayrılarak -80°C'deki dondurucuda muhafaza edildi. Çözülen doku örneklerine, ağırlıklarının on katı miktarda Tris tamponu (50 mM, pH 7.8, 6.057 g Tris + 500 mL distile su) eklenerek homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Daha sonra, örnekler 3500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek elde edilen süpernatant, biyokimyasal analizler için ayrıldı.

3.2.4.1.2. Dokuda Protein Tayini

Mide dokusu homojenatlarında protein tayini Bradford (1976) tarafından geliştirilen yöntem ile ölçüldü.

Testin Prensi:

Bradford yöntemi Coomassie brilliant blue G-250 boyasının proteinlerde bulunan arjinin, triptofan, tirozin, histidin ve fenilalanin gibi aminoasit rezidülerine bağlanarak mavi renkli kompleks oluşturması esasına dayanır.

Kullanılan Ayıraçlar:

Bradford Ayıracı: 0,1 g Coomassie Brilliant Blue G-250 50 ml %95'lik etanolde çözülerek bu çözeltiliye %85'lik 100 ml ortofosforik asit ilave edildi. Çözeltinin hacmi distile su ile 1 L'ye tamamlandı.

Testin Yapılıőı:

Seyreltilmiş mide homojenatlarından 5 µl alınarak, üzerine 250 µl Bradford ayıracı eklendi ve karıştırılarak 15 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Bu süre sonunda örnekler mikropalakalara aktararak absorbanları 595 nm'de mikropalaka okuyucu yardımı ile ölçüldü. Kör olarak örnekle aynı miktarda saf su kullanıldı. Sonuçlar standart eğri grafiğinden faydalanılarak hesaplandı.

Protein Standart Grafiğinin Hazırlanması:

Sığır serum albümini kullanılarak 1000 µg/ml'lik stok protein çözeltisi hazırlandı. Stok protein çözeltisinden 125, 250, 500, 750, 1000 µg/ml derişimlerde seyreltilerek standart protein çözeltileri hazırlandı. Örnek okumasında kullanılan yöntem ile çalışılarak standart grafik çiziminde bu standartların absorbans değerleri kullanıldı.

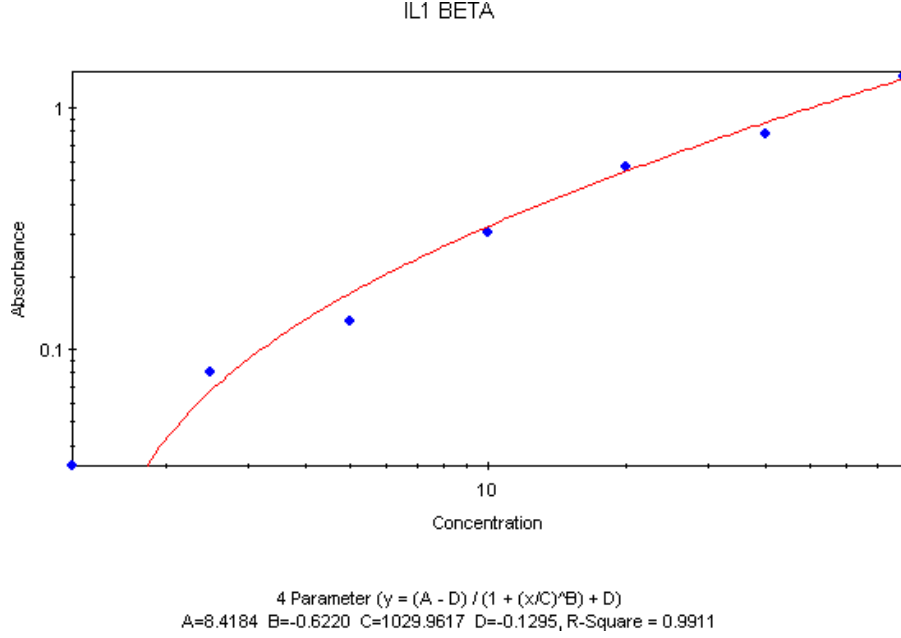
3.2.4.1.3. IL- 1β Analizi

Doku homojenatında interlökin 1-β düzeyini ölçmek için SunRed Biotechnology Company tarafından üretilen Rat İnterlökin 1-β ELISA Kit (Katalog No: 201-11-0120Ra) kullanıldı. Doku homojenatı, hücre kültürü süpernatantı, plazma, serum ve diğer biyolojik sıvılarda rat İnterlökin 1-β ölçümü amacıyla üretilen bu kitin standart eğri aralığı 25-8000 pg/L duyarlılığı ise 20,118 pg/L2dir.

Doku homojenatında interlökin 1-β analizini gerçekleştirmek için aşağıdaki adımlar, kitin direktiflerine uygun olarak izlendi:

1. Doku homojenatları ve tüm reaktifler oda sıcaklığında bekletilerek uygun sıcaklığa getirildi
2. Seri dilüsyon yapılarak 4800 pg/L, 2400 pg/L, 1200 pg/L, 600 pg/L, 300 pg/L ve 150 pg/L olacak şekilde 6 adet standart hazırlandı.
3. Numune kuyucuklarına 40 µl doku homojenatı ve 10 µl biyotinlenmiş Rat interlökin 1-β antikoruna, standart kuyucuklarına ise 50 µl standart eklendi.
4. Kör dışında tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklendi ve 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
5. İnkübasyon sonrasında, 30 kat seyreltilmiş yıkama solüsyonundan 300 µl kullanılarak beş defa yıkama işlemi gerçekleştirildi.
6. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 µl substrat solüsyonu A ve B eklendi ve ardından 37°C'de 10 dakika boyunca karanlıkta inkübe edildi. Bu süreçte mavi renk oluşumu gözlemlendi.
7. 10 dakikalık inkübasyonun ardından tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarıya döndüğü görüldü.
8. 450 nm dalga boyunda, BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazı kullanılarak absorbans değerleri ölçüldü.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0.9911 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 4'de sunulmuştur. Standart eğrisinden elde edilen bu grafiklerin yardımıyla, doku homojenatlarının interlökin 1- β konsantrasyonları pg/L birimine göre belirlendi.



Şekil 4. İnterlökin 1- β standart eğrisi

3.2.4.1.4. TNF- α Analizi

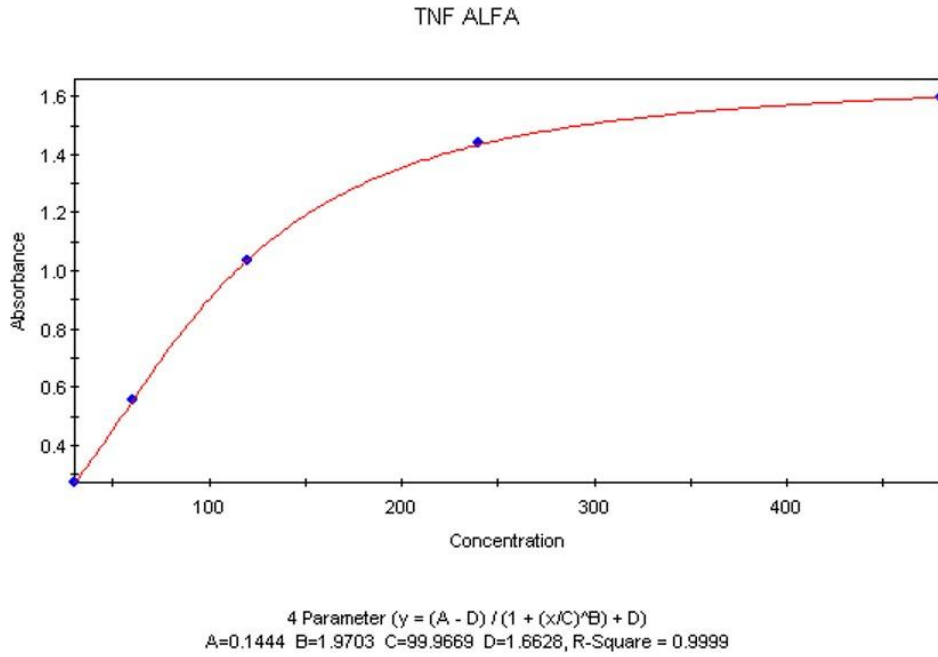
Doku homojenatında TNF- α düzeyini ölçmek için SunRed Biotechnology Company tarafından üretilen Rat TNF- α ELISA Kit (Katalog No: 201-11-0765Ra) adlı ticari ELISA kiti kullanıldı. Bu kit, doku homojenatı, hücre kültürü süpernatantı, plazma, serum ve diğer biyolojik sıvılarda rat TNF- α ölçümü için tasarlanmıştır. Kitin standart eğrisi aralığı 8-1000 ng/L ve duyarlılığı 5,127 ng/L'dir.

Kitin içerisindeki direktifler doğrultusunda aşağıdaki basamaklar takip edilerek doku homojenatında TNF- α analiz edildi:

1. Standartlar, numuneler ve tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi ve hazırlandı.
2. Seri dilüsyon yapılarak 640 ng/L, 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L, 20 ng/L konsantrasyonlarında olacak şekilde 6 adet standart hazırlandı. Standart kuyucuklarına 50 μ l standart eklendi.

3. Numune kuyucuklarına 40 µl numune ve 10 µl TNF-α antikorunu eklendi.
4. K r haricindeki tüm standart ve numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklenerek kuyucukların üzeri kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika boyunca inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk, beş kez yıkanmak üzere 300 µl yıkama solüsyonu kullanılarak yıkandı.
6. K r, standart ve numune kuyucuklarına her birine ellişer µl substrat solüsyonu A ve B eklenerek, mavi renk oluşunu gerçekleşti. Kuyucukların  zeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi, mavi rengin sarıya dönüştüğü görüldü. 10 dakika içinde, BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9999 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 5'te gösterilmiştir. Bu grafik temel alınarak numunelerin TNF-α konsantrasyonları ng/L biriminde belirlendi.



Şekil 5. TNF-α'nın standart eğrisi

3.2.4.1.5. Malondialdehit Analizi (MDA)

Hazırlanan homojenatta malondialdehit (MDA) aktivitesi Ohkawa ve arkadaşlarının 1979 yılında yayımlanan çalışmasında tarif edilen yöntemle yapıldı

Testin Prensipleri:

Bir çözeltinin lipid içeriği, düşük pH'da, tiyobarbütirik (TBA) asidinin varlığında ısıtıldığında, 532-535 nm'de maksimum pik oluşur. Bu reaksiyon stabil kırmızı-pembe bir renk oluşturur. Bu renk, malondialdehit (MDA) molekülü ile iki TBA molekülünün birleşmesi sonucu oluşan kromojenik bir reaksiyon tarafından sağlanır. MDA'nın bir kısmı peroksidasyon sonucunda çıkarken, büyük çoğunluğu ortam asitleştirildikten sonra uygulanan ısıtma aşamasında lipid peroksitlerin yıkımına bağlı olarak meydana gelir.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. %20 Triklorasetik Asit: 200 g TCAA bidistile su ile çözülerek hacim bir litreye tamamlandı.
2. %0,67 Tiyobarbütirik asit: 1,675 g TBA (4,6-Dihidroksi-2- tiyoprimidin) bidistile suda çözülerek hacim 250 ml'ye tamamlandı.
3. n-bütanol: Analiz saflığında kullanıldı.

Deney Prosedürü:

1. Kör ve test olarak belirlenen iki tane kapaklı deney tüpü alındı. İlk olarak test tüpüne 0,5 ml örnek konuldu. Kör tüpüne 3ml, test tüpüne 2,5ml %20'lik TCAA ilave edildi. Her iki tüpe de 1'er ml TBA eklenildi ve ağızları kapatıldıktan sonra 30 dakika kaynar su banyosunda inkübasyona bırakıldı.
2. İnkübasyon süresi bitince tüpler buz banyosunda hemen soğutuldu.
3. Üzerine 4'er ml n-bütanol konularak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Daha sonra n-bütanol tabakası başka bir tüpe alınarak, spektrofotometrede 535 nm dalga boyunda köre karşı okundu.

Hesaplama:

Spektrofotometrede ölçülen absorbans değerleri, ekstinksiyon katsayısı [$\Sigma\Delta 535 = 1,56 \times 105 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ (nmol/mg)}$] ile çarpılarak hesaplandı ve sonuçlar mmol/mg protein olarak verildi.

3.2.4.1.6. Süperoksit Dismutaz Analizi (SOD)

Mide dokusu homojenatlarında SOD aktivitesi Sun ve diğerleri (1988) tarafından geliştirilen yöntemle ölçüldü.

Testin Prensipleri:

Bu yöntem, enzimatik bir reaksiyon ile üretilen süperoksit radikallerinin nitrobluetetrazolium (NBT)'un indirgenmesini engelleyen örnekteki SOD enziminin aktivitesini ölçmeye dayanır.

Kullanılan Ayırıcılar:

1. Kloroform

2. Absolut etanol

3. **Ksantin stok solüsyonu (3 mmol/L):** 23 mg ksantin 50 ml'lik balon jöje içerisinde 5 ml 0,1 N sodyum hidroksit (NaOH) ile çözüldü. Distile su ile hacim 50 ml'ye tamamlandı.

4. **EDTA (0,6 mmol/l):** 0,233 g etilendiamintetraasetik asit (EDTA) distile su ile çözüldü. Hacim 1 L'ye tamamlandı.

5. **Sodyum karbonat (400 mmol/L):** 10,5 g sodyum karbonat (Na_2CO_3) distile su ile çözüldü. Hacim 250 ml'ye tamamlandı.

6. **NBT çözeltisi (0,15 mmol/L):** 30,75 mg nitro blue tetrazolium (NBT) distile su ile çözüldü. Hacim 250 ml'ye tamamlandı.

7. **Bakır klorür çözeltisi (0,8 mmol/L):** 26,75 mg bakır klorür (CuCl_2) distile suda çözüldü. Hacim 250 ml'ye tamamlandı.

8. **Sığır albümini çözeltisi (1 g/L):** 100 mg sığır albümini distile suda çözüldü. Hacim 100 ml'ye tamamlandı.

9. **Amonyum sülfat çözeltisi (2 M):** 26,428 g amonyum sülfat (NH_4)₂SO₄ distile suda çözüldü. Hacim 250 ml'ye tamamlandı.

10. **Ksantin oksidaz enzim çözeltisi:** 20 U/ml aktiviteye sahip ksantin oksidaz enzim çözeltisinden 20 µmol alındı. 2 ml 2 M amonyum sülfat çözeltisi ile karıştırıldı.

11. **Reaktif karışımı:** 20 tüplük bir seri analiz için 20 ml 10 kat seyreltilmiş ksantin stok çözeltisi, 10 ml EDTA çözeltisi, 10 ml NBT çözeltisi, 6 ml sodyum karbonat çözeltisi ve 3 ml sığır albümini çözeltisi 100 ml'lik bir erlen içerisinde karıştırıldı.

Deney Prosedürü:

1. Kör ve numune olarak işaretlenen test tüplerine 2,45 ml reaktif karışımı eklendi.
2. Test tüplerine 0,5 ml doku homojenatı, kör tüpe ise 0,5 ml bidistile su eklendi.
3. Mide homojenatından 1 ml alınarak üzerine 0,3 ml kloroform ve 0,5 ml etanol eklendi ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Santrifüj işlemi sonrasında üstte kalan berrak kısımdan 0,5 ml alınarak test tüplerine eklendi. Tüplere 50 µl ksantin oksidaz enzim çözeltisi eklenerek karıştırıldı.
5. Tüpler, 20 dakika boyunca 25°C'lik su banyosunda inkübe edildi.
6. İnkübasyon süresi sonunda, her iki tüpe de 1 ml CuCl₂ eklenerek reaksiyon durduruldu.
7. Oluşan rengin absorbansı spektrofotometre'de 560 nm dalga boyunda ölçülerek köre karşı okundu

Hesaplama:

SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesinde, aşağıda verilen formül kullanılarak yüzde inhibisyon hesaplandı.

$$\%İnhibisyon = [(Körün Absorbansı - Testin Absorbansı) / Körün Absorbansı] \times 100$$

SOD aktivitesini ölçmek için kullanılan yöntemde, NBT indirgenmesinin enzim tarafından inhibisyonu esas alındı. Bir SOD ünitesi, NBT redüksiyonunu %50 oranında engelleyen enzim aktivitesi olarak tanımlandı. Bu nedenle, reaksiyon ortamındaki enzim aktivitesi, ünite cinsinden hesaplandı. Sonuçlar mide doku homojenatı için U/mg protein olarak değerlendirildi.

3.2.4.1.7. Katalaz Analizi (KAT)

Mide dokusu homejenatı katalaz aktivitesi ölçümü Aebi (1984) tarafından tarif edilen yönteme göre ölçüldü

Testin Prensi:

Hisrojen peroksit (H₂O₂), ışık spektrumunun UV bölgesinde 240 nm dalga boyunda absorbans gösterir. KAT enzimi, H₂O₂' yi su ve oksijene parçalayarak absorbansta azalmaya neden olur. Absorbansta gözlenen azalma hızı, katalaz enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. **Fosfat T (pH=7,0) (1/15 mmol/L):** 3,522 g potasyumdihidrojenfosfat (KH₂PO₄) ve 7,268 g disodyumhidrojen fosfat (Na₂HPO₄.2H₂O) distile suda çözülerek bir litrelik çözelti elde edildi. Daha sonra, çözeltinin pH değeri 7'ye ayarlandı.
2. **Fosfat Tamponlu Hidrojen Peroksit Çözeltisi:** %30 H₂O₂ çözeltisinden 0,16 ml alındı ve daha önce hazırlanmış olan 100 ml fosfat tamponuna eklendi. Sonrasında, bu karışımın 240 nm'deki absorbanı H₂O₂ ile 0,5'e ayarlandı.

Deney Prosedürü:

1. Spektrofotometre 240 nm'ye ayarlandı ve fosfat tamponu ile sıfır absorbanı ayarlandı.
2. 3 ml'lik küvete 2,99 ml hidrojen peroksitli fosfat tamponu ve 0,01 ml 50 kat dilüe edilmiş numune ilave edilerek hızla karıştırıp absorbanı okundu, bu başlangıç absorbanı değeridir (A1).
3. Daha sonra 60 saniye süreyle absorbanı azalması takip edildi. Sürenin sonunda okunan absorbanı değeri kaydedildi (A2).

Hesaplama:

Absorbanstaki azalma gözlemlendi ve katalaz aktivitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. Enzim aktiviteleri doku homojenatı için protein başına birim olarak (U/mg) değerlendirildi.

$$U = 2.3 / \Delta t \times \log A_1 / A_2 \text{ sn}^{-1}$$

3.2.4.1.8. Glutatyon Analizi (GSH)

Mide dokusu homojenatında GSH analizi Sedlak ve Lindsay (1968) tarafından tanımlanan yöntemle göre ölçüldü

Testin Prensi:

Bu ölçüm, 5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) veya kısaca DTNB olarak bilinen bir disülfid kökenli kromojenin indirgenmesi sonucu sarı renkli bir ürünün oluşması prensibine dayanır. Bu ürünün absorbanı spektrofotometre kullanılarak ölçülür ve sülfidril gruplu bileşiklerin konsantrasyonu belirlenebilir.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. **Na-Fosfat tamponu, (pH değeri=7,5):** 0,213 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,563 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 0,038 g EDTA disodyum tuzu alınarak distile suda çözüldü ve sonrasında hacmi 100 mL'ye tamamlandı. pH 7,5'e ayarlandı.
2. **1 mM DTNB (5-5' Dithio 2 Nitrobenzoik Asit):** 0,011 g DTNB, distile suda çözüldü.
3. **NADPH (1 mM):** 0,008 g NADPH 10 ml distile su içinde çözüldü.
4. **Glutasyon Redüktaz (625 U/L):** Ticari olarak satın alınan enzim solüsyonu kullanıldı.
5. **Standart GSSG:** 0,015 g okside GSSG alındı ve distile su ile hacmi 500 ml'ye tamamlandı.
6. **%5'lik Metafosforik Asit:** 5 g meta fosforik asit alındı ve distile su içinde çözülerek hacmi 100 ml'ye tamamlandı.

Deney Prosedürü:

1. Deneyden önce, ependorf tüplerine 100 µl numune ve 100 µl meta fosforik asit eklendi.
2. 5000 devirde 3 dakika boyunca santrifüj edildi.
3. Elde edilen süpernatandan 50 µl alınarak ELİSA mikroplate kuyucuklarına aktarıldı. Bu esnada, aşağıdaki karışım hazırlandı ve 100 µl pipetleme yapıldı:
2,8 ml DTNB
3,75 ml NADPH
5,85 ml Na-Fosfat tamponu (pH=7,5)
10 Ü GSH Redüktaz (80 µL)
4. Hafifçe karıştırılarak ELISA okuyucusunda 405 nm dalga boyunda 2 dakika boyunca kinetik yöntem kullanılarak okundu.

Hesaplama:

GSH değerlendirilmesi aşağıda verilen formüle göre hesaplandı.

Total GSH ($\mu\text{mol/l}$) = (Numune absorbanı/dk) / (Standart absorbanı /dk) x Cstd x DF

Sonuçlar mmol/mg protein doku birimi olarak hesaplandı.

3.2.4.1.9 Miyeloperoksidaz (MPO) Analizi

Mide dokusu homojenatında MPO analizi Bradley (1982)'nin yöntemine göre ölçüldü.

Testin Prensi:

Bu yöntem, H₂O₂ varlığında MPO ile o-dianisidine'nin oksidasyonu sonucu oluşan sarımsı-turuncu renkli bir ürün oluşturması ve bu oksidasyon reaksiyonunun, zamana bağlı absorpsiyon artışının 460 nm dalga boyunda izlenmesi prensibine dayanır.

Kullanılan Ayraçlar:

1. %0,5 O-dianisidin dihidroklorit.
2. %30'luk H₂O₂
3. Fosfat tamponu: 50 mM, pH: 6.0
4. Ölçüm çözeltileri:
 - a. 0.167 mg/mL o-dianisidine dihidroklorür, %0.0005 H₂O₂ (%30'luk) içeren fosfat tamponu (50 mM, pH: 6.0) hazırlandı. %30'luk H₂O₂ çözeltisinden 83.3 µl alındı ve saf su ile 500 mililitreye tamamlandı. Bu çözeltilerden 4,5 ml alındı.
 - b. 0,0075 g o-dianisidinedihidroklorit, 4,5 ml H₂O₂, 0,3062 g KH₂PO₄ alınarak 40 ml distile su içinde çözüldü. Elde edilen çözeltinin pH değeri 6'ya ayarlandı ve distile su ile hacmi 45 ml'ye tamamlandı.

Deney Prosedürü:

1. Enzim aktivitesi son hacmi 3 ml olacak şekilde, % 16,7 mg O-dianisidin dihidroklorit ve %0,0005 H₂O₂ içeren 50 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6,0) ile 0,1 ml serum içeren ortamda ölçüldü.
2. Tepkimenin köre karşı absorpsiyon artışı, 460 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak 5 dk süreyle kaydedildi.

Hesaplama:

$$\text{MPO (U/L)} = (\Delta A/t \times 10^6 \times \text{SK}) \times (1.3 \times 10^4)$$

$\Delta A/t$, dakikadaki absorbans değişimini temsil eder. SK, seyreltme katsayısını ifade eder. 1.3×10^4 , o-dianisidine'nin 460 nm'de molar absorbtivite katsayısını temsil eder. 10^6 , molü mikromole çevirme katsayısıdır.

Bir ünite MPO aktivitesi, 25°C'de 1 µmol H₂O₂'yi parçalayan enzim olarak kabul edilmiştir. U/L olarak ölçülen MPO değerleri protein ağırlıklarına bölünerek spesifik MPO doku aktivitesi hesaplandı ve U/mg protein olarak ifade edildi.

3.2.4.1.10. Glutasyon Peroksidaz Analizi (GPx)

Mide dokusu homojenatında GPx enzim aktivitesi Paglia ve Valentine (1967) tarafından tanımlanan yöntemle belirlendi.

Testin Prensibi:

Bu ölçüm yöntemi redükte glutasyon (GSH)'un, okside glutasyon (GSSG)'a çevrilmesi prensibine dayanmaktadır. GSSG'nin oluşum hızı, deney ortamındaki NADPH + H⁺ 'ın NADP⁺ 'ya dönüşmesiyle ilişkilidir. Bu reaksiyon sırasında optik dansitede meydana gelen azalma, spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda izlenerek hesaplanır.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. **SodyumFosfat-Tamponu (pH=7,0 ve 50mM):** 7,1 g/L disodyumhidrojenfosfat (Na₂HPO₄) ve 6,8 g/L potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) miktarları belirtildi. 600 ml Na₂HPO₄ çözeltisi ve 400 ml KH₂PO₄ çözeltisi ile karıştırıldı. Toplamda 2,08g Na₂EDTA eklendi ve çözüldü.
2. **Redükte Glutasyon (GSH):** 150 mM konsantrasyonda hazırlandı.
3. **Sodyum Azotür (1M NaN₃):** 130 mg NaN₃, 2 ml hazırlanan fosfat tamponunda çözdürüldü.
4. **Hidrojen Peroksit (2 mM H₂O₂):**30 µl H₂O₂, 10 ml fosfat tamponunda çözülerek hazırlandı.
5. **Amonyum Sülfat ((NH₄)₂SO₄):** 4,22 g (NH₄)₂SO₄ alındı ve 10 ml distile su içinde çözüldü.
6. **Glutasyon Redüktaz:** 500 IU glutasyon redüktaz elde etmek için 3 ml 3,2 M amonyum sülfat çözeltisine 100 µl glutasyon redüktaz eklenerek hazırlandı.
7. **Redükte NADPH:** 66,6 mg NADPH 10 ml fosfat tamponunda çözülerek 8 mM redükte NADPH çözeltisi hazırlandı.

Deney Prosedürü:

1. Kör tüpüne 2,680 ml Fosfat Tamponu, test tüplerine 2,670 ml EDTA'lı fosfat tamponu, 0,1 ml redükte glutasyon, 0,1 ml NADPH, 0,01 ml GSH redüktaz, 0,01 ml sodyum azotür (NaN₃) ve 10 kat dilüe edilmiş numune ilave edildikten sonra 30 dk oda sıcaklığında inküde edildi.
2. Spektrofotometre 340 nm'de fosfat tamponu ile sıfırlandı. Sürenin sonunda her tüpe 100 µl H₂O₂ ilave edilip reaksiyon başlatıldı ve hemen kuvvetler spektrofotometreye konarak 3 dk süreyle absorbans azalması takip edildi.

3. Absorbans azalmasının bu süre içerisinde tam olarak lineer olduğu görüldü.

Hesaplama:

Sonuçlar $IU = [(Abs_0 - Abs_2) \times 106 \times 2,99] / [(6,22 \times 1000 \times 2 \times 0,02)]$ formülü kullanılarak hesaplandı. Mide dokusu homojenatlarındaki glutatyon peroksidaz aktivitesi, protein doku başına birim (U/mg protein) olarak ifade edildi.

3.2.5. Histopatolojik Analizler

3.2.5.1. Doku Kesitlerinin Alınması

Alınan doku örnekleri, optimal koruma için %10'luk formaldehit solüsyonunda 72 saat boyunca fikse edildi. Daha sonra, fiksatifi uzaklaştırmak için dokular 30 dakika boyunca akan suda yıkandılar. Ardından, suyun tamamen uzaklaştırılması için önce %70, sonra %80 ve %96 alkol serilerinde birer saat bekletildi ve son olarak %96'luk alkole yerleştirilerek bir gece boyunca bekletildi. Sonrasında, dokular %99'luk iki değişim alkollerinde birer saat bekletildi ve şeffaflaştırma için iki değişim ksilen serilerinden geçirildi. Bu işlem 60 °C'lik bir etüvde üç değişim parafin serisinde birer saat bekletilerek parafinin dokuya emdirilmesi sağlandı. Daha sonra, doku örnekleri bloklanarak kesit alınabilir hale getirildi ve 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, hematoksilin ve eosin boyası ile boyandı.

3.2.5.2. Hematoksilin-Eozin(H&E) Boyama Protokolü

Alınan doku kesitleri, deparafinizasyon işlemine tabi tutulduktan sonra iki farklı ksilol serisinde sırasıyla 20 ve 10 dakika bekletildi. Daha sonra %99, %96, %80 ve %70 alkol serilerine yerleştirildi ve her bir alkolde 3 dakika bekletildi. Kesitler daha sonra distile su içinde 3 dakika bekletildi. Daha sonra çekirdeklerin boyanması için 5 dakika boyunca hematoksilin boyası ile işlem yapıldı ve fazla boyanın temizlenmesi için akan su altında 5 dakika bekletildi. Sitoplazmanın boyanması amacıyla eozin boyası ile 5 dakika boyandıktan sonra artan alkol serilerinde (%70, %80, %96, %99) çalkalandı ve tekrar iki farklı ksilol serisine (20 dakika ve 10 dakika) alındı. Daha sonra kesitler entellan ile kapatıldı. Son olarak, kesitler Olympus CX 21 kamera ataçmanlı mikroskop altında incelendi ve fotoğraflandı. Kesit fotoğrafları daha sonra Photoshop CS5 kullanılarak bir araya getirildi.

3.2.6. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 software programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada, gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları değerlendirmek amacıyla Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Bu test, gruplar arasındaki medyan değerlerinde anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için kullanılan non-parametrik bir testtir. Parametrik olmayan bu test, gruplardaki verilerin normal dağılıma uymadığı durumlarda tercih edilir.

Amaç: Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasındaki ortanca değerlerin eşit olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. Bu test, en az üç bağımsız grup arasındaki farklılıkları belirlemek için tasarlanmıştır. Bu çalışmada, çalışma grupları arasında TNF- α , IL-1 β , GSH, KAT, MDA, MPO, SOD ve GPx değerlerindeki potansiyel farklılıkları belirlemek üzere uygulanmıştır.

p Değeri: Kruskal-Wallis H testi sonuçlarına göre elde edilen p değeri 0.05 olarak kabul edilmiştir. Bu p değeri, testin yapıldığı değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu gösterir. Yani, $p < 0.05$ olduğunda, gruplar arasındaki medyan değerlerinde anlamlı bir fark olduğu kabul edilmektedir.

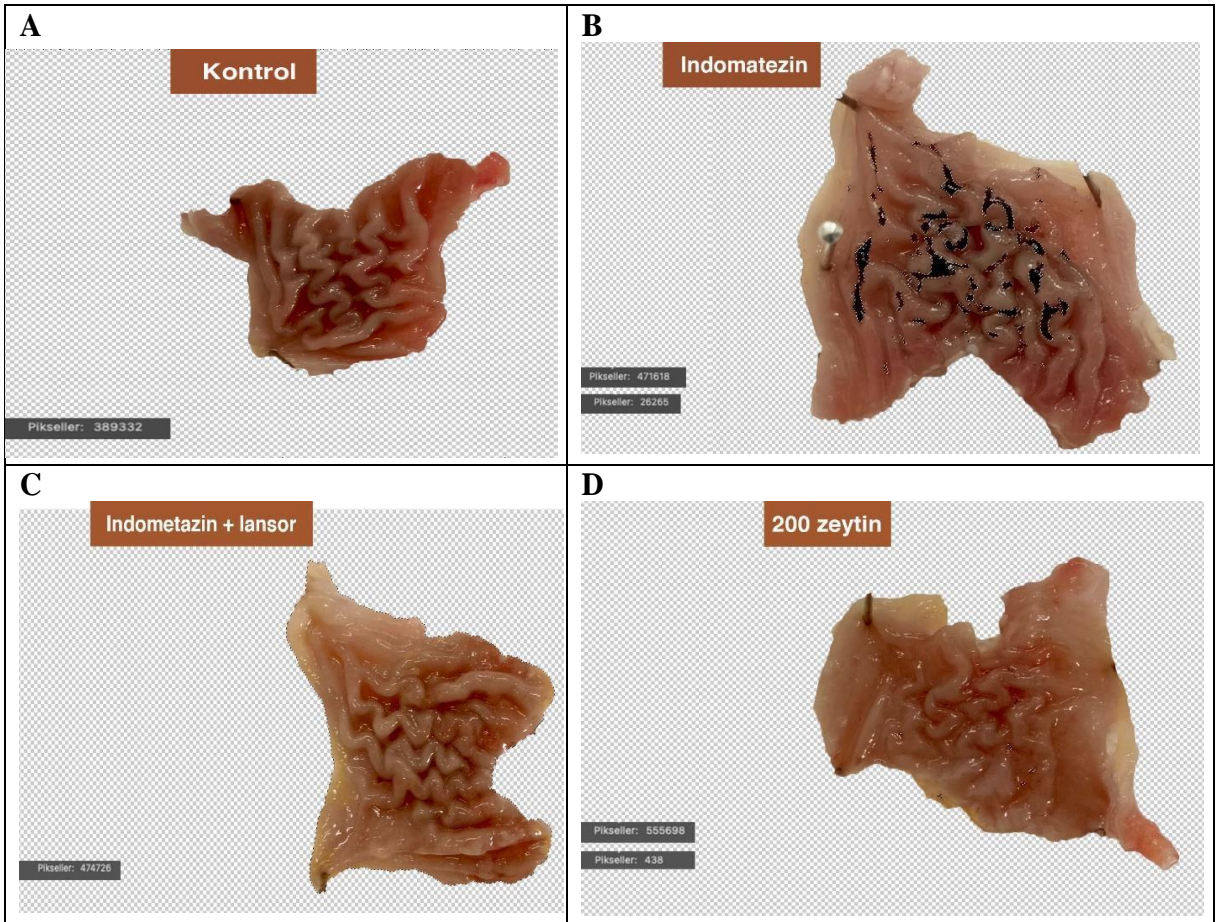
d Değeri: Fark sütunudur ve her bir grup ile kontrol grubu arasındaki farkı ifade eder. Farklar istatistiksel olarak Kruskal-Wallis H testi ve p değeri ile değerlendirilmiştir, farklılaşan gruplar hangi grupların birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğunu gösterir.

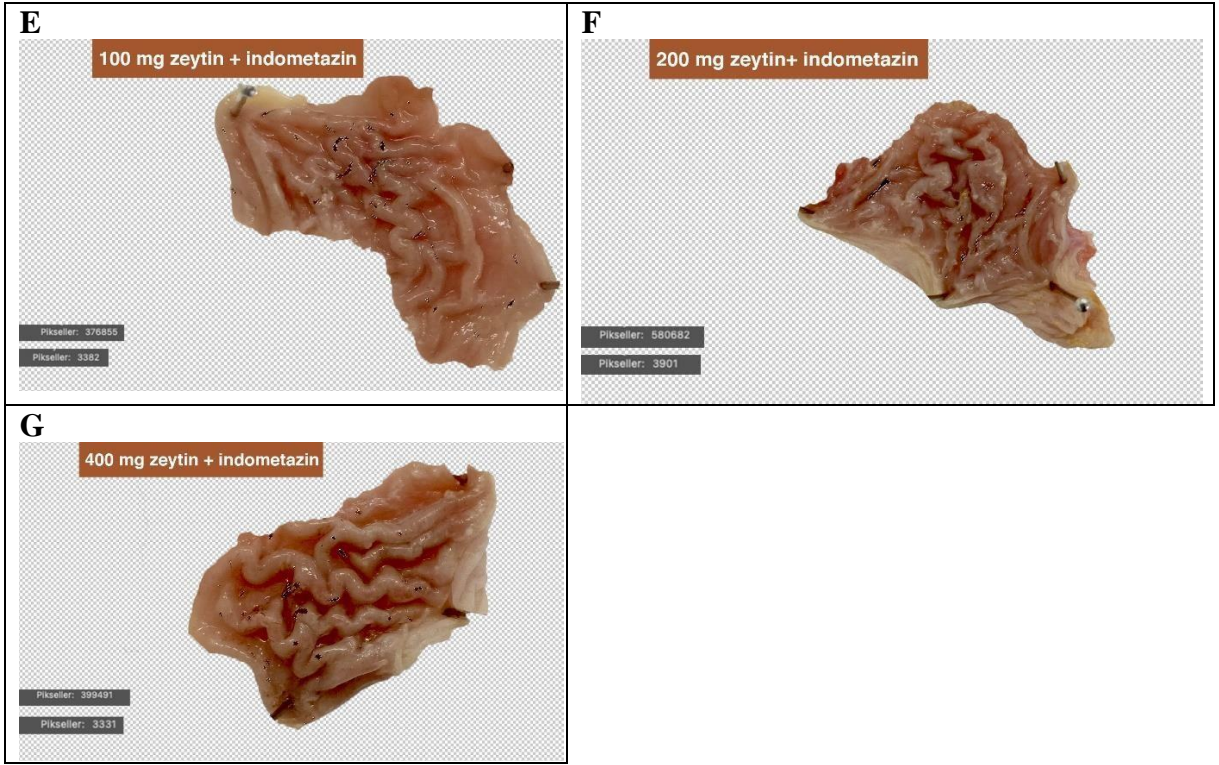
SPSS 20.0 programı kullanılarak yapılan histopatolojik analizlerde gruplar arasındaki istatistiksel farklar ve önem seviyeleri One-way Analysis of Variance (ANOVA) testi ile belirlenmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey Testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi her zaman %95 güven aralığında belirlenmiş olup, p değerleri şu şekildedir: *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, ++++ $p \leq 0.0001$.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular

Resim 3’de gruplara ait mide örnekleri görülmektedir. Kontrol grubundaki ratların midesi normal anatomik özelliklere sahiptir (Resim A). İndometazin uygulanan grupta belirgin derecede kanamalı lezyonlarla birlikte gastrik ülserin olduğu tespit edilmiştir (Resim B). Makroskopik incelemeler Lansor’un, İndometazin kaynaklı hasarlara karşı mide mukozasını koruyarak bu etkileri engellediğini göstermiştir (Resim C). Lansor ile tedavi edilen sıçanlarla karşılaştırıldığında zeytin yaprağı ekstresinin artan dozları, midede belirgin bir koruyucu etki sergilemiştir (Resim E, F, G). Tablo 4’te ülser indekslerine yer verilmiştir.





Resim 3. Mide dokularına ait makroskopik görüntüler

Mide dokularına ait makroskopik görüntüler. **A.** Kontrol grubu **B.** İndometazin **C.** İndometazin+ Lansor **D.** 400 mg zeytin yaprağı **E.** 100 mg zeytin yaprağı + indometazin **F.** 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin **G.** 400 mg zeytin+ indometazin

Tablo 4. Ülser indeksi

Gruplar	Ülser İndeksi (%)
Kontrol	0
İndometazin+ Lansor	0
İndometazin	5,56
400 mg zeytin yaprağı	0
100 mg zeytin yaprağı+ İndometazin	0,89
200 mg zeytin yaprağı + İndometazin	0,67
400 mg zeytin yaprağı + İndometazin	0,83

4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1. TNF- α Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait TNF- α düzeyleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. TNF- α (ng/L) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

		TNF- α (ng/L)			Farklılaşan Gruplar	
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p		
1 Kontrol	80,0					
2 İndometazin	347,9					
3 İndometazin+ lansor	101,8					
4 400 mg zeytin yaprağı	96,0	6	40,216	0.00	[2-1,3,4,5,6,7] [3-5,6]	[4-5,6] [5-1,6,7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	215,4				[1-6]	[1-7]
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	152,2					
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	126,5					

Tablo 5 farklı gruplara ait TNF- α değerleri incelendi. İndometazin grubunun ortalama TNF- α değeri diğer gruplardan belirgin bir şekilde yüksektir (347,9 ng/L). En düşük ortalama değer kontrol grubuna aittir (80,0 ng/L). Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu ortaya koymuştur (H=40,216, p=0,00). Farklılaşan gruplar analizi, İndometazin grubu ile Kontrol grubu arasında belirgin bir farklılık olduğunu, aynı zamanda İndometazin grubunun İndometazin+ lansor, 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin gruplarından da anlamlı şekilde ayrıldığını göstermektedir.

1. [2-1,3,4,5,6,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
2. [3-5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.

3. [4-5,6]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır.
4. [5-1,6,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
5. [1-6]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
6. [1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

4.2.2. IL-1 β Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait IL-1 β düzeyleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. IL-1 β (pg/L) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

		IL-1 β (pg/L)			
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p	Farklılaşan Gruplar
1 Kontrol	719,57				
2 İndometazin	2312,89				
3 İndometazin+ lansor	1078,51				
4 400 mg zeytin yaprağı	849,03	6	37,17	0.00	[2-1,3,4,5,6,7] [4-5] [1-5] [1-6] [1-7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	1423,35				
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	1233,31				
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	1197,34				

Tablo 6'da sunulan verilere göre, IL-1 β seviyeleri açısından çalışma grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edilmiştir. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir farklılık olduğunu gösterirken, post-hoc analizler spesifik gruplar arasındaki farklılıkları belirtmektedir. Örneğin, İndometazin grubunun diğer gruplarla karşılaştırıldığında

belirgin olarak yüksek IL-1 β seviyesine sahip olduğu görülmektedir. Kontrol grubu ise diğer zeytin yaprağı ekstresi+ indometazin gruplarına kıyasla düşük bir IL-1 β seviyesine sahiptir.

1. [2-1,3,4,5,6,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
 2. [4-5]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
 3. [1-5]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
 4. [1-6]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
- [1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

4.2.3. GSH Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait GSH düzeyleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. GSH (milimolar/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

GSH (milimolar/mg protein)						
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p	Farklılaşan Gruplar	
1 Kontrol	0,0006					
2 İndometazin	0,0002					
3 İndometazin+ lansor	0,0006					
4 400 mg zeytin yaprağı	0,0005	6	37,015	0.00	[2-1,3,4,6,7] [3-5,6]	[4-5,6] [5-1,6,7] [6-1,7] [1-7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,0002					
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,0004					
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,0005					

Tablo 7’de sunulan GSH (glutasyon) seviyelerine dair veriler, çeşitli çalışma grupları arasındaki potansiyel farklılıkları ortaya koymaktadır. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Post-hoc analizler, özellikle belirli gruplar arasındaki farkları detaylandırmaktadır. Örneğin İndometazin grubu, kontrol grubuna kıyasla düşük GSH seviyelerine işaret ederken, İndometazin+ lansor grubu daha yüksek bir GSH seviyesine sahiptir.

1. [2-1,3,4,6,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
 2. [3-5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
 3. [4-5,6]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır.
 4. [5-1,6,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
 5. [6-1,7]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
- [1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

4.2.4. Katalaz Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait Katalaz düzeyleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Katalaz (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

KATALAZ (U/mg protein)						
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p	Farklılaşan Gruplar	
1 Kontrol	2989,92					
2 İndometazin	983,41					
3 İndometazin+ lansor	2493,79					
4 400 mg zeytin yaprağı	2600,73	6	41,054	0.00	[2-1,3,4,6,7] [3-1,5,6]	[4-5,6,7] [5-1,6,7] [1-6] [1-7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	1155,88					
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	1714,43					
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	2103,73					

Tablo 8'deki KAT (katalaz) aktivite sonuçları çeşitli çalışma grupları arasında belirgin farklılıkları yansıtmaktadır. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($p < 0.05$). Post-hoc analizler, özellikle belirli gruplar arasındaki farkları detaylandırmaktadır. Örneğin, İndometazin grubu, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir katalaz aktivitesine işaret ederken, İndometazin+ lansor grubu ve 400 mg zeytin yaprağı grubu daha yüksek katalaz aktivitesine sahiptir.

1. [2-1,3,4,6,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
2. [3-1,5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
3. [4-5,6,7]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
4. [5-1,6,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
5. [1-6]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.

[1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur

4.2.5. MDA Düzeyleri

Çalışma gruplarına air MDA düzeyleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. MDA (Mikromolar/mg protein ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

		MDA (Mikromolar/mg protein)			
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p	Farklılaşan Gruplar
1 Kontrol	0,002				
2 İndometazin	0,011				
3 İndometazin+ lansor	0,003				
4 400 mg zeytin yaprağı	0,003	6	38,756	0.00	[2-1,3,4,5,6,7] [3-5,6] [4-5,6] [5-1,7] [6-1,7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,008				
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,007				
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,004				

Tablo 9’da sunulan MDA (malondialdehit) düzeyleri, çeşitli çalışma grupları arasında belirgin farklılıkları ortaya koymaktadır. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir anlamlı fark olduğunu göstermiştir ($p<0.05$). Post-hoc analizler, özellikle belirli gruplar arasındaki farkları detaylandırmaktadır. Örneğin, İndometazin grubu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek MDA düzeyine işaret ederken, İndometazin+ lansor grubu ve 400 mg zeytin yaprağı grubu daha düşük MDA düzeylerine sahiptir.

1. [2-1,3,4,5,6,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
2. [3-5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
3. [4-5,6]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır.

4. [5-1,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

[6-1,7]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

4.2.6. MPO Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait MPO düzeyleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. MPO (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

		MPO (U/mg protein)			
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p	Farklılaşan Gruplar
1 Kontrol	0,69				
2 İndometazin	0,21				
3 İndometazin+ lansor	0,60				
4 400 mg zeytin yaprağı	0,62	6	38,301	0.00	[2-1,3,4,6,7] [3-5,6] [4-5,6] [5-1,6,7] [1-6] [1-7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,18				
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,38				
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,49				

10'da sunulan MPO (miyeloperoksidaz) aktivite verileri, çeşitli çalışma grupları arasında belirgin farklılıkları göstermektedir. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir anlamlı fark olduğunu ortaya koymaktadır ($p<0.05$). Post-hoc analizler, özellikle belirli gruplar arasındaki farkları detaylandırmaktadır. İndometazin grubu, kontrol grubuna kıyasla daha düşük MPO aktivitesine işaret etmekte, bu durum diğer zeytin yaprağı gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlıdır.

1. [2-1,3,4,6,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
2. [3-5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.

3. [4-5,6]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır.
 4. [5-1,6,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
 5. [1-6]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
- [1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

4.2.7. SOD Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait SOD düzeyleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. SOD (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

		SOD (U/mg protein)			
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis H	p	Farklılaşan Gruplar
1 Kontrol	33,36				
2 İndometazin	10,33				
3 İndometazin+ lansor	23,80				
4 400 mg zeytin yaprağı	27,21	6	39,898	0.00	[2-1,3,4,7] [3-1,5,6] [4-1,5,6] [5-1,7] [6-1,7] [1-7]
5 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	12,45				
6 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	15,38				
7 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	22,12				

Tablo 11’de sunulan SOD (süperoksit dismutaz) aktivite verileri, çeşitli çalışma grupları arasında belirgin farklılıkları göstermektedir. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir anlamlı fark olduğunu ortaya koymaktadır ($p<0.05$). Post-hoc analizler, özellikle belirli gruplar arasındaki farkları detaylandırmaktadır. İndometazin grubu, kontrol grubuna kıyasla daha

düşük SOD aktivitesine işaret etmekte, bu durum diğer zeytin yaprağı gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlıdır.

1. [2-1,3,4,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
 2. [3-1,5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
 3. [4-1,5,6]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
 4. [5-1,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
 5. [6-1,7]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
- [1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

4.2.8. GPx Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait GPx düzeyleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. GPx (U/mg protein) ve çalışma grupları arasındaki istatistiksel farklar

		GPx (U/mg protein)				
	Ortalama	d	Kruskal-Wallis	H	p	Farklılaşan Gruplar
1	Kontrol	1,92				
2	İndometazin	0,23				
3	İndometazin+ lansor	1,47				
4	400 mg zeytin yaprağı	1,64	6	39,36	0.00	[2-1,3,4,7] [3-5,6] [4-5,6] [5-1,7] [6-1,7] [1-7]
5	100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,33				
6	200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	0,61				
7	400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	1,29				

Tablo 12'de sunulan GPx (glutatyon peroksidaz) aktivite verileri, çeşitli çalışma grupları arasında belirgin farklılıkları göstermektedir. Kruskal-Wallis H testi, gruplar arasında genel bir anlamlı fark olduğunu ortaya koymaktadır ($p<0.05$). Post-hoc analizler, özellikle belirli gruplar arasındaki farkları detaylandırmaktadır. İndometazin grubu, kontrol grubuna kıyasla daha düşük GPx aktivitesine işaret etmekte, bu durum diğer zeytin yaprağı gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlıdır.

1. [2-1,3,4,7]: İndometazin grubu ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.
2. [3-5,6]: İndometazin+ lansor grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmüştür.
3. [4-5,6]: 400 mg zeytin yaprağı grubu ile 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu arasında anlamlı bir farklılık vardır.
4. [5-1,7]: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.
5. [6-1,7]: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin ve Kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

[1-7]: 400 mg zeytin yaprağı+ indometazin grubu ile Kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

Tablo 13. Biyokimyasal analiz sonuçları ve gruplar arasındaki istatistiksel farklar

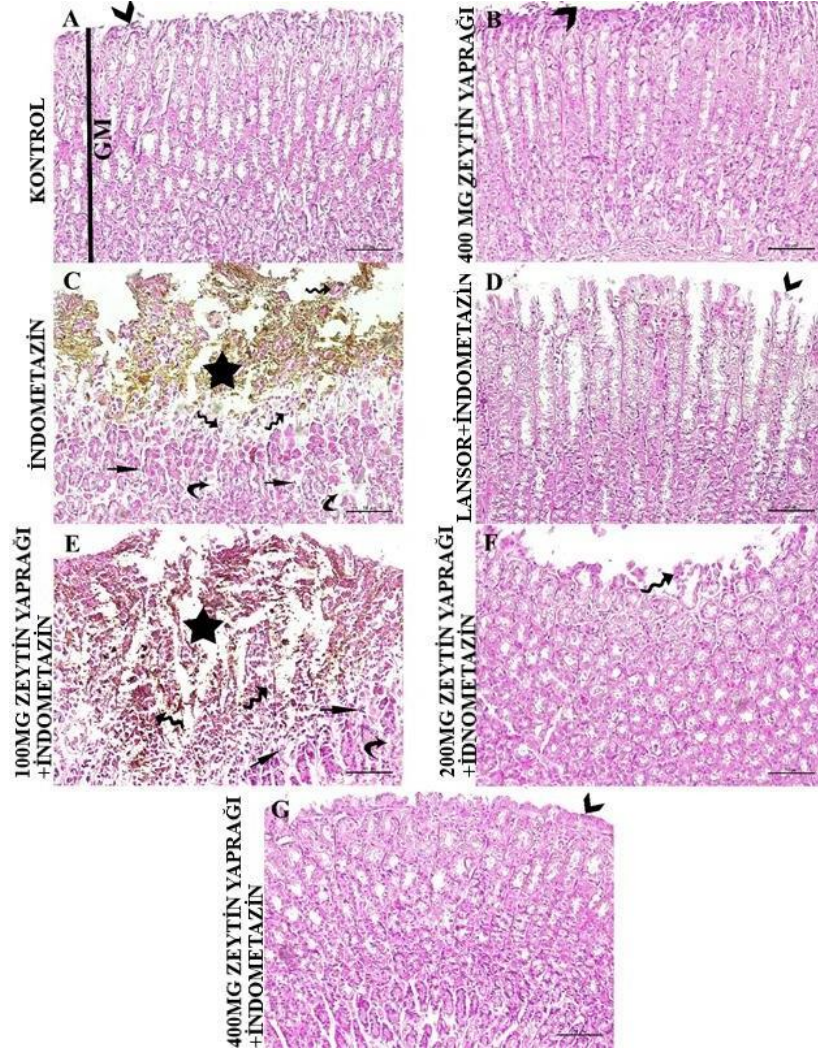
	TNF-α ng/L	IL-1β pg/L	GSH mg/g	KAT U/mg protein	MDA mmol/mg protein	MPO U/mg protein	SOD U/mg protein	GPx U/mg protein
İndometazin	347,9	2312,89	0,0002	983,41	0,011	0,21	10,33	0,23
İndometazin+ lansor	101,8	1078,51	0,0006	2493,79	0,003	0,6	23,8	1,47
İndometazin+ lansor	101,8	1078,51	0,0006	2493,79	0,003	0,6	23,8	1,47
400 mg zeytin yaprağı	96	849,03	0,0005	2600,73	0,003	0,62	27,21	1,64
100 mg zeytin yaprağı+ indometazin	215,4	1423,35	0,0002	1155,88	0,008	0,18	12,45	0,33
200 mg zeytin yaprağı+ indometazin	152,2	1233,31	0,0004	1714,43	0,007	0,38	15,38	0,61
400 mg zeytin yaprağı+ indometazin	126,5	1197,34	0,0005	2103,73	0,004	0,49	22,12	1,29
P<0	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

P<0.05 gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları göstermektedir.

4.3. Histopatolojik Bulgular

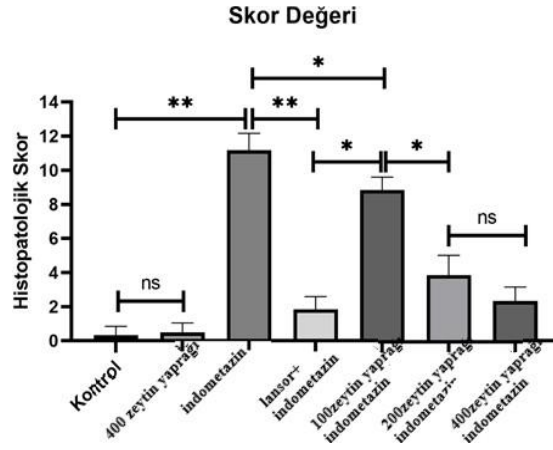
Kontrol grubundaki ratlardan izole edilen ve H&E ile boyanan mide bölümlerinin fotomikrografları Şekil 4'te sunulmuştur. Kontrol ve 400 mg zeytin yaprağı ekstresi grubundan alınan görüntülerde, mide mukozasının normal paryetal hücrelere sahip olduğu ve herhangi bir patolojinin bulunmadığı gözlenmiştir (Şekil 4 A-B). İndometazin ile ülser oluşturulan grupta (IND), mide dokusunda derin ve geniş alan kaplayan, şiddetli ülserasyon görülmüştür. Bununla birlikte, belirgin epitelyal hücre ayrılması, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (Şekil 4-C). İndometazin+lansor grubunda mide mukozasının normal yapıda olduğu gözlenirken (Şekil 1-D), 100 mg zeytin yaprağı ekstresi+indometazin grubunda orta düzeyde ülserasyon, epitelyal hücre ayrılması, ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüştür (Şekil 1-E). 200 mg zeytin yaprağı ekstresi+indometazin grubunda iyi derecede

iyileşme gözlenmiş, mide mukozası neredeyse normal histolojik görüntü sergilemiş ve ülseratif görüntünün belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Buna karşın yer yer epitelyal hücre ayrılması gözlenmiştir (Şekil 1-F). 400 mg zeytin yaprağı ekstresi+indometazin grubunda da ileri derecede iyileşme görülmüş, mide mukozasının normal histolojik görüntü sergilediği ve ülseratif görüntünün belirgin şekilde iyileştiği gözlenmiştir (Şekil 1-G).



Şekil 6.Farklı gruplardaki mide dokusunun fotomikroagrafları.

A: Kontrol, B: 400 mg zeytin yaprağı, C: indometazin, D: lansor+ indometazin, E: 100 mg zeytin yaprağı+ indometazin, F: 200 mg zeytin yaprağı+ indometazin, G:400 mg zeytin yaprağı + indometazin. Gastrik mukoza (GM), gastrik epitel (ok başı), epitelyal hücre ayrılması (kıvrımlı ok), ödem (eğri ok), inflamatuvar hücre



Şekil 7. Gastrik doku histolojisinin değerlendirilmesi.

Değerler ortalama ± SD (n=6) olarak verilmiş ve tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey testi ile analiz edilmiştir. Yıldız işareti (*: p<0.05; **: p<0.001; ns: anlamlı değil) gruplar arasındaki istatistiksel farkları gösterir, p<0.05.

5. TARTIŞMA

Gastrik ülser, mide asidi ile peptik aktiviteye maruz kalma neticesinde görülen, mukozadan başlayan ve en az mükölaris mukozayı içerecek şekilde oluşan, sınırları belli doku kaybıdır. Günümüzde gastrik ülser tedavisinde tercih edilen farmakolojik ajanlar arasında antiasitler, H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri yer almaktadır; bununla birlikte, bu ilaçların uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı, potansiyel yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Bi ve diğerleri, 2014; Olaleye ve diğerleri, 2013). Bu durum, alternatif tedavi yöntemlerine olan ilgiyi artırmaktadır. Geleneksel farmakolojik tedavilere ek olarak, bitkisel kaynaklar, ilaçların olası yan etkilerini azaltarak alternatif bir tedavi seçeneği sunmaktadır. (Dharmani ve diğerleri, 2005; Kumar ve diğerleri, 2011).

Zeytin yaprağının tıbbi kullanımı, uzun bir geçmişe sahip olan ve geleneksel tıpta yaygın olarak yer alan bir uygulamadır (Barbaro ve diğerleri, 2014). Zeytin ağacının farklı kısımları özellikle Akdeniz bölgesinde, çeşitli sağlık sorunlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. (Syed ve diğerleri, 2022). Antik çağlardan itibaren, zeytin yaprağının çeşitli sağlık yararları olduğuna inanılmıştır (Durlu Özkaya ve Özkaya, 2011). Antik Yunan ve Roma kültürlerinde, zeytin yaprağının yaraların iyileştirilmesi, ateşin düşürülmesi ve sindirim sistemi sorunlarının tedavisi gibi amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir (Ben Selam ve diğerleri, 2014; Şahin ve Bilgin, 2017). Orta çağda, zeytin yaprağının antibakteriyel ve antifungal özellikleri olduğuna dair inançlar yaygındı ve bu nedenle cilt enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır (Alternative Medicine Review 2009; Benavente-Garcia ve diğerleri, 2000). Zeytin (*Olea Europaea*) yaprağı ekstresinin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antioksidan aktiviteler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik özelliğe sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. (Owen ve diğerleri, 2000; Sanchez ve diğerleri, Tripoli ve diğerleri, 2005; 2007; Visioli ve diğerleri, 1998; Visioli ve diğerleri, 2002). Zeytin yaprağının terapötik özellikleri, içerdiği polifenol bileşiklerine atfedilmiştir. (El ve Karakaya, 2009; Talhaoui ve diğerleri, 2018).

Olea Europaea yaprakları, insan sağlığı üzerinde birçok yararlı etkiye sahip olan fenolik bileşiklerin doğal bir kaynağıdır (Soldo ve diğerleri, 2024). Zeytin yapraklarından izole edilen kimyasal bileşikler arasında oleuropein, ligstrosit, dimetiloleuropein, verbakozit, oleosin gibi sekoiridoitler; vanilik, kafeik, p-hidroksi benzoik, ferulik, kumarik asit gibi fenolik asitler; rutin, diosmetin, apigenin-7-O-rutinoside, luteolin-7,4'-O-diglukozit, luteolin-7-O-glukozit

gibi flavonoidler; β -amirin, β -sitosterol, oleanolik asit, eritrodiol, urs-2 β , 3 β -dihidroksi-12-en-28-oik asit, betulinik asit, uvaol, ursolik asit ve maslinik asit gibi triterpenoidler; pinoresinol gibi lignanlar yer almakta ve içeriğinde diğerk bazı özel bileşikler de bulunmaktadır (Alesci ve diğerkleri, 2021; Hashmi ve diğerkleri, 2015; Soldo ve diğerkleri, 2024).

Zeytin yapraklarının biyolojik potansiyeli, özellikle oleuropein, hidroksitirozol, verbakozit, oleuropein aglikon, ligstroside aglikon gibi fenolik sekoiridoitlerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir (Soldo ve diğerkleri, 2024). Oleuropein, zeytin yaprağının aktif bir bileşeni olup güçlü antioksidan etkisi ile bilinir (Dua ve diğerkleri, 2015). Oleuropeinin antiaterojenik, antiviral, antiinflamatuvar, antimikrobiyal özelliklerinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca oleuropeinin lipoprotein oksidasyonunu önlediği, antioksidan ve kanser önleyici olduğu ortaya konmuştur (Gikas ve diğerkleri, 2007). Ülseratif kolitli farelerin diyetine 56 gün boyunca %0,25 oranında (yaklaşık 500 mg/kg/gün) oleuropein eklenmesi sonucunda inflamatuvar sitokin salınımında azalma gözlenmiş ve bağırsak yara iyileşmesi teşvik edilmiştir. Bu durum, oleuropein'in antiinflamatuvar aktivitesini ortaya koymaktadır (Giner ve diğerkleri, 2013). *Olea Europaea*'nın ana biyoaktif metaboliti hidroksitriosolün, doğal olarak elde edilen güçlü bir antioksidan olduğu, diğerk yapısal alt birimi elenolik asitin ise güçlü antiviral etki gösterdiği bildirilmektedir (Fleming ve Etchells, 1967; Renis, 1975; Saija ve diğerkleri, 1998). Markin ve Duke (2003), yaptıkları çalışmalarında, zeytin yaprağında bulunan fenolik bileşiklerin *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus cereus* ve *Vibrio parahaemolyticus* gibi birçok mikroorganizmaya karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Gökmen ve arkadaşlarının (2016) çalışmalarında, zeytin yaprağı ekstraktının *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* (O157) ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda, oleuropeinin *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Salmonella typhi*, *Vibrio parahaemolyticus* ve *Staphylococcus aureus* gibi bakterilerin büyümesini baskılanabileceği rapor edilmiştir. (Li, 2016; Zorić, 2016).

Oleuropeinin antioksidan aktivitesi sayesinde mide ülserine karşı iyileştirici bir etki sağladığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, farelerde yapılan testlerde, %3.25 oleuropein içeren kurutulmuş zeytin yaprağı sulu ekstresinin intragastrik uygulama sonrasında aspirin kaynaklı gastrik ülserlere karşı belirgin bir antiülser etkinlik sergilediği bildirilmiştir (Fehri ve diğerkleri, 1996). Alirezaei ve arkadaşlarının (2012) yaptığı çalışmada, sıçanlarda etanol kaynaklı mide ülserine karşı uygulanan 12 mg/kg oleuropein ön tedavi dozunun, katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerini artırarak

etanolün neden olduğu mide ülserini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Alirezai ve diğeri, 2012). Bir başka çalışmada, korozif bir etanol konsantrasyonunun neden olduğu gastrik mukozal hasara karşı zeytin yaprağı ekstresinin (OLE) koruyucu etkisi araştırılmıştır. OLE'nin farklı dozlarda (40, 80 ve 120 mg/kg) uygulanan ön tedavisiyle mutlak etanol ile indüklenen gastrik lezyonların anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiş ve en etkili dozun 80 mg/kg olduğu belirlenmiştir (Dekansi ve diğeri, 2009a; Dekansi ve diğeri, 2009b).

Yapılan literatür taramalarında zeytin yaprağı ile ilgili çalışmaların daha çok oleuropein ile yapıldığı görülmüş, antiülser etkinin diğeri fenolik bileşiklerle de ilişkili olabileceğinden yola çıkılarak, çalışmamızda zeytin yaprağı ekstresi kullanılmıştır. Çalışmamızda gerçekleştirilen makroskopik incelemeler sonucunda, kontrol grubunda ve 400 mg zeytin yaprağı ekstresi verilen grupta midede herhangi bir harabiyet gözlenmedi. İndometazin ile birlikte verilen zeytin yaprağı ekstresinin (100 mg/kg- 200 mg/kg- 400 mg/kg) rat midesinde oluşturduğu harabiyet oranları sırasıyla %0,89, %0,67 ve %0,83 olarak tespit edildi. Biyokimyasal analizler sonucunda indometazin grubu, lansoprazol + indometazin grubu ve zeytin yaprağı ekstresi grupları ile kontrol grubu arasında GSH, KAT, MDA, MPO, SOD ve GPx değerleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p < 0.05$). Zeytin yaprağı ekstresi uygulanan gruplarda TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görüldü. ($H=40,216, p=0,00$). Bütün parametreler birlikte değerlendirildiğinde genellikle 200 ve 400 mg/kg dozların koruyucu etkili olduğu en etkili dozun 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi olduğu belirlendi. En yüksek dozun uygulandığı 400 mg zeytin yaprağı ekstresi grubunda herhangi bir toksik etki görülmeydi.

Abd-Allah ve diğeri (2024) tarafından yapılan çalışmada etanol ile indüklenen gastrik ülser in vivo modelinde oleuropein uygulanmasının IL-1 β , TNF- α ve TBARS konsantrasyonlarını azalttığı; prostaglandin E2 ve katalaz enzim seviyelerini artırdığı, görülmüştür. Unissa ve arkadaşları (2022) tarafından yapılan çalışmada ise etanol kaynaklı deneysel ülser modelinde çiğ zeytin yaprağı tozunun farklı dozlarda (100, 200, 400 mg/kg) uygulanmasının anti-ülser etki gösterdiği ve inflamatuvar sitokinlerin (IL-1B, IL-2, IL-4, IL-6 ve TNF-a) üretiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Anti-ülser aktivitenin en belirgin olduğu dozun 400 mg/kg olduğu ve bu aktivitenin, geleneksel omeprazol tedavisiyle neredeyse eşdeğer olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde çalışmamızda zeytin yaprağı ekstresi ile tedavi edilen gruplarda TNF- α düzeylerinde anlamlı bir azalma görülmüştür, bu da zeytin yaprağı ekstresinin inflamatuvar yanıtı olumlu yönde modüle edebileceğini göstermektedir. Yine çalışmamızda, zeytin yaprağı ekstresinin doza bağlı olarak IL-1 β seviyelerini azalttığı görülmüştür. Bu durum, zeytin yaprağı ekstresinin inflmasyonu azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

Althaiban (2018), indometazin tarafından indüklenen gastrik ülserde zeytin yaprakları ekstraktının antioksidan ve anti-enflamatuvar etkilerini araştırmış, zeytin yaprağı ekstresinin ülser öncesi indüksiyonunun mide ülserini azalttığını ve mide mukozasının normal yapısını koruduğunu saptamıştır. Ayrıca zeytin yaprağı alan sıçanlarda oksidatif stres parametre düzeyleri ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri önemli ölçüde azalmış ve mide antioksidan enzim aktivitelerinde önemli bir artış görülmüştür. Althaiban çalışmasında 450 mg/kg zeytin yaprağı ekstresinin, 300 mg/kg ile karşılaştırıldığında daha iyi bir koruyucu etkinlik gösterdiğini bildirmiştir. Althaiban'ın bulgularıyla uyumlu olarak, yaptığımız çalışmada da zeytin yaprağı ekstresinin indometazin tarafından indüklenen mide ülserini azalttığını ve mide mukozasının normal yapısını kısmen koruduğu gösterildi. Çalışmamızda ayrıca 200 ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresinin, 100 mg/kg doza kıyasla daha etkili bir koruma sağladığı belirlendi. Bu sonuçlar, zeytin yaprağı ekstresinin doz artışıyla daha iyi bir koruma sağladığını göstermektedir. TNF- α , IL-1 β gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin azalması da benzer bir şekilde her iki çalışmada da ortak bir bulgudur. Bu durum, zeytin yaprağı ekstresinin anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğunu ve indometazinle ilişkili inflamasyonu modüle edebileceğini göstermektedir.

Al-Quraishy ve diğerlerinin (2017) çalışmasında, sıçanlarda HCl/etanol ile indüklenen gastrite karşı zeytin yaprağı ekstresinin (OLE) gastroprotektif aktivitesi değerlendirmiş ve 100, 200 ve 300 mg/kg dozlarının %75, %85 ve %99 gibi yüksek koruma sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, 200 ve 300 mg/kg zeytin yaprağı ekstresinin gastrik mukus salgısını artırdığı ve mukozal hasar lezyonlarını hafiflettiği tespit edilmiştir. Benzer olarak çalışmamızdaki bulgular, zeytin yaprağı ekstresinin 200 ve 400 mg/kg dozunun mukozal hasar lezyonlarını hafifleterek gastroprotektif etki gösterdiğini doğrulamaktadır.

Yavaş'ın (2020) çalışmasında, zeytin yaprağının aktif bileşeni olan oleuropeinin, indometazinle oluşturulan ülser modelinde etkili bir şekilde gastrik koruma sağladığı belirtilmiştir. OLE uygulamasının, lipid peroksidasyon belirteci olan malondialdehit (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) seviyelerini düşürdüğü, süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon (GSH) düzeylerini artırdığını ortaya koymuştur. Benzer şekilde, çalışmamızda da zeytin yaprağı ekstresinin MDA ve MPO seviyelerini düşürdüğü, SOD ve GSH seviyelerini artırdığı gözlemlenmiştir. Her iki çalışmadaki bulgular, zeytin yaprağının antioksidan savunma sistemlerine destek olduğunu ve indometazinle ilişkili oksidatif strese karşı koruyucu bir etki sağladığını göstermektedir.

Koç ve diğerleri (2020), indometazin ile indüklenen mide ülseri üzerine oleuropein ve timolün gastroprotektif etkilerini inceledikleri araştırmalarında OLE (50, 100, 250 ve 500 mg/kg) ve timol (50, 100, 200 ve 500 mg/kg) kullanmışlardır. OLE ve timolün 500 mg/kg dozlarının uygulanmasında indometazin, 500 mg/kg timol dozu ve kombinasyon tedavi gruplarında artmış inflamasyon, oksidan/antioksidan dengesizlik ve apoptotik aktivitelerin meydana geldiği, buna karşılık 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında bu etkilerin gözlenmediği bildirilmiştir. Araştırma bulguları, yüksek doz (250 ve 500 mg/kg) OLE ve düşük doz timol'ün gastrik ülser modellerinde gastroprotektif etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, çalışmamızda da 200 ve 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresi verilen gruplarda pozitif gastroprotektif etkiler gözlenmiştir. Her iki çalışma da zeytin yaprağı ya da OLE'in yüksek dozlarda gastrik ülser oluşumunu önleme potansiyeline sahip olduğuna işaret etmektedir. Musa ve arkadaşları (2021) da zeytin yaprağı ekstresi (OLE)'nin NSAİİ'lerin neden olduğu gastrit ve mide ülserlerine karşı potansiyel gastroprotektif etkisini vurgulamıştır. Çalışmada 125, 250, 500 ve 10000 µg OLE kullanılmıştır. 1000 µg/mL konsantrasyondaki, OLE etanolik ekstraktının, süperoksit üzerinde %45 süpürme aktivitesine sahip olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte OLE için maksimum hidrojen peroksit radikal süpürme aktivitesi, 1000 µg/mL konsantrasyonunda %47 olarak belirlenmiştir. Süpürme potansiyeli, zeytin yaprağı ekstresinin fenolik içeriğiyle ilişkilendirilmiştir.

Zeytin yapraklarının terapötik bir ajan olarak kullanımının metabolizma üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir; ancak, bu bitkinin potansiyel toksik etkileri üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır. Guex ve diğerleri (2018) tarafından yapılan bir çalışmada *Olea Europea* yapraklarının etanolik ekstresinin (EEO) Wistar cinsi sıçanlar üzerindeki akut ve subakut toksisitesi incelenmiştir. Akut toksisitesi için 200 mg/kg EEO; subakut toksisite için farklı dozlarda (100, 200 ve 400 mg/kg) EEO 28 gün boyunca uygulanmıştır. EEO'nun tek ve tekrarlanan dozlarının herhangi bir toksisiteye sebep olmadığı bildirilmiştir. Hiedayati ve diğerleri (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, BALB/c farelerine 100 ve 200 mg/kg dozlarında zeytin yaprağı etanolik ekstresi (OLE) uygulandıktan sonra mide, karaciğer ve böbrek dokularındaki histopatolojik değişiklikler incelenmiştir. Bulgular, zeytin yaprağı ekstresinin mide dokularında koruyucu etki gösterdiğini, ancak 200 mg/kg dozunun karaciğer ve böbrek dokularında toksik etkilere neden olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde çalışmamızda da 400 mg/kg zeytin yaprağı ekstresinin mide dokusunda herhangi bir toksik etkiye neden olmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışma ile, zeytin yaprağının zengin fenolik içeriği ile önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu doğrulanmıştır. Zeytin yaprağı ekstresi uygulanan gruplarda ülser indeksinin belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir. İndometazin ile birlikte verilen zeytin yaprağı ekstresinin (100 mg/kg- 200 mg/kg- 400 mg/kg) rat midesinde oluşturduğu harabiyet oranları tespit edilerek zeytin yaprağı ekstresinin artan dozlarının midede belirgin bir koruyucu etki sergilediği görülmüştür. Doğal bir madde olan zeytin yaprağı ekstraktı, ülser etkilerinin azaltılması ve tedavi edilmesi konusunda umut vericidir.

Zeytin yaprağı ile ilgili çalışmalar değerlendirildiğinde zeytin yaprağının fenolik madde içeriği açısından çok değerli bir bitki olduğu, önemli biyolojik aktivitelere sahip olduğu ve ülser tedavisinde kullanılabilirliği daha iyi anlaşılmıştır. Yapılacak yeni çalışmalarla zeytin yaprağının daha etkili formülasyonlarının geliştirilip standart farmasötik formlarda sunulmasının bilim dünyasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ancak, bu etkilerin mekanizmasını anlamak ve klinik uygulamada kullanılabilirliğini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmayla ratlarda indometazin ile uyarılan mide ülseri modelinde zeytin yaprağı ekstresinin koruyucu etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, mide ülserlerinin patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığını, indometazin kullanımının mide mukozasında inflamasyonu artırarak, oksidatif stres oluşturduğunu doğrulamaktadır. Ayrıca indometazin kullanımına bağlı oksidatif stres ve inflamasyonun azaltılması için antioksidan desteklerinin kullanımının önemi tekrar ortaya konmuştur. Bulgularımız, zeytin yaprağı ekstresinin, antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikleri ile indometazin ile ilişkili olumsuz etkilerin önlenmesinde destekleyici ve mide ülserine karşı potansiyel koruyucu etkili olduğunu göstermiştir. Zeytin yaprağı ekstresinin gastrik ülser üzerindeki koruyucu ve tedavi edici özelliklerinin daha iyi anlaşılması için farklı dozlarda yapılacak yeni araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbas, A. M., Sakr, H. F. (2013). Effect of Selenium and Grape Seed Extract on Indomethacin-Induced Gastric Ulcers in Rats. *Journal of Pphysiology and Biochemistry*, 69(3), 527–537. doi:10.1007/s13105-013-0241-z.
- Abd-Allah H, Youshia J, Abdel Jaleel GA, Hassan A, El Madani M, Nasr M. (2024). Gastroprotective Chitosan Nanoparticles Loaded with Oleuropein: an In Vivo Proof of Concept. *Pharmaceutics*. 16(1):153. doi:10.3390/pharmaceutics16010153.
- Abdel-Raheem I. T. (2010). Gastroprotective Effect of Rutin Against Indomethacin-induced Ulcers in Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 107(3), 742–750. doi:10.1111/j.1742-7843.2010.00568.x
- Abdel-Tawab, M., Zettl, H., Schubert-Zsilavec, M. (2009). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: a Critical Review on Current Concepts Applied to Reduce Gastrointestinal Toxicity. *Current Medicinal Chemistry*, 16(16), 2042–2063. doi: 10.2174/092986709788682209.
- Aci, R. (2013). *Maclura pomifera bitkisinin su ekstresinin ratlarda indometazinle oluşturulan ülser modeli üzerine etkilerinin araştırılması ve antioksidan mekanizmasının incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Aebi, H. (1984). [13] *Catalase in vitro* (pp. 121–126). doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3.
- Ağgöl, A.G. (2017). *Zeytin yaprağı etil alkol ekstresi ve bundan izole edilen oleuropeinin emülsiyon formülasyonlarının diyabetik ratlar üzerine etkilerinin incelenmesi*. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Akçiçek, E. (2011). *Bitkisel Tedavide Güncel Araştırmalar-1: Eski İlaçlar, Yeni Uygulama Alanları [Sempozyum Sunumu]*. Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. İstanbul.
- Al-Azzawie, H. F., Alhamdani, M. S. (2006). Hypoglycemic and Antioxidant Effect of Oleuropein in Alloxan-diabetic Rabbits. *Life Sciences*, 78(12), 1371–1377. doi:10.1016/j.lfs.2005.07.029.

- Alesci, A., Miller, A., Tardugno, R., Pergolizzi, S. (2022). Chemical Analysis, Biological and Therapeutic Activities of *Olea Europaea L.* Extracts. *Natural Product Research*, 36(11), 2932–2945. doi:10.1080/14786419.2021.1922404.
- Alirezaei, M., Dezfoulian, O., Kheradmand, A., Neamati, S., Khonsari, A., Pirzadeh, A. (2012). Hepatoprotective Effects of Purified Oleuropein from Olive Leaf Extract Against Ethanol-induced Damages in the Rat. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 13, 218-226.
- Alirezaei, M., Dezfoulian, O., Sookhtehzari, A., Asadian, P., Khoshdel, Z. (2014). Antioxidant Effects of Oleuropein Versus Oxidative Stress Induced by Ethanol in the Rat Intestine. *Comparative Clinical Pathology*. 23, doi:10.1007/s00580-013-1791-8.
- Alternative Medicine Review. (2009). Olive Leaf Monograph, 14(1), 62-66.
- Althaiban, A.M. (2018). Antiulcer Potential of Olive Leaves Extract in Gastric Ulcer Induced by Indomethacin in Male Rats: Antioxidant and Anti-inflammatory Effects. *Pharmacophore*, 9(6), 57-64.
- Al-Quraishy, S., Othman, M. S., Dkhil, M.A., Abdel Moneim, A.E. (2017). Olive (*Olea Europaea*) Leaf Methanolic Extract Prevents Hcl/Ethanol-Induced Gastritis in Rats by Attenuating Inflammation and Augmenting Antioxidant Enzyme Activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 91, 338–349. doi:10.1016/j.biopha.2017.04.069.
- Atalay, R. (2017). *Uterotonik ilaçların prokinetik etkinliğinin araştırılması (deneysel çalışma)*. Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya.
- Avcıoğlu, M. (2019). *Ratlarda İndometazin ile oluşturulan gastrik ülserde hypericum perforatum ekstraktının gastroprotektif etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Aydın Berktaş, Ö., Atalay Dumlu, F. (2022). Sıçanlarda İndometazin ile İndüklenen Mide Ülseri Üzerine Badem ve Elma Yağının Koruyucu Etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 196-201.
- Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Arciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., Balsano, C. (2014). Effects of the Olive-derived Polyphenol Oleuropein on Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), 18508–18524. doi:10.3390/ijms151018508.

- Beauchamp, G. K., Keast, R. S., Morel, D., Lin, J., Pika, J., Han, Q., Lee, C. H., Smith, A. B., Breslin, P. A. (2005). Phytochemistry: Ibuprofen-like Activity in Extra-virgin Olive Oil. *Nature*, 437(7055), 45–46. doi:10.1038/437045a.
- Bellmann S, Lelieveld J, Gorissen T, Minekus M, Havenaar R. (2016). Development of an Advanced in Vitro Model of the Stomach and its Evaluation Versus Human Gastric Physiology. *Food Research International*. 88:191-8. en.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuno, A., Del Rio, J.A. (2000). Antioxidant Activity of Phenolics Extracted from *Olea Europaea L.* Leaves. *Food Chemistry* 68, 457-462.
- Bi, W. P., Man, H. B., Man, M. Q. (2014). Efficacy and Safety of Herbal Medicines in Treating Gastric Ulcer: a Review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(45), 17020–17028.
- Bianco, A., Ramunno, A. (2006). The Chemistry of *Olea Europaea*. *Studies in Natural Products Chemistry*, 33, 859-903. doi: 10.1016/S1572-5995(06)80042-6
- Bulotta, S., Celano, M., Lepore, S., Montalcini, T., Pujia, A., Russo, D. (2014). Beneficial Effects of the Olive Oil Phenolic Components Oleuropein and Hydroxytyrosol: Focus on Protection Against Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Journal of Translational Medicine*. doi:12. 219. 10.1186/s12967-014-0219-9.
- Bonvino, N. P., Liang, J., McCord, E. D., Zafiris, E., Benetti, N., Ray, N. B., ... Karagiannis, T. C. (2018). OliveNet™: a Comprehensive Library of Compounds from *Olea Europaea*. *Database: The Journal of Biological Databases and Curation*, 2018, bay016. doi:10.1093/database/bay016.
- Bozkurt, İ. (2015). *Maclura pomifera bitkisinden izole edilen pomiferin maddesinin ratlarda indometazin ile oluşturulan gastrik hasar üzerine etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Bradford, M. M. (1976). A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-dye Binding. *Analytical Biochemistry*, 72(1–2), 248–254. doi:10.1016/0003-2697(76)90527-3
- Büyükçöşkun, Z. İşbil. N. (2002). Stres Ülseri ve Nöropeptidler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 28(3), 109-113.
- Chen, X. Y., Chen, H. M., Liu, Y. H., Zhang, Z. B., Zheng, Y. F., Su, Z. Q., ... & Huang, X. Q. (2016). The Gastroprotective Effect of *Pogostone* from *Pogostemonis Herba* Against

- Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Rats. *Experimental Biology and Medicine*, 241(2), 193-204. doi:10.1177/1535370215600099.
- Cacace, J. E., Mazza, G. (2003). Optimization of Extraction of Anthocyanins from Black Currants with Aqueous Ethanol. *In 240 Journal of Food Science* (Vol. 68, Issue 1).
- Çağdaş, E., Seydim, A. C. (2016). Üzüm Çekirdeğinden Fenolik Bileşen Ekstraksiyonunun Yüzey Yanıt Metodu ile Optimizasyonu. *Gıda*, 41(6), 403-410.
- Dekanski, D., Janićijević-Hudomal, S., Tadić, V.M., Marković, G., Arsić, I., Mitrović, D. (2009a). Phytochemical Analysis and Gastroprotective Activity of an Olive Leaf Extract. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 74, 367-377.
- Dekanski, D., Janićijević-Hudomal, S., Ristić, S., Radonjić, N. V., Petronijević, N. D., Piperski, V., & Mitrović, D. M. (2009b). Attenuation of Cold Restraint Stress-Induced Gastric Lesions by an Olive Leaf Extract. *General Physiology and Biophysics*, 28 Spec No, 135–142.
- Dua S, Bhat ZF, Kumar S. (2015). Effect of Oleuropein on the Oxidative Stability and Storage Quality of Tabaq-maz, Fried Mutton Ribs. *Food Bioscience*, (12): 84-92.
- Durlu-Özkaya, F., Özkaya, M.T. (2011). Oleuropein Using as an Additive for Feed and Products Used for Humans. *Journal of Food Processing & Technology* 2:113. doi:10.4172/2157-7110.1000113.
- EFSA. (2014). *Scientific Opinion on the Substantiation of a Health Claim Related to Olive (Olea Europaea L.) Leaf Water Extract and Increase in Glucose Tolerance Pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006*. *EFSA Journal* 12(5): 3655. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3655> adresinden erişildi.
- El, S. N., Karakaya, S. (2009). Olive Tree (*Olea Europaea*) Leaves: Potential Beneficial Effects on Human Health. *Nutrition Reviews*, 67(11), 632–638. doi:10.1111/j.1753-4887.2009.00248.x.
- Fawcett D. W., Bloom W., Raviola E., Angevine J. B., Maximov A. (1994). *Bloom and Fawcett a Textbook of Histology* içinden (12. bs. ss. 599- 615) London: Chapman Hall.
- Fehri, B., Aiache, J. M., Mrad, S., Korbi, S., Lamaison, J. L. (1996). *Olea Europaea L.*: Stimulant, Anti-ulcer and Anti-inflammatory Effects. *Bollettino Chimico-Farmaceutico*, 135(1), 42-49.

- Ferrier, D.R. (2019). Pentoz Fosfat Yolu ve Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat. Engin Ulukaya (Ed.). *Lippincott Biyokimya* içinden (13. bs. ss. 144-154). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
- Fleming, H. P., Etchells, J. L. (1967). Occurrence of an Inhibitor of *Lactic acid bacteria* in Green Olives. *Applied Microbiology*, *15*(5), 1178–1184. doi:10.1128/am.15.5.1178-1184.1967.
- Fomenko, I., Sklyarov, A., Bondarchuk, T., Biletska, L., Panasyuk, N., Wallace, J. L. (2014). Effects of Conventional and Hydrogen Sulfide-releasing Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Rats with Stress-induced and Epinephrine-induced Gastric Damage. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, *17*(6), 528–537. doi:10.3109/10253890.2014.967207.
- Gartner L.P. Hiatt J.L., (2019). Renkli Histoloji Atlası, Çev. Ed. A. Dağdeviren F.S., Yeo C.J. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. English.
- Gikas, E., Bazoti, F., Tzarbopoulos, A. (2007). Conformation of Oleuropein, the Major Bioactive Compound of *Olea Europea*. *Journal of Molecular Structure-Theochem J Mol Struc-Theochem*. *821*. 125-132. doi:10.1016/j.theochem.2007.06.033.
- Giner, E., Recio, M. C., Rios, J. L., & Giner, R. M. (2013). Oleuropein Protects Against Dextran Sodium Sulfate-induced Chronic Colitis in Mice. *Journal of Natural Products*, *76*(6), 1113-1120.
- Goulas, V., Exarchou, V., Troganis, A.N., Psomiadou, E., Fotsis, T., Briasoulis, E., Gerothanassis, I.P. (2009). Phytochemicals in Olive-leaf Extracts and their Antiproliferative Activity Against Cancer and Endothelial Cells. *Molecular Nutrition & Food Research*, (53), 600-608.
- Gökmen, M., Akkaya, L., Kara, E., Gök, V., Önen, A. & Ektik, N. (2016). Zeytin Yaprağı Ekstraktı İlavesinin Köftelerde *S. Typhimurium*, *E. Coli* O157 ve *S. Aureus* Gelişimi Üzerine Etkisi. *Akademik Gıda*, *14*(1), 28-32.
- Göktürk, H.Ş. (2017). Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Endikasyon, Kontrendikasyon, Endikasyonsuz Kullanım, Komplikasyonları Önlemek İçin Ne Yapmalı? *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, *21*(1), 31-38.

- Gözcü. L. (2014). *Ratlarda indometazinle oluşturulan mide ülserlerinde hippophae rhamnoides l. (yabani iğde) yaprak ekstresinin antiülserojenik etkilerinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.
- Guex, C.G., Reginato, F.Z., Figueredo, K.C., da Silva, A.R.H.D., Pires, F.B., Jesus, R.D. ... Bauermann, L.F. (2018). Safety Assessment of Ethanolic Extract of *Olea Europaea L.* Leaves After Acute and Subacute Administration to Wistar Rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP*, 95, 395–399. doi:10.1016/j.yrtph.2018.04.013.
- Guzmán-Gómez, O., García-Rodríguez, R.V., Pérez-Gutierrez, S., Rivero-Ramírez, N.L., García-Martínez, Y., Pablo-Pérez, S.S., ... Chamorro-Cevallos, G. (2023). Protective Effect of the Phycobiliproteins from *Arthrospira maxima* on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in a Rat Model. *Plants*, 12(8):1586. doi:10.3390/plants12081586.
- Gürbüz, M. (2018). *Diyabetik ratlarda zeytin yaprağı ekstresinin glisemik, kolesterolemik ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Haddad, M. A., El-Qudah, J., Abu-Romman, S., Obeidat, M., Iommi, C., & Jaradat, D. M. M. (2020). Phenolics in Mediterranean and Middle East Important Fruits. *Journal of AOAC International*, 103(4), 930–934. doi:10.1093/jaoacint/qs2027.
- Hadrich F, Mahmoudi A, Bouallagui Z, Feki I, Isoda H, Fève B, Sayadi S. (2016). Evaluation of Hypocholesterolemic Effect of Oleuropein in Cholesterol-fed Rats. *Chemico-Biological Interactions*, (252),54-60.
- Hashmi, M. A., Khan, A., Hanif, M., Farooq, U., & Perveen, S. (2015). Traditional Uses, Phytochemistry, and Pharmacology of *Olea Europaea* (Olive). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2015, 541591. doi:10.1155/2015/541591.
- Hiedayati, N., Rachmawati, N. M., Auda, R., Dzaki, M. I., Kamila, N., & Purnomo, A. (2017, December). *The Effect of Ethanolic Extract of Olive (Olea Europea L.) Leaves on BALB/c Mice*. In 1st International Integrative Conference on Health, Life and Social Sciences (ICHLaS 2017). Atlantis Press.
- Junquiera L-C, Corneiro J., Keley R. O. (1993). *Basic Histology*. (7. bs. ss. 346-356.) Y. Aytekin (Ed.). İstanbul: Barış Kitabevi.

- Karaboğa Arslan, A. K., Öztürk, E., Yerer, M.B., Koşar, M. (2017). Zeytin Yaprağındaki Oleuropein ve Farmakolojik Etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26(1), 89-93. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/eujhs/issue/44565/552995>.
- Karaboğa, İ., Dökmeci, A. H., Ovalı, M. A., Yılmaz, A. (2017). Etanol Uyarımlı Sıçan Akut Mide Mukoza Hasar Modelinde Hypericum Perforatum'un Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 5(3), 99-108.
- Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*. 1(1).
- Karasu, Z. (2011). "Stres Ülseri ve Profilaksisi." *Ege Tıp Dergisi* 40(2)127-130.
- Kevin M.G.T (2017). Michael Ea. Aulton's Pharmaceutics E-Book: *Elsevier*.
- Kılıçarslan, H., Kalyon, S., Yenice, N. (2011). Peptik Ülser Etyopatogenezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 27(2), 65-69. doi:10.5222/otd.2011.065.
- Kierszenbaum A.L. (2006). *Histoloji ve Hücre Biyolojisi içinden* (ss. 409-420). R. Demir (Ed.) Ankara: Palme Yayıncılık.
- Koç, K., Cerig, S., Ucar, S., Colak, S., Bakir, M., Erol, H. S., ... Geyikoglu, F. (2020). Gastroprotective Effects of Oleuropein and Thymol on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Sprague-Dawley Rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 43(5), 441-453. doi:10.1080/01480545.2018.1530261.
- Küçükler, S. (2018). *Ratlarda indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerine chrysin'in etkilerinin araştırılması*. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Kültür, Ş., Altınbaşak, O., Anıl, S., Melikoğlu, G. (2017). Türkiye'de Mide Ülserinde Kullanılan Tıbbi Bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal* 22(1): 1-14. doi:10.12991/mpj.2018.35.
- Kwon, D. A., Kim, Y. S., Baek, S. H., Kim, S. K., Kim, H. K., Jo, S. K., ... Lee, H. S. (2019). Protective Effects of a Standardized Extract (HemoHIM) Using Indomethacin- and Ethanol/HCl-induced Gastric Mucosal Injury Models. *Pharmaceutical Biology*, 57(1), 543-549. doi:10.1080/13880209.2019.1651875.
- Laine, L., Takeuchi, K., Tarnawski, A. (2008). Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.030.

- Li, X., Liu, Y., Jia Q., LaMacchia, V., O'Donoghue, K. Huang, Z. (2016). A Systems Biology Approach to Investigate the Antimicrobial Activity of Oleuropein. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 43(12), 1705-1717.
- Lim, T.K. (2012). *Olea Europaea*. in: *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants*. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4053-2_12 adresinden erişildi.
- Markin, D., Duek, L. Berdicevsky, I. (2003). In Vitro Antimicrobial Activity of Olive Leaves, *Mycoses*, 46(3-4),132- 136.
- Marsillo, V., B. Lanza. (1998). Characterisation of an Oleuropein Degrading Strain of *Lactobacillus plantarum*. Combined Effects of Compounds Present in Olive Fermenting Brines (phenols, glucose and NaCl) on Bacterial Activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 76, 520-524.
- Menduh, B. (2015). *Zeytin, zeytin çekirdeği ve zeytin yaprağındaki oleuropein bileşiğinin izolasyonu ve miktarlarının karşılaştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Mills, S.E. (2012). *Histology for Pathologist*, 4th ed, Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins.
- Miura, T., Muraoka, S., Fujimoto, Y. (2002). Lipid Peroxidation Induced by Indomethacin with Horseradish Peroxidase and Hydrogen Peroxide: Involvement of Indomethacin Radicals. *Biochemical Pharmacology*, 63(11), 2069–2074. doi:10.1016/s0006-2952(02)00995-4).
- Mohamed, O., Abulsoud, A. (2013). The Potential Role of Oxidative Stress in Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs Induced Gastric Ulcer in Rats. *The Arab Journal of Laboratory Medicine*, 39(3), 683–695.
- Mumcu, A. (2023). Olive Leaf: Antimicrobial and Antioxidant Properties, Food Applications, and Current Studies. *Eurasian Journal of Food Science and Technology*. 7(1), 23-43.
- Musa, A., Shady, N.H., Ahmed, S.R., Alnusaire, T.S., Sayed, A.M., Alowaiesh, B.F., ... Abdelmohsen, U.R. (2021). Antiulcer Potential of *Olea Europea L. cv. Arbequina* Leaf Extract Supported by Metabolic Profiling and Molecular Docking. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(5), 644. doi:10.3390/antiox10050644.
- Narayanan, M., Reddy, K. M., Marsicano, E. (2018). Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* Infection. *Missouri Medicine*, 115(3), 219–224.

- Odabasoglu, F., Cakir, A., Suleyman, H., Aslan, A., Bayir, Y., Halici, M., Kazaz, C. (2006). Gastroprotective and Antioxidant Effects of Usnic Acid on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 103(1), 59–65. doi:10.1016/j.jep.2005.06.043.
- Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. doi:10.1016/0003-2697(79)90738-3.
- Okon J.E., Egesie G.U. (2018). Gastrin, Histamine Prostaglandin: Indicators for Assessing Efficacy of Cimetidine, Omeprazole and Ranitidine in Gastric Ulcer Treatment. *Janaki Medical College Journal of Medical Science*. 5(2), 5-12.
- Olaleye, M. T., Akinmoladun, A. C., Crown, O. O., Ahonsi, K. E., Adetuyi, A. O. (2013). Homopteroicarpin Contributes to the Restoration of Gastric Homeostasis by Pterocarpus Erinaceus Following Indomethacin Intoxication in Rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(3), 200–204. doi:10.1016/S1995-7645(13)60023-1.
- Otero, D.M., Lorini, A., Oliveira, F.M., Antunes, B.F., Oliveira, R.M., Zambiasi, R.C. (2021). Leaves of *Olea Europaea L.* as a Source of Oleuropein: Characteristics and Biological Aspects. *Research, Society and Development*, 10(13), e185101321130. doi:10.33448/rsd-v10i13.21130.
- Owen, R.W., Giacosa, A., Hull, W.E., Haubner, R., Würtele, G., Spiegelhalder, B., Bartsch, H. (2000). Olive Oil Consumption and Health: the Possible Role of Antioxidants. *The Lancet Oncology*, 1(2), 107-112.
- Özcan, M.M., Matthäus, B. (2017). A Review: Benefit and Bioactive Properties of Olive (*Olea Europaea L.*) Leaves. *European Food Research and Technology*, 243(1), 89-99.
- Özçimen, D., Yücel, S., Tatlı, A. (2010). *Zeytin yaprağının kullanım alanları*. [Sonuç Bildirgesi], Zeytin ve Zeytinyağı Sektöründe Ortak Akıl ve Güç Birliği 154-182. Esenler, İstanbul.
- Paglia, D.E., Valentine W.N. (1967). Studies on the Quantitative and Qualitative Characterization of Erythrocyte Glutathione Peroxidase. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 70(1), 158-169.
- Panizzi, L., M.L. Scarpati and G. Oriente. (1960). Chemical Structure of Oleuropein, Bitter Glucoside of Olive with Hypotensive Activity. *Gazzetta Chimica Italiana*, 90,1449-1485.

- Polat, B. (2009). *Sıçan Mide dokusunun indometazin toksisitesine karşı adaptasyonu*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Qadir, N.M., Ali, K.A., Qader, S.W. (2016). Antidiabetic Effect of Oleuropein from *Olea Europaea* Leaf Against Alloxan Induced Type 1 Diabetic in Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59.
- Owen, R.W., A. Giacosa, W.E. Hull, R. Haubner, G. Würtele, B. Spiegelhalder and H. Bartsch. (2000). Olive Oil Consumption and Health: the Possible Role of Antioxidants. *Lancet. Oncol.* 21:107–112.
- Rahmanian, N., Jafari, S.M., Wani, T.A. (2015). Bioactive Profile, Dehydration, Extraction and Application of the Bioactive Components of Olive Leaves. *Trends in Food Science & Technology*, 42(2), 150–172. doi: 10.1016/j.tifs.2014.12.009.
- Renis, H. E. (1975). Inactivation of *Myxoviruses* by Calcium Elenolate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 8(2), 194-199.
- Román, B., González-Verdejo, C. I., Peña, F., Nadal, S., & Gómez, P. (2012). Evaluation of Different Pulverisation Methods for RNA Extraction in Squash Fruit: Lyophilisation, Cryogenic Mill and Mortar Grinding. *Phytochemical Analysis*, 23(6), 622–626. doi:10.1002/pca.2364.
- Ross, M.H., Pawlina, W. (2014). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*. B. Baykal (Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık. ss. 574-586.
- Sabiu, S., Garuba, T., Sunmonu, T., Ajani, E., Sulyman, A., Nurain, I., Balogun, A. (2015). Indomethacin-Induced Gastric Ulceration in Rats: Protective Roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. *Toxicology Reports*, 2, 261–267. doi:10.1016/j.toxrep.2015.01.002.
- Saija, A., Trombetta, D., Tomaino, A., Cascio, R. L., Princi, P., Uccella, N., ... Castelli, F. (1998). In Vitro Evaluation of the Antioxidant Activity and Biomembrane Interaction of the Plant Phenols Oleuropein and Hydroxytyrosol. *International Journal of Pharmaceutics*, 166(2), 123-133.
- Saka, M., Köşeler, E., Metin, S. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi, *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi içinden* (ss. 21-25). Alphan, M.E.T. (Edt). Ankara. Hatipoğlu Yayınevi, 2013, ss 541-638.

- Sanchez, J.C., Alsina, M.A., Herrlein, M.K., Mestres, C. (2007). Interaction Between the Antibacterial Compound, Oleuropein, and Model Membranes. *Colloid Polymer Science*, (285), 1351-1360.
- Sedlak, J., Lindsay, R. H. (1968). Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Analytical Biochemistry*, 25, 192–205. doi:10.1016/0003-2697(68)90092-4.
- Silvan, J.M., Guerrero-Hurtado, E., Gutiérrez-Docio, A., Alarcón-Cavero, T., Prodanov, M., Martínez-Rodríguez, A.J. (2021). Olive-Leaf Extracts Modulate Inflammation and Oxidative Stress Associated with Human *H. pylori* Infection. *Antioxidants*. 10(12):2030. doi:10.3390/antiox10122030.
- Soldo B, Bilušić T, Giacometti J, Ljubenković I, Čikeš Čulić V, Bratanić A, ... Ilić K. A. (2024). Comparative Study of Oleuropein Extraction from Wild Olive Leaves (*Olea Europea* subsp. *oleaster*, Hoffmanns. & Link), Its Gastrointestinal Stability, and Biological Potential. *Applied Sciences*. 14(2):869. doi:0.3390/app14020869.
- Song, H., Hou, X., Zeng, M., Chen, X., Chen, X., Yang, T., ... Yu, R. (2020). Traditional Chinese Medicine Li-Zhong-Tang Accelerates the Healing of Indomethacin-induced Gastric Ulcers in Rats by Affecting TLR-2/MyD88 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 259, 112979.
- Suleyman, H., Albayrak, A., Bilici, M., Cadirci, E., Halici, Z. (2010). Different Mechanisms in Formation and Prevention of Indomethacin-induced Gastric Ulcers. *Inflammation*, 33(4), 224–234. doi:10.1007/s10753-009-9176-5.
- Sun Y, Larry WO, LA. Y.(1988). Simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34: 497-500.
- Syed, R. U., Moni, S. S., Alfaisal, R. H., Alrashidi, R. H., Alrashidi, N. F., Wadeed, K. M., ... Abdulhaq, A. A. (2022). Spectral Characterization of the Bioactive Principles and Antibacterial Properties of Cold Methanolic Extract of *Olea Europaea* from the Hail Region of Saudi Arabia. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(8), doi:10.1016/j.arabjc.2022.104006.
- Şahin, S., Bilgin, M. (2017). Olive tree (*Olea Europaea* L.) Leaf as a waste by-Product of Table Olive and Olive Oil Industry: a Review. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(4), 1271–1279. doi:10.1002/jsfa.8619.

- Talhaoui, N., Taamalli, A., Gómez-Caravaca, A. M., Fernández-Gutiérrez, A., Segura-Carretero, A. (2015). Phenolic Compounds in Olive Leaves: Analytical Determination, Biotic and Abiotic Influence, and Health Benefits. *Food Research International*, 77(2), 92–108. doi:10.1016/j.foodres.2015.09.011.
- Talhaoui, N., Trabelsi, N., Taamalli, A., Verardo, V., Maria Gómez-Caravaca, A., Fernández-Gutiérrez, A., Arraez-Roman, D. (2018). Chapter 12 - *Olea Europaea* as Potential Source of Bioactive Compounds for Diseases Prevention. *Elsevier*, 57, 389-411. doi:10.1016/B978-0-444-64057-4.00012-0.
- Taşdemir, B. (2016). *Ratlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser üzerine silimarinin koruyucu etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Taufiq, N., Sulfiani, S. (2023). Antioxidant Activity of Ethanol and n-hexane Extracts of Javanese Bark (*Lannea coromandelica*) Using the DPPH Method. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 11. 43-48. doi:10.30598//ijcr.2023.11-tau.
- Tripoli, E., Giammanco, M., Tabacchi, G., Di Majo, D., Giammanco, S., La Guardia, M. (2005). The Phenolic Compounds of Olive Oil: Structure, Biological Activity and Beneficial Effects on Human Health. *Nutrition Research Reviews*, 18(1), 98–112. doi:10.1079/NRR200495.
- Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK]. (2023). *Zeytin Üretimi, 2022. Türkiye İstatistik Kurumu*. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/DownloadIstatistikselTablo?p=zX8mhYRLjC64H6cTIITyXEI4QyF32QNXZJFQV9KwzVcBxRaF6iW3wMsw09iX6DqR> adresinden erişildi.
- Uçar, S. (2018). *Siçanlarda indometazin ile teşvik edilmiş gastrik ülserlere karşı timol ve oleuropein'in etkileri*. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Unissa, R., Moni, S.S., Banu, H., Alrahef, S.S., Alrahef, S.S, Alenazi, T.K.M. ... Thaha, M. M. (2022). Anti-ulcer Properties, Cytokines, and Apoptosis Regulatory Effects of *Olea Europaea* Leaves from Hail Province, Saudi Arabia. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 50(3), 12891-12891.
- Uyar Gazezoğlu, O. (2017). *İnsan midesindeki enteroendokrin hücrelerin histokimyasal ve immün histokimyasal olarak incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Muğla.

- Vane, J. R. (1971). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology*, 231(25), 232–235. doi:10.1038/newbio231232a0.
- Verma, S., Kumar, V. L. (2016). Attenuation of Gastric Mucosal Damage by Artesunate in Rat: Modulation of Oxidative Stress and NFκB Mediated Signaling. *Chemico-biological Interactions*, 257, 46–53. doi:10.1016/j.cbi.2016.07.027.
- Visioli, F., Bellomo, G., Galli, C. (1998). Free Radical-Scavenging Properties of Olive Oil Polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 247(1), 60–64. doi:10.1006/bbrc.1998.8735.
- Visioli, F., Bellomo, G., Montedoro, G.F., Galli, C. (1995). Low Density Lipoprotein Oxidation is Inhibited in Vitro by Olive Oil Constituents. *Atherosclerosis*. 17(1), 25-32, doi:10.1016/0021-9150(95)05546-9.
- Vogel, P., Kasper Machado, I., Garavaglia, J., Zani, V.T., de Souza, D., Morelo, S.D.B. (2014). Polyphenols Benefits of Olive Leaf (*Olea Europaea* L) to Human Health. *Nutricion Hospitalaria*, 31(3), 1427-1433.
- Yarım, Z. (2016). *Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda zeytin yaprağı ekstresinin glikoz metabolizmasında etkili olan karaciğer enzimleri üzerine etkisinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay.
- Yavaş, A. (2020). *İndometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde oleuropeinin dna hasarı ve oksidatif stres üzerindeki etkisi*. Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın.
- Yıldırım, M. (2013). Sindirim Sistemi. *İnsan Anatomisi* içinden (5. bs. ss.188-190). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
- Yodoi, J., Tian, H., Masutani, H., Nakamura, H. (2016). Thiol Redox Barrier; Local and Systemic Surveillance Against Stress and Inflammatory Diseases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 595, 88-93.
- Yoshida, N., Yoshikawa, T., Nakamura, Y., Sakamoto, K., Takenaka, S., Boku, Y., Kassai, K., & Kondo, M. (1997). Interactions of Neutrophils and Endothelial Cells Under Low Flow Conditions in vitro. *Shock (Augusta, Ga.)*, 8(2), 125–130. doi:10.1097/00024382-199708000-00011.
- Yoshikawa, T., Naito, Y., Kishi, A., Tomii, T., Kaneko, T., Inuma, S., ...AKondo, M. (1993). Role of Active Oxygen, Lipid Eroxidation, and Antioxidants in the Pathogenesis of

Gastric Ucosal Injury Induced by Indomethacin in Rats. *Gut*, 34(6), 732–737.
doi:10.1136/gut.34.6.732.



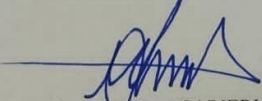
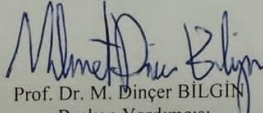
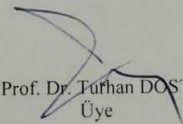

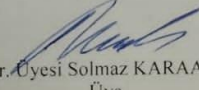
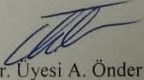
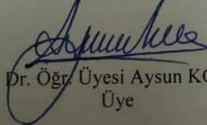
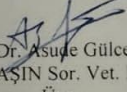
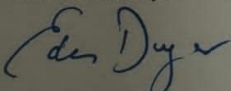
Yuan, Y., Padol, I. T., Hunt, R. H. (2006). Peptic ulcer disease today. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3(2), 80-89.

Ziyanok, S. (2014). *Tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda silimarin, oleuropein ve saksagliptinin oksidan – antioksidan sistemler üzerine etkisi*. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Zorić, N., Kopjar, N., Bobnjarić, I., Horvat, I., Tomić, S. Kosalec, I. (2016). Antifungal Activity of Oleuropein Against *Candida albican*-The in vitro study. *Molecules*, 21(12), 1631.

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HADYEK)

	<p>T.C. AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (AYDIN ADÜ-HADYEK)</p>	
Aydın 19.01.2023		
Oturum	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı I. Oturum	
Sayı	: 64583101/2023/19	
Proje Başlığı	: İndometazin ile mide ülseri oluşturulan ratlarda zeytin(<i>Olea europaea</i>) yaprağı ekstresinin koruyucu etkilerinin araştırılması	
Proje Yürütücüsü	: Serap ÜNÜBOL AYPAK	
Proje Ekibi	: Merve UYAR	
Bu çalışmanın hiçbir bölümünde		
İnsan embriosu ve fötüsü kullanılması		
İnsan embriosu ve fötüsü dokularının kullanılması		
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması		
Hayvan Çalışması	İnsanlarda araştırma	
	İnsan olmayan primatların kullanılması	
	Transgenik hayvanların kullanılması	
	Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.	
Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.		
		
Prof. Dr. Murat SARIERLER Başkan	Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Tufhan DOST Üye
(Toplantıya Katılmadı)		
Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye	Prof. Dr. Serkan BAKIRCI Üye	Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN Üye
		
Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ Üye	Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ Üye	Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ORYAŞIN Sor. Vet. Hek. Üye
Hidayet YAMAN Serbest Vet. Hek. Üye	Arş. Gör. Eda Duygu İPEK Sor. Vet. Hek. Üye	Şenay TEKİNBAŞ HAYTAP Üye.
		
Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.		

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“İndometazin ile Mide Ülseri Oluşturulan Ratlarda Zeytin (*Olea Europaea*) Yaprağı Ekstresinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Öğrencinin Adı ve Soyadı

Merve UYAR

18 / 01 / 2024

ÖZ GEÇMİŞ