

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANA BİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI
DR-2024-0032

İNDOMETAZİN İLE MİDE ÜLSERİ OLUŞTURULAN
RATLARDA AYVA YAPRAĞI (*Cydonia vulgaris*)
EKSTRESİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

FATİH TOZOĞLU
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından VTF-032 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoklmya Anabilim Dalı (Veteriner) Doktora Programı çerçevesinde Fatih TOZOĞLU tarafından hazırlanan “İndometazin ile mide ülseri oluşturulan ratlarda ayva yaprağı (*Cydonia vulgaris*) ekstresinin koruyucu etkilerinin araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 6.02.2024

Üye(T .D.)	: Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	..
Üye	: Prof. Dr. Funda KIRAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	..
Üye	: Prof. Dr. Pınar ALKİM ULUTAŞ	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	..
Üye	: Prof. Dr. Zafer BULUT	Dokuz Eylül Üniversitesi	..
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Mert METİN	Muğla Sıtkı Koçman 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 alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamda öncelikle ilgi, alaka, hoşgörüsünü ve yardımını eksik etmeyen danışman hocam Prof. Dr. Serap ÜNÜBOL AYPAK' a akademik rehberliği, değerli öğütleri ve sabrı için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bana her durumda ve her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Ayşegül BİLDİK, Prof. Dr. Funda KIRAL ve Prof. Dr. Pınar ALKIM ULUTAŞ 'a , bilgileri ve tecrübeleriyle, hem maddi hemde manevi desteklerinden dolayı teşekkürü borç bilirim. Sizlerin rehberliği ve ilham veren tutumunuz, bu çalışmanın şekillenmesinde büyük bir rol oynadı. Ayrıca Dr. Öğr. Üyesi Gamze Sevri EKREN AŞIÇI'ya, çalışmalarım sırasında gösterdiği anlayış ve destek için minnettarım.

Bu tez çalışmam sırasında birbirinden kıymetli insanlardan destek aldım. Katkılarından dolayı genç araştırmacılar, doktora öğrencisi Bilgehan AKAR, Kadir Yiğit ÖZDEMİR ve yüksek lisans öğrencileri Muhammed KOÇ, Ece EKİZ, Miray ACAR, Kübra SARICAN, Beyzanur ÖZPİLAVCI, bu çalışmada gösterdikleri çaba, işbirliği ve araştırma sürecindeki değerli katkıları için teşekkür ediyorum. Çalışmamda birçok yardımcı olan yüksek lisans öğrencisi ve diyetisyen Merve UYAR'a çok teşekkür ediyorum. Ayrıca çalışmamın deney hayvanları kısmında yardımlarını esirgemeyen veteriner hekim Dr. Serdar AKTAŞ'a ve deney hayvanları birimi sorumlusu Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülçe ORYAŞIN'a da teşekkür ederim.

Çalışmama akademik anlamda önemli katkıları olan akademisyenlerden Doç. Dr. Mesut IŞIK' a, Doç. Dr. Rafig GURBANOV' a, Dr. Öğr. Üyesi Ardahan ESKİ' ye, Dr. Öğr. Üyesi Halil İbrahim ÖZKAN' na, Dr. Öğr. Üyesi Ramazan ÇINAR'a, öğretim görevlisi Sevinç KARAÇAM KOŞ' a, öğretim görevlisi Abdülkadir AYDOĞAN' a, öğretim görevlisi Büşra ŞENSOY GÜN'e ve araştırma görevlisi Dilek CANLAR AKAR'a tez sürecindeki katkıları ve destekleri için minnettarım. Her biriniz, bu akademik yolculuğumda bana ilham verdiniz, sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamda maddi ve manevi her daim desteklerini hissettiğim Dr. Şeref ÖZVURMAZ ve Doç. Dr. Safiye ÖZVURMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Tuğba Nurcan YÜKSEL'e teşekkürü bir borç biliyorum.

Ayva yapraklarını topladığımız bahçenin sahibi olan Bilecik Burçalık Köyü sakini ve halihazırda Öğretim Görevlisi olan Kadir ÖZAN'a desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum. Son olarak, bu zorlu süreçte bana destek olan başta babam ve anneme, desteğini her zaman sürdüren ağabeyim Adil TOZOĞLU'na teşekkürü bir borç biliyorum. Ayrıca aileme, dostlarıma ve bu tezin oluşumuna katkı sunan elini uzatan herkese teşekkürlerimi sunuyorum. Destekleriniz bu çalışmanın başarılı olmasında önemli bir rol oynadı. Herbirinize en derin şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide Anatomisi	3
2.2. Midenin Yapısı	3
2.3. Midenin Fonksiyonları	4
2.4. Midenin Fizyolojisi	5
2.4.1. Mide Salgısı ve Fonksiyonları	5
2.4.2. Mide Sekresyonunun Kontrolü.....	6
2.5. Ülser	7
2.5.1. Ülserin Epidemiyolojisi.....	8
2.5.2. Midenin Ülsere Karşı Korunma ve İşleyişi	9
2.5.3. Ülserin Risk Faktörleri	10
2.5.4. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların (NSAİİ) İndüklediği Ülser	11
2.6. İndometazin (İND)	12
2.7. İndometazin (İND) ve Ülser İlişkisi	14

2.8. İnflamasyon ve Ülser İlişkisi.....	15
2.9. Oksidatif Stres ve Ülser İlişkisi.....	15
2.10. Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	16
2.10.1. Hidroksil Radikali (OH·).....	16
2.10.2. Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂).....	17
2.10.3. Singlet Oksijen (¹ O ₂).....	18
2.10.4. Süperoksit Radikali (O ₂ ^{·-}).....	18
2.11. Antioksidan Koruma Mekanizmaları.....	18
2.12. Enzimatik Antioksidan Yapılar.....	19
2.12.1. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	19
2.12.2. Katalaz enzimi (KAT).....	20
2.12.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx).....	20
2.13. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	21
2.13.1. Glutasyon (GSH).....	21
2.13.2. Enzimatik Olmayan Diğer Antioksidanlar.....	22
2.14. Ülseri Baskılayan Ajanlar.....	22
2.14.1. Proton Pompa İnhibitörleri (PPI).....	22
2.14.2. Ayva Yaprığı (<i>Cydonia vulgaris</i>) ve Meyvesi (<i>Cydonia oblonga</i>).....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Gereç.....	28
3.1.1. Ayva Yapraklarının (<i>C. vulgaris</i>) Toplanması ve Hazırlanması.....	28
3.1.2. Deney Hayvanları ve Bakım Koşulları.....	29
3.1.3. Kullanılan Cihazlar ve Ekipman.....	30
3.1.4. Kullanılan Kimyasallar.....	32
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. Ayva Yapraklarının (<i>C. vulgaris</i>) Ekstraksiyonu ve İçerik Analizi.....	33

3.2.2. İndometazin (İND) ile Ülser Modeli Oluşturulması.....	37
3.2.3. Deney Hayvanlarının Midelerinin Alınması, Makroskobik ve Mikroskobik Olarak İncelenmesi.....	37
3.2.4. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu.....	38
3.2.5. Biyokimyasal Analizler	38
3.2.6. Histopatolojik Analizler	51
3.2.7. İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	53
4.1. Ayva Yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) Ekstresinin Kimyasal İçerik Bulguları.....	53
4.1.1. Ayva Yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) Ekstresinin GC-MS Analizi.....	53
4.1.2. Ayva Yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) Ekstresinin FT-IR Analizi.....	55
4.2. Makroskobik Bulgular	57
4.3. Biyokimyasal Bulgular	60
4.3.1. Mide Dokusu IL- 1 β Düzeyleri	60
4.3.2. Mide Dokusu TNF- α Düzeyleri.....	62
4.3.3. Mide Dokusu MDA Düzeyleri	63
4.3.4. Mide Dokusu SOD Düzeyleri.....	64
4.3.5. Mide Dokusu KAT Düzeyleri	65
4.3.6. Mide Dokusu GSH Düzeyleri.....	66
4.3.7. Mide Dokusu MPO Düzeyleri.....	67
4.3.8. Mide Dokusu GPx Düzeyleri	68
4.4. Histopatolojik Bulgular	69
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	80
EKLER.....	97
Ek 1 (ADÜ-HADYEK)	97

BİLİMSEL ETİK BEYANI	98
ÖZ GEÇMİŞ	99

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μM	: Mikro molar
¹O₂	: Singlet Oksijen
8-OHdG	: 8-Hidroksi Deoksiguanozin
A500	: Sadece 500 mg/ml Ayva yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>)
Abs	: Absorbans
ADP	: Adenozin Difosfat
ANOVA	: One-Way Analysis of Variance
COX-1	: Siklooksijenaz-1
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DAM	: Diasetilmonoksim
dk	: Dakika
EDTA	: Etilendiamintetraasetik Asit
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
g	: Gram
GLDH	: Glutamat Dehidrogenaz
GPx	: Glutatyon Peroksidaz
GR	: Glutatyon Redüktaz
GSH	: Glutatyon
GSSG	: Oksitlenmiş Glutatyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
<i>H.pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>
IL-1β	: İnterlökin 1 Beta
İND	: İndometazin

İND+A100	: İndometazin + Ayva yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) 100 mg/kg
İND+A250	: İndometazin + Ayva yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) 250 mg/kg
İND+A500	: İndometazin + Ayva yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) 500 mg/kg
İND+LAN	: İndometazin + Lansor
KAT	: Katalaz
LAN	: Lansor
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LOO·	: Lipit Peroksil Radikalleri
MAPK 14	: Mitojen Activated Protein Kinase 14
MDA	: Malondialdehit
MDH	: Malat Dehidrogenaz
ml	: Mililitre
mM	: Mili molar
MPO	: Miyeloperoksidaz
NAD+	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrojen
NF-κB	: Nükleer Faktör-Kappa B
nm	: Nano metre
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-inflamatuar İlaç
O₂·	: Süperoksit iyonu
O₂^{·-}	: Süperoksit Radikali
OH	: Hidroksil Radikali
PG	: Prostaglandin

PGE2	: Prostaglandin E2
PUFA	: Polyunsature Yağ Asiti
Red GSH	: Redükte Glutatyon
ROO·	: Peroksil Radikali
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
Rφ	: Çalışma Reaktifi
SF	: Serum Fizyolojik
Sn	: Saniye
SOD	: Süperoksit Dismutaz
Std	: Standart
TBA	: Tiyobarbitürik Asit
TCA	: Triklorasetik Asit
TCS	: Tiyosemikarbazid
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü-alfa
Δ	: Delta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Midenin anatomik şekli.....	3
Şekil 2. Lipit peroksidasyonunun ilerleyişi	17
Şekil 3. Oksidatif strese karşı enzimatik savunma mekanizması	21
Şekil 4. Dünya ayva üretimindeki öncü ülkeler ve yıllık üretimleri	27
Şekil 5. Ayva yaprağı ekstraksiyonunun işlem basamakları.....	34
Şekil 6. IL1- β standart eğrisi	40
Şekil 7. TNF- α standart eğrisi	42
Şekil 8. Ayva yaprağı (<i>C. vulgaris</i>) ekstresinin GC-MS grafiği.....	54
Şekil 9. Ayva yaprağı (<i>C. vulgaris</i>) ekstresinin FT-IR Analizi	56
Şekil 10. Deney modelinin rat midelerinde oluşturduğu değişiklikler.....	58
Şekil 11. Mide dokusu IL- 1 β düzeyleri.....	61
Şekil 12. Mide dokusu TNF- α düzeyleri.....	62
Şekil 13. Mide dokusu MDA düzeyleri.....	63
Şekil 14. Mide dokusu SOD düzeyleri.....	64
Şekil 15. Mide dokusu KAT düzeyleri.....	65
Şekil 16. Mide dokusu GSH düzeyleri.....	66
Şekil 17. Mide dokusu MPO düzeyleri	67
Şekil 18. Mide dokusu GPx düzeyleri.....	68
Şekil 19. Mide dokularının histopatolojik incelenmesi.....	70
Şekil 20. Gastrik doku histolojisinin değerlendirilmesi	72

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Ayva yaprağı (<i>Cydonia vulgaris</i>) ve meyveleri.....	29
Resim 2. Deney hayvalarının yaşam ortamı	30
Resim 3. GC-MS Shimadzu Gas Chromatograph Plus QP 2010 Ultra cihazı.....	35
Resim 4. Perkin Elmer / Spectrum 100 ATR-FTIR spektrometre cihazı	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Ayva meyvesinin bileşimi	26
Tablo 2. Ayva yaprağı (<i>C. vulgaris</i>) ekstresinin GC-MS içerik analizi	53
Tablo 3. Mukozada meydana gelen değişiklikler	59
Tablo 4. Deney modelinin midede oluşturduğu % harabiyet	59
Tablo 5. Histopatolojik bulguların skorlaması.....	71

ÖZET

İNDOMETAZİN İLE MİDE ÜLSERİ OLUŞTURULAN RATLARDA AYVA YAPRAĞI (*Cydonia vulgaris*) EKSTRESİNİN KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tozoğlu F. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Bu çalışmada deneysel olarak mide ülseri oluşturulan ratlarda ayva yaprağı (*Cydonia vulgaris*) ekstresinin koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 49 erkek Spraque Dawley rat kullanılmıştır. Öncelikle ayva yaprakları (*Cydonia vulgaris*) uygun şartlarda toplanıp sıvı azotla parçalanarak etanolde çözülmüştür. Ekstraksiyon işleminden sonra, ekstrenin içerik tayini FT-IR ve GC-MS analizleriyle yapılmıştır. Deney için her biri 7 rattan oluşan 7 grup oluşturulmuştur. Gruplar; kontrol grubu, indometazin grubu (25mg/kg), lansoprazol (30mg/kg)+indometazin (25mg/kg) grubu, sadece 500 mg ayva yaprağı ekstresi grubu, indometazin (25mg/kg) ile ayva yaprağı ekstresinin üç farklı dozunu (100, 250 ve 500 mg) alan gruplar olarak oluşturulmuştur. Tüm maddeler belirtilen doz ve miktarlarda oral olarak verildikten 15 dakika sonra kontrol ve 500 mg ayva yaprağı alan grup hariç tüm ratlara indometazin uygulanmıştır. İndometazin' in verilmesinden 6 saat sonra ratlar, anestezi altında kalplerinden 5 ml kan alınarak ötenazi edilmiş ve mideleri çıkarılmıştır. Dokular histopatolojik olarak hematoksilen eozin ile boyanarak değerlendirilmiş, biyokimyasal olarak ise interlökin 1 beta (IL-1 β), ve tümör nekroz faktör-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 spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir.

Bulgular: Kontrol ve 500 mg ayva yaprağı grubunda midede herhangi bir harabiyet gözlenmezken indometazin uygulanan ratların midelerinde % 5,56 harabiyet tespit edildi. İndometazin ile birlikte *Cydonia vulgaris* (100mg/kg-250mg/kg-500mg/kg) uygulanan ratların midesindeki yüzde harabiyet ise sırasıyla %2,07 %1,58 ve %0,1 olarak tespit edildi. İndometazin uygulaması, IL-1 β , TNF α , MDA ve MPO düzeylerini artırırken, SOD, GSH ve GPx düzeylerini anlamlı derecede düşürdü. Öte yandan, indometazin ile birlikte *Cydonia*

vulgaris verilen ratların SOD, KAT, GSH ve GPx düzeylerinin kontrole göre arttığı, IL-1 β , TNF- α , MDA ve MPO düzeylerinin ise azaldığı görüldü. Bütün parametreler birlikte değerlendirildiğinde 250 ve 500mg/kg dozların koruyucu etkili olduğu en etkili dozun 500 mg/kg *Cydonia vulgaris* olduğu belirlendi. Sadece 500 mg ayva yaprağı uygulanan grubun mide dokularında herhangi bir toksik etki görülmedi.

Sonuç: Bulgularımız, *Cydonia vulgaris*'in, indometazinin neden olduğu gastrik ülser ve oksidatif strese karşı koruyucu etkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Ayva yaprağı ekstresi, *Cydonia vulgaris*, İndometazin, Mide ülseri

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PROTECTIVE EFFECT OF QUINCE LEAF (*Cydonia vulgaris*) EXTRACT ON INDOMETHACINE-INDUCED GASTRIC DAMAGE IN RATS

Tozoglu F. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Biochemistry Program, Doctorate Thesis, Aydın, 2024.

Objective: This study aimed to investigate the protective effects of quince leaf (*Cydonia vulgaris*) extract on rats with experimental gastric ulcers.

Material and Methods: 49 male Sprague Dawley rats were used in this study. First of all, Quince Leaves (*Cydonia vulgaris*) were collected under suitable conditions, broken down with liquid nitrogen and dissolved in ethanol. After the extraction process, the content determination of the extract was made by FT-IR and GC-MS analyses. For the experiments, 7 groups of 7 rats each were formed. The groups were composed of: the control group, the indomethacin group (25mg/kg), the lansoprazole (30mg/kg) + indomethacin (25mg/kg) group, the group receiving only 500 mg of quince leaf extract, and the groups receiving a combination of indomethacin (25mg/kg) with three different doses of quince leaf extract (100, 250, and 500 mg). 30 minutes after all substances were given orally in the specified doses and amounts, indomethacin was administered to all rats except the control and 500 mg quince leaf groups. 6 hours after the administration of indomethazine, the rats were euthanized under anesthesia by taking 5 ml of blood from their hearts and their stomachs were removed. The tissues were evaluated histopathologically after staining with hematoxylin-eosin, while biochemically, the levels of interleukin 1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were assessed using the ELISA method with commercial kits. Additionally, levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH), myeloperoxidase (MPO), and glutathione peroxidase (GPx) were determined spectrophotometrically.

Results: In the control and 500 mg quince leaf groups, no gastric damage was observed, whereas the percentage of gastric damage in rats treated with indomethacin was determined as 5.56%. However, in the groups treated with indomethacin in combination with *Cydonia vulgaris* (at doses of 100 mg/kg, 250 mg/kg, and 500 mg/kg), the percentage of gastric damage was found to be 2.07%, 1.58%, and 0.1%, respectively. Indomethacin administration increased the levels of IL-1 β , TNF- α , MDA, and MPO, while significantly reducing the levels of SOD,

GSH, and GPx. Conversely, rats administered *Cydonia vulgaris* with indomethacin exhibited increased levels of SOD, CAT, GSH, and GPx compared to the control group, along with decreased levels of IL-1 β , TNF- α , MDA, and MPO. When all parameters were evaluated together, it was determined that doses of 250 mg/kg and 500 mg/kg of *Cydonia vulgaris* were protective, with the most effective dose being 500 mg/kg. No toxic effects were observed in the gastric tissues of the group treated solely with 500 mg of quince leaf.

Conclusion: Our findings suggest that *Cydonia vulgaris* may have a protective effect against indomethacin-induced gastric ulcer and oxidative stress.

Keywords: *Cydonia vulgaris*, Quince leaf extract, Indomethacin, Gastric ulcer

1. GİRİŞ

Gastrik ülser; mide mukozasında gelişen, submukozaya kadar ilerleyebilen ve doku kaybına neden olan bir hastalıktır. Midenin yüzeyine zarar veren etkenler ile intrinsik koruyucu faktörler arasındaki denge bozukluğu gastrik ülserin sebeplerinden biridir (Boligon, 2014). Midenin yüzey örtüsüne zarar veren etkenler arasında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), alkol, stres ve *Helicobacter pylori*(*H.pylori*) enfeksiyonu yer almaktadır. İntrinsik koruyucu faktörler ise bikarbonat, mukozal kan akımı, hücresel yenilenme, mukus üretimi, büyüme faktörleri, azot monoksit ve prostaglandinlerdir (PG) (Abbas ve Sakr, 2013). NSAİİ'lere bağlı mide hasarı bu ilaç grubunun yaygın ve tehlikeli bir yan etkisidir. Bu etki ile ortaya çıkan ülser vakaları toplam gastrik ülser vakalarının yaklaşık %25'ini oluşturur (Adhikary ve diğerleri, 2011). İndometazin (İND) deneysel çalışmalarda gastrik ülser oluşturmak için sıkça kullanılan bir NSAİİ'dir ve diğer grup üyelerine göre gastrik ülser oluşturma potansiyeli daha yüksektir (Suleyman ve diğerleri, 2010). Gastrik ülserler, hastalığın şiddetine bağlı olarak çeşitli komplikasyonlar oluşturabilir. Bunlar arasında mide duvarının delinmesi, midede kanama, mide çıkışının tıkanması ve ülserin komşu organlara yayılması sayılabilir (Kılıcarslan ve diğerleri, 2013).

Günümüzde ranitidin gibi histamin-2 (H₂) reseptör blokörleri ve lansoprazol (LAN) gibi proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik asit salgısını azaltmak için tercih edilmektedir (Araujo ve diğerleri, 2011). PPI'nin gastrik asit salınımını engellemede H₂ reseptör engelleyicilerine göre daha etkili olduğu bilinmektedir (Mejia ve Kraft, 2009). Ancak, bu ajanların bir dizi yan etkisinin bulunması, tedavideki temel dezavantajı oluşturmaktadır (Araujo ve diğerleri, 2011). Bu sebeple güvenli, doğal ve daha etkili gastroprotektif ajanlara ihtiyaç vardır. Gelişmekte olan ülkelerde, nüfusun yaklaşık üçte ikisinin resmi sağlık kuruluşları dışında geleneksel ve yerel yöntemlere başvurduğu ve birçok bitki bazlı tedavi yöntemini denedikleri tahmin edilmektedir. Bu durum, birçok bitkinin terapötik kimyevi özelliklerinin araştırmacılar tarafından incelenmesine neden olmuştur (Farnsworth ve Soejarto, 1991). Akut mide mukoza hasarlarının sık görülmesi, yüksek tedavi masrafları, ilaç kullanımında meydana gelen yan etkiler ve kullanılan bu ilaçların birbirleriyle etkileşimleri daha tolere edilebilir, güvenilir ve etkili ajanlara duyulan ihtiyacı arttırmıştır. Bununla birlikte doğal ürünlere yönelim de artmıştır.

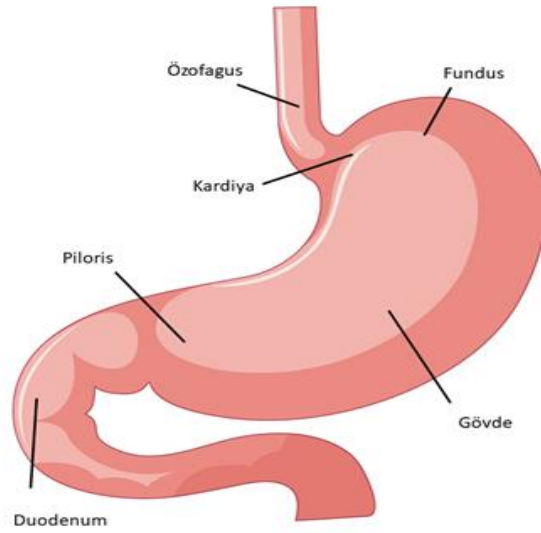
Ayva yaprağı'nın (*C. vulgaris*) geleneksel olarak çeşitli rahatsızlıklarda kullanıldığı bilinmektedir. Kullanım şekli farklılık göstermekle birlikte pek çok rahatsızlıkta faydasının görüldüğü rapor edilmiştir (Fazeenah ve diğerleri, 2019). Ayva, meyvesi ve yaprakları değerlendirilen çok yıllık olan bir ağaçtır. Çoğunlukla Hazar Denizi çevresi, Türkistan, Anadolu'nun kuzeyi ve İran'ın kuzey-batı bölgelerinde yetişir. *C. vulgaris* geleneksel olarak kaynatılarak öksürük, soğuk algınlığı, bronşit, karın ağrısı, ishal, sinirlilik, uykusuzluk gibi rahatsızlıklara karşı kullanılmaktadır (Karimi ve diğerleri, 2017). *C. vulgaris*'in ve çekirdeklerinden elde edilen çeşitli bileşenlerin antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Costa ve diğerleri, 2009). Ayva meyvesinden (*C. ablonga*) elde edilen fenolik bileşiklerin mide koruyucu özellikler sergilediği hatta *H. Pylori*'ye karşı etkili olduğu tespit edilmiştir (Babarikina ve diğerleri, 2011; Hamauzu ve diğerleri, 2006). Ancak literatürde *C. vulgaris* ekstreleri ve metabolitlerinin antiülser etkilerinin araştırıldığı herhangi bir çalışma ya rastlanamamıştır.

Bu araştırma ile *C. vulgaris*'in ülser üzerine olan potansiyel etkisi araştırılarak bu konudaki önemli bir bilgi boşluğu doldurulmaya çalışılacaktır. Bu tez çalışmasının ana hedefi antioksidan potansiyele sahip olduğu bilinen *C. vulgaris*'in antiülserojenik etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır. Etkili bulunması durumunda Ayva ihracatında önemli söz sahibi olan ülkemizde *C. vulgaris*'in değerlendirilebilmesi için önemli bir adım olacak ve gelecek yıllar için uzun vadede ülkemizin ekonomisine destek sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide Anatomisi

Bölgesel olarak karın içinde bulunan ve diyafram ile bağırsakların arasında yer alan mide sindirim sistemi organlarından biridir. Şekil 1'de midenin anatomik kısımları gösterilmiştir. Bu kısımlar kardıa, fundus, corpus, antrum ve pyloristir.



Şekil 1. Midenin anatomik şekli

2.2. Midenin Yapısı

Mide, çeşitli kas liflerinin oluşturduğu bir yapıya sahiptir ve iç yüzeyi epitel hücrelerinin oluşturduğu bir tabaka ile kaplıdır. Bu kas lifleri ve epitel tabakası midenin salgı ve emilim gibi işlevlerine katkı sağlar (Zhong ve Langrish, 2020).

Midenin yapısı histolojik olarak, dışardan içeriye doğru şu şekilde sıralanır:

- I. Seroza: Midenin en dış katmanıdır.
- II. Uzunlamasına kas katmanı

- III. Dairesel kas katmanı
- IV. Submukoza: Midenin bu katmanı gevşek yapılı bağ dokusundan oluşur ve sinirleri, lenfatik damarları ve mideyi besleyen kan damarlarını barındırır.
- V. Mukoza: Midenin bu katmanı, yüzeyde yer alan ve derin olmayan katlantıları (plikalar) içerir. Mide boşaldıkça, bu katlantılar daha da belirginleşir.

Mukoza ayrıca sindirim enzimleri, mide asidi, mukuzal yapı ve intrinsik faktör gibi ekzokrin salgıları üreten tübüler bezler içermektedir (Zhong ve Langrish, 2020).

Mide bezlerinde farklı işlevi olan dört hücre yapısı vardır:

1. Ana (Zimojen) hücreleri: Bu hücreler pepsinojen üretirler.
2. Parietal (Oksintik) hücreleri: Bunlar mide asidi hidroklorik asit (HCl) ve intrinsik faktör salgılayan hücrelerdir.
3. Boyun mukus hücreleri: Bu hücreler mukus üretimi yaparlar.
4. Enteroendokrin hücreler: Bu hücreler histamin, enteroglukagon ve serotonin salgılar (Fry, 2009).

2.3. Midenin Fonksiyonları

Midenin temel üç görevi şöyle sıralanabilir:

1. Yenilen yiyeceklerin geçici olarak saklanması,
2. Yiyeceklerin sindirimi başlatan mide özsuyu ile karıştırılması,
3. Sindirilen gıdaların, emilim için bağırsaklara uygun biçimde aktarılmasıdır (Zhong ve Langrish, 2020).

2.4. Midenin Fizyolojisi

2.4.1. Mide Salgısı ve Fonksiyonları

Midenin pilorus bölümünde çoğunlukla mukus üreten hücreler yer alır. Midenin diğer kısımlarında; mukus salgılama ile görevli hücreler, mide asidi (HCl) üreten parietal hücreler ve sindirim enzimlerini salgılamakla görevli peptik hücreler yer alır. Mukoza hücreleri kendilerini sürekli yenileyebilen ve düzenli olarak kendini onaran bir yapıdadır (Schubert ve Makhlof, 1996).

2.4.1.1. Mukus Üretimi

Mideyi kaplayan mukus (müsin), hem yüzey hem de boyun mukus hücreleri tarafından sentezlenir ve mide asidinin zararlı olan ve hasar oluşturan etkilerine karşı bir koruma bariyeri oluşturur. Mukus, yüksek moleküler ağırlıklı glikoprotein yapısındadır ve belirli proteolitik enzimler ve alkoller tarafından ayrıştırılabilir (Kurata, 1989).

2.4.1.2. İntrensik Faktör Üretimi

İntrensik faktör, bir tür glikoprotein olup pariyetal hücrelerce salgılanan bir maddedir. Bu faktörün ana işlevi ince bağırsakta vitamin B12'nin emilimine yardımcı olmaktır. İntrensik faktörün eksikliği veya otoimmün nedenlerle işlevini yitirmesi, anemiye yol açabilir (Szabo, 1987).

2.4.1.3. Mide Asidi (HCl) Üretimi

Mide asidi oldukça fazla enerji tüketilen bir süreçten sonra pariyetal hücreler tarafından üretilir. Yaklaşık bir litre mide özsuyu üretmek için 1200 kalori enerji harcanır. Asit üretimi için karbondioksit (CO₂) gereklidir ve CO₂ gazı ya hücre içinden alınır ya da kan yoluyla difüzyon ile sağlanır. Hücre içerisinde CO₂, karbonik anhidraz enziminin katalizlemesi sonucu karbonik asit oluşturur. Aynı zamanda, hücre içindeki suyun parçalanmasından sonra hidrojen (H⁺) iyonları ve hidroksil (OH⁻) iyonları meydana gelir. H⁺ iyonları, salgı kanallarına yönlendirilirken, OH⁻ iyonları karbonik asitle reaksiyona girerek su ve bikarbonat üretir. Meydana gelen bikarbonat, kanda bulunan klor ile aktif transport aracılığıyla yer değiştirir ve salgılama kanalına gönderilir. Bu işlem sonucunda oluşan HCl mideye salınır. HCl'nin görevleri, inaktif pepsinojeni aktif pepsine dönüştürmek ve pepsin enziminin gerektirdiği pH seviyesini sağlamaktır (Hall , 2010; Schubert ve Makhlof, 1996; Silverthorn, 2009).

2.4.2. Mide Sekresyonunun Kontrolü

Mide salgıları midenin boş olduğu durumlarda dahi sentezlenir ancak salgılanan miktar oldukça azdır. Salgının içeriğinde az miktarda HCl ve pepsinojen yer alır. Bu salgı, bazal sekresyon olarak adlandırılır. Yüksek oranda salgı üretimi ise sindirim sürecinde gerçekleşir (Schubert ve Makhlof, 1996).

Mide asidi, pepsinojen, gastrin, histamin, somatostatin ve PG salınımı, sinirsel ve hormonal mekanizmalar tarafından iki aşamalı bir şekilde düzenlenir. Sinirsel kontrol mekanizması ile başlayan salgılama hızla gerçekleşir ama kısa sürer. Koklama ve görme gibi duyuusal etkileyciler vagus siniri aracılığıyla mide sekresyonunu artırabilir. Bu etki vagus sinirinin salgıladığı asetilkolin yoluyla gerçekleşir (Rhoades, 1989). Bu düzenlemeler genellikle üç farklı evreye ayrılır:

1. **Sefalık aşama:** Yiyecek tüketiminden önce meydana gelen aşamadır.
2. **Gastrik aşama:** Yiyeceklerin tüketilmesini takiben gerçekleşen aşamadır. Bu durumda, midedeki bezler iki farklı şekilde aktive edilir.

- a. Gıda tüketimi sonrasında mide hacim olarak büyür ve bu durum gastrin hormonunun üretilmesine sebep olur. Dolaşıma karışan gastrin, midenin fundus ve korpus bölgelerindeki bezleri uyararak salgı üretimini artırır.
- b. Bazı gıdalar, örneğin kısmen sindirilmiş proteinler, etil alkol ve kafein, mide salgılarının miktarını artırma eğilimindedir (Rhoades, 1989).

3. İntestinal aşama: Duodenuma geçen besinlerin sindirimi ve absorpsiyonu, bağırsak kökenli gastrin üretimini artırabilir. Özellikle parçalanmış proteinler, bu intestinal gastrinin kana daha fazla karışmasına ve böylece midenin normalden fazla salgı üretimine sebep olur. Ancak, duodenuma varan asidik kimüs, sekretin ve kolesistokinin hormonlarının üretilmesini başlatır. Bu hormonlar, kana karışıp midenin kendisine ulaştığında salgıyı inhibe eder. Ayrıca, bazı durumlarda sekretin, azalmış olan pepsin düzeyini artırabilir. Mide özusunun pH düzeyi 2 'nin altına indiğinde, gastrin salgılanması baskılanır. Bu durum antrum mukozasında pH düzeyinin aşırı derecede düşmesi sonucu "somatostatin" adındaki inhibe edici hormonun üretilmesine yol açar (Porth, 2005).

2.5. Ülser

Ülser, mide ile duodenumda gelişen, birden fazla faktöre bağlı olan, uzun süreli bir inflamatuvar durumdur. Bu rahatsızlığa yol açan unsurlar arasında mide asidinin aşırı salgılanması, mukoza bariyerinin koruyucu katmanının hasar görmesi, genetik eğilim (kalıtsal faktörler), stres, aspirin ve İND gibi NSAİİ, *H. pylori* enfeksiyonu, *Herpes simplex* olarak bilinen patojen (Tip 1/HSV-1) virüsler, tütün ve alkol tüketimi bulunmaktadır (Langmead ve Rampton, 2001).

2.5.1. Ülserin Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik araştırmalar, peptik ülser hastalığının küresel ölçekte bir salgın gibi büyümeye devam ettiğini göstermektedir. Yıllık olarak hekimler tarafından teşhis edilen peptik ülser hastalığının prevalans oranları %0.10 - %0.19 arasında değişirken, hastaneye yatış sonrası belirlenen peptik ülser hastalığının oranları %0.03 ile %0.17 arasında değişmektedir. Bir yıllık süre zarfında hekimler tarafından teşhis edilen peptik ülser hastalığının ortalama insidansı %0.12 ile %1.5 arasında değişmektedir. Ayrıca, aynı bir yıllık süre zarfında hastaneye yatış sonrası belirlenen peptik ülser hastalığının oranı %0.10 ile %0.19 arasında değişmektedir. Mevcut veriler, pek çok ülkede son on yıl içinde peptik ülser hastalığının prevalansında bir azalma olduğunu göstermektedir (Barchi ve diğerleri, 2018).

Bu azalma, özellikle Batı kültürlerinde *H. pylori* enfeksiyonunun azalmasına atfedilmektedir. Bununla birlikte, Asya ülkelerinde durumun farklı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Güney Kore'de yakın zamanda yapılan bir araştırma, mide ülserlerinde *H. pylori* enfeksiyonunun zamanla artmakta olduğunu, duodenal ülserlerde ise *H. pylori* kontaminasyonunun azalmakta olduğunu göstermiştir (Graham ve diğerleri, 2019). Peptik ülser hastalığının hekimler tarafından teşhis edilen vakaların insidansını araştıran bir çalışma İsveç'te gerçekleştirilmiştir. Mevcut araştırma, genel halk topluluğunu doğru bir şekilde temsil eden kesitsel bilgileri kullanmıştır. Hem semptomatik hem de asemptomatik peptik ülser hastalığı olan bireyleri kapsayan araştırma; peptik ülser hastalığı için %4.1'lik genel bir insidans oranı ortaya koymuştur. Ayrıca, teşhis edilen tüm peptik ülserli bireylerin %19.5'inin teşhis edilmediği bildirilmiştir (Zubair ve Ahmad, 2019).

Mevcut araştırmaların sağladığı veriler, önceki çalışmalarda belirlenen oranlarla karşılaştırıldığında farklılıklar ortaya koymaktadır. Daha önceki çalışmalar, temel sağlık hizmetlerinde doktorlar tarafından teşhis edilen peptik ülser hastalığını ele almıştır ve bu hastalığın oranları daha düşük bulunmuştur. Ancak bu araştırmalardan elde edilen veriler, bazı peptik ülser hastalarının henüz teşhis edilmediğini göstermektedir. Bu durum, özellikle semptomatik peptik ülser hastaları için önemlidir. Semptomatik peptik ülser hastalarında, hastalığın ilk belirtileri arasında bağırsak kanaması gibi ciddi sorunlar vardır. Bu tür bir kanamanın, hastaların yaklaşık %10'unda ölüme yol açabileceği bildirilmiştir, ayrıca hastalığın tekrarlama ihtimali yüksektir (Barrientos ve diğerleri, 2014). Mevcut araştırmalar, son yıllarda peptik ülser hastalığının tahmini görülme sıklığında bir azalma olduğunu göstermektedir.

2.5.2. Midenin Ülsere Karşı Korunma ve İşleyişi

Mukus katmanı ve mide hücrelerince üretilen bikarbonat mide asidini etkisiz hale getirmek için mukusun üzerinde bir koruyucu tabaka oluşturur. Bunun yanı sıra mide mukoza hücrelerince salınan PG'ler mukoza korumasının kritik bir bileşenidir. Mide mukozasının savunma mekanizması; mukusun üzerindeki savunma, epitel hücrelerinin savunması, epitel hücrelerinin altındaki savunma olarak üç ana kategoriye ayrılabilir (Davenport, 1968; Lichtenstein ve diğerleri, 1995; Soll ve diğerleri, 1991).

1. Preepitelyal Koruma: Midede mukozayı kaplayan ve koruyan mukus ve bikarbonat salgılanır. Bu bikarbonat, epitelyum hücrelerince üretilir. Asetilsalisilik asit, İND gibi NSAİİ, mide mukus salgılamasını baskılayabilir (Lee ve diğerleri, 1992). Kolinerjik ilaçlar ve PG lümen içindeki asit miktarına bağlı olarak bikarbonat salgısını artırırken histamin ve gastrin kaynaklı salgılamayı etkilemezler. Bu durumda, mide mukozasındaki NSAİİ'ler, bikarbonat salınımını azaltarak bu dengeyi bozabilirler (Lichtenstein ve diğerleri, 1995; Vane ve Botting, 1998).
2. Epitelyal Koruma Mekanizması: Çoğu NSAİİ mukoza bariyerini oluşturan hücrelerin hücre zarı madde transfer özelliğini değiştirerek midede mukozal hasara sebep olabilir. İND mide mukozasında hem temel hem de düzenlenmiş mide sıvısı salgısını artırarak zarar verebilir. PG ve benzeri maddeler mukozanın negatif elektrik potansiyelini artırarak H^+ iyonlarının geri difüzyonunu azaltırlar (Davenport, 1968; Lichtenstein ve diğerleri, 1995; Roth, 2011; Soll ve diğerleri, 1991).
3. Postepitelyal Dinamikler: Mukoza kan akışındaki azalma, hücrelerin enerji gereksinimini sağlayan ATP düzeyinde azalmaya neden olabilir. Mukoza hücreleri arasındaki H^+ iyonu transferi kolayca gerçekleşirken, İND gibi NSAİİ mukozal kan damarlarını daraltarak kan akışını kısıtlar ve iyon taşıma işlemini yavaşlatır. Böylece mide mukozasında oluşabilecek hasarın engellenmesi zorlaşır ve hasar gelişim oranı artabilir (Lichtenstein ve diğerleri, 1995).

2.5.3. Ülserin Risk Faktörleri

NSAİİ: Gastrik ülserlerin başlıca sebebi NSAİİ kullanımudur. NSAİİ ile ilişkili peptik ülserler genellikle semptomsuzdur. Uzun süreli NSAİİ kullanan bireylerin yaklaşık yarısında yüzeysel mide lezyonları, peteşi ve erozyon gibi bulgular görülür ve bu kişilerin %15-45'inde endoskopik muayene ile belirlenebilen semptomsuz ülserler mevcuttur. Bununla birlikte, tüm yıl boyunca NSAİİ kullananların %1-4'ünde ciddi mide-bağırsak komplikasyonları gelişebileceği rapor edilmiştir (Levine ve diğerleri, 1991; Sokic-Milutinovic ve diğerleri, 2007).

Helicobacter pylori (*H. Pylori*): Amerika'da yapılan çalışmalar, duodenal ülser vakalarının %80'inin, gastrik ülser vakalarının ise %60'tan fazlasının *H. pylori* enfeksiyonundan kaynaklandığını göstermiştir. Ayrıca, *H. pylori* ile kronik enfeksiyon geçiren kişilerin yalnızca %20'sinde peptik ülser geliştiği belirtilmiştir. *H. pylori*, bazı bireylerde aşırı asit salgılamasına ve duodenal ülser oluşumuna sebep olurken, bazılarında ise mide atrofisi, bağırsak metaplazisi ve kanser gibi durumlara neden olabilen bir paradoks oluşturur. *H. pylori*, dokulara invazyon yapmasa da güçlü bir inflamatuvar ve immün tepkiye neden olur. Üreaz enzimi vasıtasıyla üre molekülünün parçalanması sonucu amonyum klorür ve monokloramin gibi zararlı bileşenlerin oluşumu gerçekleşir (Khan ve diğerleri, 2009; Popovic ve diğerleri, 2006).

Ayrıca, fosfolipazların artışı yoluyla yüzey epitel hücrelerine zarar verir. *H. pylori*'nin artırdığı proteaz ve fosfolipazlar, gastrik mukusun gastroprotektif etkisine sahip glikoprotein-lipid komplekslerini bozarak mukozal koruma mekanizmasını zayıflatır. Ayrıca, *H. pylori*'nin ürettiği vakuolizan toksin epitel hücrelerine zarar verir. Bunlara ek olarak, *H. pylori* mide asidini artırırken duodenumdaki bikarbonat üretimini azaltır (Khan ve diğerleri, 2009; Popovic ve diğerleri, 2006).

Alkol Tüketimi: Alkolün mide ülserinin oluşum mekanizmasına doğrudan etkisi bilimsel olarak kesinleşmemiş olmakla birlikte alkolik sirozun peptik ülser görülme sıklığını artırdığına dair gözlemler mevcuttur. Ayrıca, alkolün mide mukozasında akut hasara yol açtığı da belirtilmiştir. Bira ve şarap gibi içeceklerin mide salgılarını güçlü bir şekilde artırdığı ve özellikle şarabın mide gastrin düzeylerini belirgin şekilde yükselttiği rapor edilmiştir (Kılıcarslan ve diğerleri, 2013).

Sigara Kullanımı: Sigara içen kişilerde içmeyenlere kıyasla peptik ülser görülme ihtimali iki kat daha yüksektir. Ayrıca sigara kullanma süresi ve tüketim miktarı ile özellikle gastrik ülser riski artışı arasında doğrudan bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Sigara içenlerde ülser alanları genellikle daha büyük, ülserin iyileşmesi daha yavaş ve tekrarlama olasılığı daha fazladır. Sigara içenlerde mide asitliliğinin içmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunlara ilaveten sigara kullanımının pankreatik bikarbonat salınımını azalttığı ve duodenogastrik reflüyü artırdığı gözlemlenmiştir. Duodenal ülserli kişilerde anti-sekretuar ilaçların etkinliği azalırken bulbus bölgesinde asitlilik süresi uzar. Nikotin; pepsin salgılanması, duodenogastrik reflüyü, mide hareketliliğini, serbest radikalleri, platelet aktive edici faktörleri ve vasopressin düzeylerini artırırken, mide mukozasındaki kan akışını, PG sentezini, mukus ve endotelin büyüme faktörü üretimini azaltır (Memik, 2003).

Beslenmenin Etkileri: Kahve, içeriğindeki kafeine bağlı olmaksızın mideye özgü asit salınımını ve gastrin düzeylerini yükselterek dispepsiye sebebiyet verebilir. Kahvenin bu etkisi ülser oluşumuna doğrudan neden olmasa da mevcut ülser belirtilerini şiddetlendirebilir. Ayrıca kepeğin mide asit yoğunluğunu azalttığı ve pepsin miktarını düşürdüğü gözlemlenmiştir. Kırmızı biberdeki kapsaisinin de afferent sinirleri uyararak mide mukozasının kan akışını artırdığı ve bu durumun mideyi koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (Bures, 2004).

Stresli Yaşam Biçimi: Kişilik bozuklukları, pesimist tutumlar, hipokondriak eğilimler ve aşırı bağımlılık gibi özelliklere sahip kişilerde peptik ülser vakalarının daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında, duygusal durumların mide salgılarını ve mide fonksiyonlarını etkilediği, midenin asidini artırdığı ve serum gastrin ile pepsinojen düzeylerini belirgin şekilde yükselttiği gözlemlenmiştir (Shiotani ve Graham, 2002).

2.5.4. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların (NSAİİ) İndüklediği Ülser

2.5.4.1. NSAİİ'nin Genel Etki Şekilleri

NSAİİ; siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek ve PG sentezini önleyerek analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiler sergilemektedir. Yangı durumunda PG, serotonin, bradikinin, histamin benzeri maddelerin salgılandığı ve bu maddelerin ağrının ortaya çıkmasından sorumlu olduğu bilinmektedir (Vane, 1971).

NSAİİ'ler, endojen ve egzojen maddelerin hipotalamus içerisindeki ısı düzenleme merkezine olan etkilerini engelleyerek antipiretik özelliklerini sergiler. Bu ilaçların, hipotalamustaki ısı düzenleme noktasında, araziidonik asitten prostaglandin (PG) sentezini bloke ederek vücut sıcaklığının düşürülmesine katkıda buldukları varsayılmaktadır (Kaya, 2015). İnflamasyonun gerçekleştiği bölgedeki kızarıklık, ödem, yerel sıcaklık artışı ve lökosit göçü gibi reaksiyonların, tromboksan ve prostaglandin (PG) gibi maddelerden kaynaklanması sebebiyle, bu bileşenlerin sentezinin inhibe edilmesi inflamatuvar reaksiyonların hafifletilmesine olanak tanıyacaktır. Buna ilave olarak, yangılı kısımlardaki hücrelerin lizozomal zarlarında da bozulma görülmektedir. NSAİİ yangı önleyici etkilerini lizozomal zarlara direnç kazandırarak sağlamaktadırlar (Kurumbail, 2001).

2.5.4.2. Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)'in Yan Etkileri

NSAİİ'lerin uzun süreli ve önerilen dozların üzerinde kullanılması halinde bazı advers etkilerin ortaya çıkabileceği rapor edilmiştir. Özellikle, NSAİİ'lerin dozajı, çeşidi ve kullanım süresi gibi faktörlerden en fazla etkilenen organ sisteminin gastro-intestinal sistem olduğu belirtilmiştir. Bu ilaçların en fazla karşılaşılan yan etkileri bulantı ve kusma olup mukozal ülser kadar sebep olabilecek düzeyde gastro-intestinal hasara yol açabildikleri bilinmektedir (Kurumbail, 2001).

2.6. İndometazin (İND)

Yapısında metil grubu bulduran ve indol asetik asit türevi olarak bilinen İND ($C_{19}H_{16}ClNO_4$) NSAİİ grubunun bir üyesidir. pKa değeri 4,5 olan, beyazsarı renkte, suda çözünmeyen, alkoldeki çözünmesi 20 mg/ml olan kristal yapıda bir toz halindedir (Kaya, 2015).

Gastrointestinal sistem üzerinden hızla emilir ve biyoyararlanım oranı %100'dür. Oral yolla alındıktan sonra, açlık durumunda plazmadaki maksimum konsantrasyonuna 1,5 saat içinde ulaşır. Zayıf organik asit niteliği nedeniyle, plazma proteinlerine yaklaşık %90 oranında bağlanma özelliği gösterir. Karaciğerde glukuronik asit ile bağlanarak metabolize edilir ve metabolitleri idrar ve safra yoluyla vücuttan atılır. Tendinit, romatoid artrit, osteoartrit, sinovit, ankilozan spondilit, bursit, gut artriti gibi inflamasyonla ilişkili hastalıkların tedavisinde tercih edilir (Lucas, 2016).

COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eden İND, PG sentezini kuvvetli bir şekilde önler (Adinortey ve diğerleri, 2013). İND'nin yangı giderici tesirinden COX-2 gastrointestinal toksik tesirlerinden ise COX-1 enzim inhibisyonunun sorumlu olduğu bilinmektedir (Suleyman ve diğerleri, 2010). COX-1 ve COX-2 enzimlerinin etkinleşmesiyle araşidonik asit, prostasiklin, PG'ler ve tromboksan gibi maddelere dönüşür. Bu maddeler, vücutta inflamasyon (iltihap), düz kaslardaki tonus (gerginlik) ve tromboz (kan pıhtılaşması) gibi çeşitli biyolojik etkiler oluşturur. COX-1 hemen hemen tüm hücrelerde bulunan bir enzimdir ve sadece gastrointestinal mukozanın zarar görmesini önlemekle kalmaz, aynı zamanda renal homeostazı sağlar ve trombositlerde doğrudan rol oynayan prostanooidlerin başlıca öncüsü olarak işlev görür. COX-1 tarafından sentezlenen prostaglandinler (PG'ler), mide mukozasını koruyarak ülser oluşumunu engeller ve tromboksan A2 türevi aracılığıyla trombosit agregasyonunu destekler. Öte yandan, COX-2, inflamasyon, ağrı ve ateşle ilişkili prostaglandinlerin üretilmesini tetikler (Saad ve Mathew, 2021; Jahnavi ve diğerleri, 2019).

İND kullanımı, özellikle ileri yaş ve çoklu hastalıkları bulunan bireylerde ilaç kaynaklı morbiditenin önemli bir nedenidir. İND'lerle ilişkilendirilen başlıca advers etkiler arasında gastrointestinal sistem sorunları (gastrik ülser, kanama, mide tahrişi, gastrit), kardiyovasküler sistem sorunları (miyokard enfarktüsü, iskemik kalp hastalığı), üriner sistem (akut böbrek yetmezliği) ve deri-mukoza sistemine ait reaksiyonlar yer alır. Bu yan etkiler, genellikle COX izoenzimlerinin inhibisyonundan kaynaklanır ve doza bağımlı bir nitelik taşır (Gwee ve diğerleri, 2018).

Nötrofiller tarafından reaktif oksijen türleri (ROT) salgılanır. Bu durum damarlarda hasara yol açarak mikrosirkülasyonu bozar ve kan akışını azaltır. İND oksidatif fosforilasyonu doğrudan engelleyerek mitokondriyal membranda elektron transferini azaltırken sitokrom c'nin salınımını artırır. Böylece ROT'ler oluşarak mukozal hasar meydana gelir (Winterbourn ve diğerleri, 2016).

En güçlü nonsteroidal antiinflatuar ilaçlardan biri olarak kabul edilen İND'nin, aynı sınıftaki diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında ratlarda mide mukozasında daha ciddi hasara neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle İND kaynaklı mide ülseri modeli, rat ve fareler gibi deneysel hayvan çalışmalarında gastroprotektif etkileri araştırmak için yaygın olarak kullanılan bir modeldir (Isnain ve diğerleri, 2022; da Silva ve diğerleri, 2018). Ayrıca İND kaynaklı gastrik ülserlerin indüklenmesi ile ilgili mekanizmalar hakkındaki araştırmalar; siklooksijenazın baskılanması, gastrik mukozal antioksidan sistemin bozulması, PG'lerin düzensizliği ve gastrik mukozada inflamasyonun provokasyonuna dayandırılmıştır (Balaha ve diğerleri, 2022).

2.7. İndometazin (İND) ve Ülser İlişkisi

İND, aspirin ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler mide ülserinin en yaygın ikinci nedenidir. NSAİİ'lerin, COX yolu üzerinden PG, tromboksan ve prostasiklinlerin sentezini bloke ederek ülser oluşumuna yol açtığı bilinmektedir. NSAİİ'lerin COX'u inhibe ederek PG üretimini azaltması, gastrik mukozada hasara neden olur (Ardoin ve Sundry, 2006). Prostaglandinler (PG'ler), mide mukoza bütünlüğünün korunmasında kritik roller oynarlar; bunlar mukus ve bikarbonat salgılanmasını teşvik etme, mukozanın kan akışını sürdürme ve mukozal hücrelerin yenilenmesini düzenleme işlevlerini içerir.

Bunun yanı sıra, lipid peroksidasyonu, dokuların oksidatif hasarı ve apoptoz gibi süreçler, NSAİİ kullanımından kaynaklanan mide zararının oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir. NSAİİ'lerin bu özelliğinden faydalanarak membran lezyonu ve buna bağlı mide ülseri oluşturmak için İND veya aspirin kullanılır (Fulga ve diğerleri, 2019).

2.8. İnflamasyon ve Ülser İlişkisi

Gastrik ülserde ülser bölgesindeki makrofajların ve lökositlerin göç ve adezyonunda artış gözlenir. Bu hareketleri ile makrofajlar, nükleer faktör kappa-B (NF-κB) transkripsiyonel düzenleme yolunu kullanarak tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak gastrik iltihaplı bölgelerde lökosit miktarını ve bunun taşınımını düzenler. TNF-α, IL-1β, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanması sonucunda doku hasarı meydana gelir. Bu nedenle mide ülseri oluşumunda proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve NF-κB sinyal yolunun uyarılması önemlidir (Kang ve diğerleri, 2014).

NF-κB, bağışıklığın yanıtlarını düzenleyen hayati bir transkripsiyon etkenidir. Normal şartlarda NF-κB, sitozolde inhibitör proteini olan κB'ye bağlı olarak pasif bir durumdadır. Ancak ROT ve inflamatuvar sitokinler gibi çeşitli uyarıcılara yanıt olarak κB proteini fosforile olur ve etkisiz hale gelir. Aktif hale gelen NF-κB, çekirdeğe taşınır ve proinflamatuvar mediatörlerin transkripsiyonel aktivasyonunu başlatır. Bu süreç midenin hassas dokusuna zarar verebilme ihtimali yüksek olan proinflamatuvar yapıların birikmesine yol açabilir (Wu ve diğerleri, 2018).

2.9. Oksidatif Stres ve Ülser İlişkisi

Oksidatif stres, mide ülseri patogeneğinde önemli bir faktördür. ROT üretimi; hücrelerin çoğalması, farklılaşması, apoptoz ve yaşlanma gibi farklı fizyolojik süreçleri etkiler. Aynı zamanda vücuttaki homeostazın bozulmasına ve oksidatif stresin tetiklenmesine neden olan faktör durumundadır (Contreras-Zentella ve diğerleri, 2017).

ROT kaynaklı oksidatif hasarlar ve anjiyogenez (azalmış damar oluşumu) nedeniyle hücre çoğalması durur ve mide ülseri gelişebilir. ROT'nin lipid peroksidasyonunu artırması ve antioksidanların azalması mide ülseri patogeneğine katkı sağlar. Mide mukozası hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla korunmasına rağmen oksidatif stresin zarar verici etkilerine karşı hassas olabilir. ROT tarafından tetiklenen hücresel ve moleküler mekanizmaların anlaşılması oksidatif stresin yol açtığı mide ülseri tedavilerinin geliştirilmesinde büyük bir öneme sahiptir (Bhattacharyya ve diğerleri, 2014; Contreras-Zentella ve diğerleri, 2017).

Çalışmalarda stres, etanol ve NSAİİ desteği ile oluşturulan akut mide lezyonlarının patogenezinde oksijen radikallerinin önemli bir etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur (Pozzoli ve diğerleri, 2007; Son ve diğerleri, 1996). Yükselen ROT düzeylerine ek olarak COX inhibisyonuna bağlı meydana gelen PG eksikliği ve mide kan dolaşımındaki bozulma mide asidi, safra tuzları ve etanolün neden olduğu zararı artırmaktadır. Bu hasarların gelişiminde ROT'lerin yol açtığı tahrip edici etkiler, birçok organizmada ayrıntılı şekilde incelenmiştir (Bami ve diğerleri, 2017; Cao ve diğerleri, 2021).

2.10. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

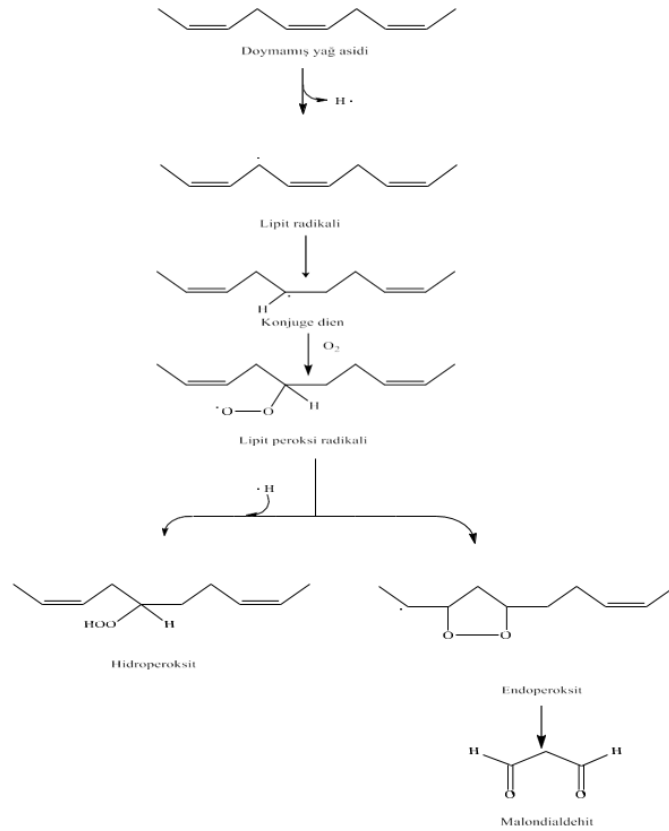
2.10.1. Hidroksil Radikali (OH·)

Hidroksit iyonunun radikal hâli olan OH· radikali en aktif reaktif türlerden biri olarak kabul edilir ve yalnızca 9-10 saniyelik yarılanma ömrüne sahiptir. OH· radikali, bilhassa çoklu doymamış yağ asitlerine, protein ve DNA'lara karşı son derece agresif bir radikal olarak tanınır. Buna ek olarak, OH· radikalının biyolojik olarak en belirgin zararının lipid peroksidasyonu olduğu bilinmektedir (Aruoma, 1997; Gülçin, 2012; Diplock ve diğerleri, 1998).

Vücutta oluşan serbest radikal etkisi hücre zarında bulunan çoklu doymamış yağ asidi zincirlerinden atomik olarak bir H⁺'nin alınmasıyla lipid peroksidasyon sürecini tetikler. Bu aşamada yağ asidinin yapısı lipid radikaline dönüşür. Lipit peroksidasyonu, zarar verici bir zincirleme tepkime oluşturarak doğrudan hücre zarına zarar verebilir ya da dolaylı bir şekilde reaktif olan aldehit türlerinin oluşumunu tetikleyerek diğer hücre yapılarına zarar verebilir.

Bu durum çeşitli hastalıkların ve dokusal hasarların ortaya çıkmasına neden olabilir (Basaga, 1990; Gülçin, 2012; Murray, 1996).

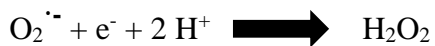
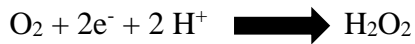
Lipid peroksidasyonu alkanlar, alkoller, hidroksi yağ asitleri gibi çeşitli yapılar üreten bir dizi kimyasal tepkimeyi başlatır ve aldehitler gibi farklı bileşiklerin oluşmasına sebep olur. Oluşan bu aldehitler, oksidatif hasarı artırma potansiyeline sahiptir. Şekil 2'ye göre, lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (MDA), uzun ömürlü oluşu ve yüksek reaktifliği sayesinde proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve diğer biyomoleküller üzerinde zararlar oluşturabilir ve bu zararlar genellikle irreversibeldir (Del Rio ve diğerleri, 2005; Gülçin, 2007).



Şekil 2. Lipit peroksidasyonunun ilerleyişi (Del Rio ve diğerleri, 2005; Gülçin, 2007)

2.10.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Moleküler oksijene ekstra elektronlar eklenmesi sonucu oluşan hidrojen peroksit (H₂O₂) eşlenmiş elektronlara sahip olduğundan serbest radikal sınıfına girmez. Fakat kuvvetli oksidasyon özellikleri sergiler.



H₂O₂ hemoglobinde 'hem' olarak bilinen grupta bulunan demir ile etkileşerek aktif demir türlerini oluşturur. Bu demir formu son derece güçlü oksidatif özelliklere sahiptir ve bu özelliği sayesinde hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi serbest radikal reaksiyonlarını tetikleyebilir (Gülçin, 2007, 2012).

2.10.3. Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)

Singlet moleküler oksijen ($^1\text{O}_2$) çok güçlü bir oksitleyicidir. Etkisi kimyasal ve biyolojik süreçlerde önemlidir. Örnek olarak boyar maddeyle duyarlı hale getirilmiş lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin foto-okstilenmesi, virüslerin ve hücrelerin fotodinamik inaktivasyonu, kanser fototerapisi, kanserojenlik, eritrositlerin hemolizi, insan derisinin zarara uğraması ve gıdaların bozulması gibi süreçlerde etkilidir (Moan ve Wold, 1979).

Moleküler oksijenin orbitallerindeki bir elektronun enerji kazanması sonucu, kendi spin yönselliğini tersine çevirerek $^1\text{O}_2$ adı verilen bir duruma gelir. $^1\text{O}_2$ hücre membranındaki doymamış yağ asitlerini etkileyerek lipid peroksidlerinin oluşum sürecini tetikler (Gülçin, 2012).

2.10.4. Süperoksit Radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$)

Moleküler düzeydeki oksijenin elektron kazanarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$) meydana gelir. Canlı organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan süreçlerle meydana gelen bu oksijen radikali en sık rastlanan ve hızlı bir şekilde oluşan oksijen formudur (Halliwell, 1989).



Bu oksijen radikali süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından hızla H_2O_2 'ye çevrildiği için genellikle oksidatif hasara yol açmaz. Kullandığımız oksijenin yaklaşık %1-3'ünün $\text{O}_2^{\cdot-}$ oluşturduğu tahmin edilmektedir (Gülçin, 2012; Meister, 1986).

2.11. Antioksidan Koruma Mekanizmaları

Antioksidanlar serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlaması veya yayılmasını engelleyerek diğer moleküllerin oksidasyon süreçlerini yavaşlatan veya durduran bileşenlerdir (Velioglu ve diğerleri, 1998).

Serbest radikaller sürekli olarak oluşurken vücudumuz, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), gibi endojen enzim olan antioksidan yapılar; glutatyon (GSH), tiyoredoksin, melatonin gibi enzimatik olmayan antioksidanlar ve α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit , mineral yapılar (çinko, manganez, selenyum, bakır, demir) karotenoidler gibi eksojen antioksidanlarla birlikte çalışarak ROT'un zararlı etkilerine karşı koruyucu bir sistem oluşturur (Johnson ve Atchison, 2009). Bu maddeler insan bedeninde serbest radikallere ve ROT'lere karşı koruma görevi yaparlar (Gülçin, 2004; Lai ve diğerleri, 2001). Ayrıca gıdaların oksidasyonunu önleyen maddeler olarak da yaygın olarak kullanılırlar (Gülçin ve diğerleri, 2005; Gülçin, 2004). Antioksidanların iki ana kategorisinde bulunan enzimatik olan ve enzimatik olmayan bu maddeler serbest radikal oluşumunu baskırlar (Gülçin, 2012).

2.12. Enzimatik Antioksidan Yapılar

2.12.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD olarak bilinen bu enzim oksidatif stresin önemli bir biyolojik belirteci olan antioksidan enzimidir ve $O_2^{\cdot-}$ 'yi moleküler düzeydeki O_2 ve H_2O_2 'ye dönüştürmede kritik bir rol oynar (Kırıcı, 2017). SOD oksiradikal oluşumunu etkili bir şekilde engelleyen önemli bir enzimdir (Kandemir ve diğerleri, 2017).



KAT, SOD enzimi ile birlikte oksidatif hasarı daha etkili bir şekilde önleyebilir. SOD enzimi KAT enziminin katkısıyla oluşan radikallerin fenton reaksiyonu ile ortamdan uzaklaştırılmasına katkı sağlayabilmektedir. SOD enziminin katalitik tepkimesi sonucunda üretilen H_2O_2 , ortamda bulunan katalaz tarafından etkisizleştirilir (Mao ve diğerleri, 1993).

2.12.2. Katalaz enzimi (KAT)

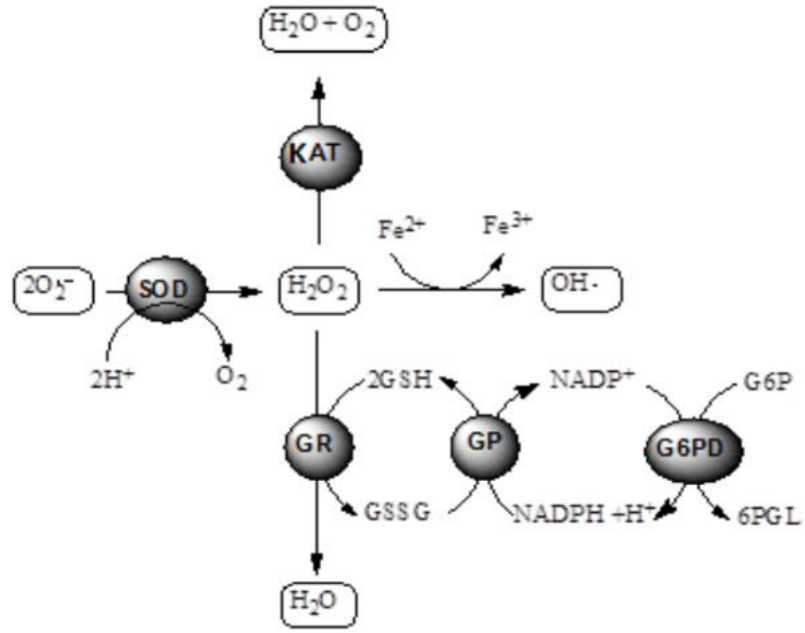
KAT biyolojik organizmaları ROT'lerin zararlarından koruyan ve düzenlenebilen bir enzimdir (Özcan ve diğerleri, 2004). Genellikle farklı hücre tiplerinde bulunan KAT peroksizom adı verilen hücresel organellere yerleşir ve H_2O_2 'yi O^- ve suya çeviren katalitik bir rol oynar (Amorim ve diğerleri, 2002; Anitha ve Rajadurai, 2014).

KAT enziminin ana işlevi özellikle H_2O_2 , metil ve etil hidroperoksitler grubundaki küçük molekülleri indirgemek ve nötralize etmektir. Bu enzim karaciğer, kemik iliği, böbrek, mukozal zarlar ve kan gibi vücudun farklı bölgelerinde yüksek oranlarda bulunur (Akkuş, 1995; Frew, 1984; Kirkman ve diğerleri, 1999).

2.12.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Sitoplazmada yer alan GPx enziminin yapısında dört adet selenyum atomu bulunmaktadır (Margis ve diğerleri, 2008). Hücrenin yapısını ve işlevselliğini koruyan GPx (Piorńska-Stolzmann ve diğerleri, 1999; Usharani ve Vasudevan, 2016), lipid peroksidasyon olayının hem başlamasına hem de ilerlemesine engel olurken, hücre içindeki H_2O_2 miktarını azaltmaktadır.

Mekanizması Şekil 3'te gösterildiği gibi reaksiyonun sonucunda oksitlenmiş glutasyon (GSSG) meydana gelir. Antioksidan sistemin savunmasının devamı için GSSG'nin tekrar indirgenmiş GSH formuna dönüştürülmesi gerekir. GPx'in hücre içindeki dağılımı, GR enzimine bağlıdır. Bu iki enzim de sitoplazmada en yüksek miktarda bulunan enzimlerdendir (Brigelius-Flohé, 1999).



Şekil 3. Oksidatif strese karşı enzimatik savunma mekanizması

(SOD: Süperoksit dismutaz, KAT: Katalaz, GP: Glutasyon peroksidaz, GR: Glutasyon redüktaz, G6PD: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz, G6P: Glukoz 6-fosfat, 6PGL: 6-Fosfoglukano- γ -lakton)

2.13. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.13.1. Glutasyon (GSH)

GSH suyla çözünebilen bir tripeptit olup glisin, sistein ve glutamin amino asitlerinin birleşmesi sonucu meydana gelir (Townsend ve diğerleri, 2003). GSH dokuları ve organları reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerinden koruma görevini üstlenir. $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 ve membran protein tiyol grupları gibi serbest radikal çeşitlerinin temizlenmesinde önemli role sahiptir oynar (Bursal ve diğerleri, 2013; Bursal ve Gülçin, 2011).

GSH aynı zamanda GPx enziminin substratı olarak işlev görür (Cabi ve Basu, 2012). Hücre proteinlerinin indirgenmiş durumda kalmasını sağlayan disülfid-sülfhidril değişim reaksiyonlarında görev alır. Özellikle belirli oksidaz reaksiyonları sonucu oluşan H_2O_2 'nin temizlenmesine katkı sağlar. GSH eksikliği durumunda H_2O_2 birikmeye başlar. İstenen GSH düzeyleri GSSG'un GR enzimi tarafından indirgenmesi neticesinde sağlanır. GSH düzeyleri dengelenmiş olur (Montgomery, 2000).

2.13.2. Enzimatik Olmayan Diğer Antioksidanlar

Askorbik asit, α -tokoferol, melatonin ve beta-karoten en yaygın bilinen antioksidanlar arasında yer alır (Caliskan ve diğerkleri, 2016). Ek olarak, bazı hallerde bilirubin, albumin, seruloplasmin, ürik asit, sistin, östrojenler, laktoferrin, kreatinin ve transferrin gibi çeşitli bileşikler serbest radikaller karşısında koruma sağlayıcı etkiye sahip olabilirler (Stahl ve Sies, 1997).

2.14. Ülseri Baskılayan Ajanlar

Tedavi yaklaşımı peptik ülser için çok önemlidir. Bu sebeple dinlenme, özel diyet uygulamaları ve ilaç tedavisi gibi kritik faktörlere dikkat edilmelidir (Akdemir, 2005; Kahan, 2005; Özkan, 2003). Ana hedefler ağrının hafifletilmesi, ülserin iyileştirilmesi, tekrarın önlenmesi, olası yan etkilerin azaltılması ve hastanın tedaviye uyumunun sağlanmasıdır.

Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle etkileyen faktörleri kontrol etme, koruyucu faktörleri güçlendirme ve *H. pylori*'yi temizleme amacı güder. Ayrıca, peptik ülserin tedavisine katkıda bulunan mide ve duodenumdaki lezyonlarının tekrarlamasını engelleyen bir dizi önlem bulunmaktadır. Diyet, alkol ve sigara kullanımına ilişkin olarak, katı kurallar yerine kişinin toleransına dayalı olarak belirli gıdaların diyetten çıkarılması tavsiye edilir (Akdemir, 2005; Özkan, 2003). Peptik ülserin ilaç ile tedavisinde ise PPI'ler başta olmak üzere, antiasitler, antimuskarinik ve antikolinergik ilaçlar, H₂ reseptör antagonistleri, antibiyotikler, PG analogları ve bizmut tuzları kullanılır (Akdemir, 2005; Çevikbas, 2000; Kahan, 2005).

2.14.1. Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

PPI benzimidazol türevi olan ve gastrik asit üretimini azaltan antiülseratif ilaç sınıfını temsil eder. Günümüzde yaygın olarak kullanılan antiülseratif PPI ajanlar; lansoprazol (LAN) başta olmak üzere, pantoprazol, esomeprazol, omeprazol ve rabeprazoldür. Bu ilaçlar paryetal hücrelerin proton pompası olarak bilinen H-K ATPaz'ı engelleyerek etki gösterirler (Lew, 1999).

PPİ'lerin ülserleri önleme ve mideyi koruma yeteneğinin arkasındaki mekanizma, oksidatif doku hasarını ve nötrofil infiltrasyonunu önleme yeteneğiyle bağlantılıdır. Bu, PPİ'lerin ülserlere karşı etkinliği ile reaktif oksijen türlerini (ROT) azaltma ve antioksidan aktivite arasındaki önemli bağlantıyı gösterir (Ragheb ve diğerleri, 2009). Ayrıca uzun süre PPİ kullanımı gastrin seviyesinde yükselme, *H. pylori* enfeksiyonunun riskinin artması ve B12 vitamini eksikliği gibi yan etkilerin oluşmasında etkili oldukları düşünülmektedir (Laine ve diğerleri, 2000).

2.14.2. Ayva Yaprağı (*Cydonia vulgaris*) ve Meyvesi (*Cydonia oblonga*)

Meyve ve sebzelerin yemek alışkanlıklarımıza çokça dahil edilmesi, başta kalp ve damar hastalıkları ile kanser gibi birçok rahatsızlığın önlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu faydalar, meyve ve sebzelerin içerisinde bol miktarda bulunan fenolik bileşikler, askorbik asit, E vitamini ve karotenoidlerle ilişkilidir (Oliveira ve diğerleri, 2008). Zengin meyve içeriğine sahip bir beslenme tarzının, nükleik asitlerde meydana gelen oksidatif hasarı azaltarak kansere sebep olacak riskleri önlediği belirtilmektedir (Vinson ve diğerleri, 2001). Ayva (*C. oblonga*) bilinen en eski meyvelerden biridir. Roma ve antik Yunan dönemlerine dayanan yetiştirilme tarihi vardır. Adını Girit'teki Cydon şehriden alan ayva, bugün Canea olarak adlandırılan bölgeden gelir (Özçağırın, 2004). Ayva, antioksidan ve antibakteriyel özelliğe sahip önemli biyoaktif bileşenleri içeren, bütçe dostu bir meyvedir (Oliveira ve diğerleri, 2008).

Dünya ayva üretiminde yıllık 101,000 ton üretim ile Çin birinci sırada iken Türkiye 95,395 tonluk üretimiyle ikinci sıradadır. Üçüncü sırada bulunan ülke ise 55,000 tonluk üretim ile Özbekistan'dır. Bu ülkeleri sırasıyla İran ve Arjantin izlemektedir. Türkiye, küresel ayva üretiminde yaklaşık %19,86'lık bir paya sahiptir (Gül ve diğerleri, 2006). Son 20 yılda ülkemiz ayva üretiminde %87,5'lik büyük bir artış kaydetmiştir (Özçağırın, 2004). Dünya ayva üretimindeki öncü ülkeler ve üretim miktarları Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tarımsal üretimde verim ve kalitenin arttırılması en önemli hedefdir (Othman ve diğerleri, 2022). Ancak tarım sektörü için temel zorluk çevresel etkiyi azaltma ve doğal kaynakları gelecek nesiller için korumanın yanı sıra artan küresel nüfusu beslemektir. 2050 yılında dünyanın artan nüfusunun gıda talebini %60 oranında artıracığı öngörülmektedir.

Sürdürülebilir tarıma geçiş, ekonomi için tarımın hayati öneme sahip olması, hızlı sanayileşme ve nüfus artışı nedeniyle özel zorluklarla karşı karşıya olduğundan dolayı önemlidir (Arhin ve diğerleri, 2024; Othman ve diğerleri, 2022).

Ayva Türkiye'nin birçok bölgesinde rahatlıkla yetiştirilebilen bir meyvedir. Ayvanın diğer meyvelere göre sofralık olarak tercih edilme oranı daha düşüktür. *C. ablonga* yetiştiriciliği genellikle diğer meyve türleriyle birlikte karma bahçelerde gerçekleştirilir. Özellikle Kocaeli, Sakarya, Bilecik gibi illerimizde bu tür bahçelere sıkça rastlanır (Açıkgöz ve Poyraz, 2006)

C. ablonga genellikle yüksek asidik içeriği, kaba dokusu ve taze tüketim zorluğu nedeniyle çoğunlukla jöle veya reçel haline getirilerek kullanılmaktadır (Silva ve diğerleri, 2003). Günümüzde meyve suyu üretiminde sıkça tercih edilen *C. ablonga* nektar üretiminde de kullanılmaktadır. *C. ablonga* ve reçeli ile yapılmış antioksidan aktivite ve fenolik içeriği belirlemeye yönelik birçok çalışma bulunmaktadır (Karadeniz, 2005; Silva ve diğerleri, 2003). *C. ablonga* içerisindeki temel fenolik bileşenler; posa fraksiyonunda rutin, 4-O-kafeoilquinik, 3-O-kafeoilquinik, 3,5-dikafeoilquinik, 5-O-kafeoilquinik asitleri ve kuersetin 3-galaktozittir. Meyvenin hamur kısmında kamferol-3-glukozit ve kamferol-3-rutinozit gibi fenolik bileşenler bulunmaktadır. Toplam fenolik madde miktarları, meyve hamurunda 11,7 ila 268,3 mg/kg arasında değişmektedir. Meyvenin öz kısmında ise bu miktarın 1738,6 mg/kg değerinde olduğu tespit edilmiştir (Silva ve diğerleri, 2005).

Türkiyedeki ayva (*C. ablonga*) çeşitliliği, diğer popüler meyveler olan armut ve elma gibi meyvelerle karşılaştırıldığında sınırlıdır. Çünkü *C. ablonga* yetiştiriciliği yeterince ön planda değildir. Türkiye'nin en büyük *C. ablonga* üretim bölgesi olan Marmara, özellikle "Eşme" adlı ünlü *C. ablonga* çeşidi ile bilinir (Karakaya ve Balta, 2021). *C. ablonga* kendine özgü lezzete ve aromaya sahiptir. Ayrıca yüksek pektin içeriği nedeniyle jelatinöz bir yapı oluşturabilir, bu da özellikle reçel yapımında tercih edilir. *C. ablonga*'nın yüksek tanin içeriği meyveye hafif bir acılık katar. Bu özellik taze tüketim sırasında lezzetini etkileyebilir (Özçağırın, 2004).

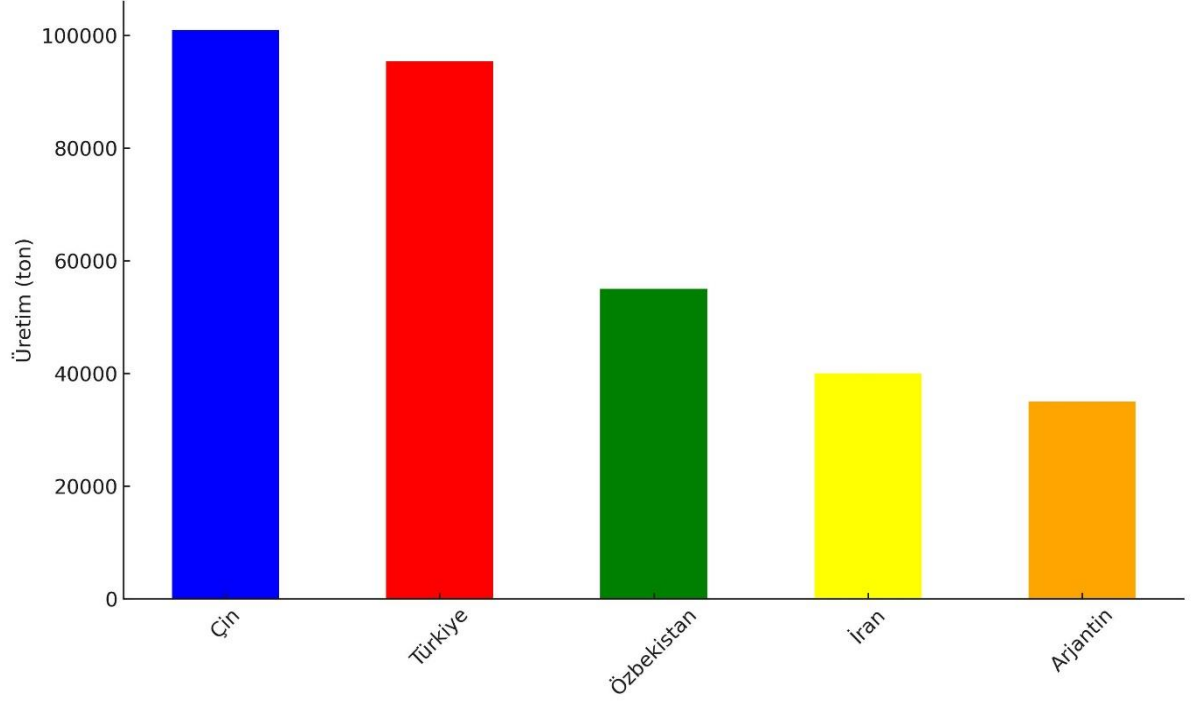
Mineraller, vitaminler ve karbonhidratlar bakımından zengin bir gıda kaynağıdır. Özellikle Vitamin C ve ayrıca önemli bir mineral olan potasyum yönünden zenginliği, lifli yapısıyla birleşince, bu besin ögesi büyük bir değer taşır (Moreira ve diğerleri, 2008).

Ayva (*C. ablonga*)'nın bileşimi Tablo 1 'de verilmiştir. Ayva, içeriğinde çeşitli organik asitleri barındıran bir meyve türüdür. Bu meyve, malik, oksalik, sitrik, askorbik, fumarik ve kinik asit olmak üzere farklı organik asitleri barındırır.

Bu bağlamda, oksalik asit 3,4 mg/kg, şikimik asit 17,4 mg/kg, fumarik asit 0,2 mg/kg, askorbik asit 63,4 mg/kg, sitrik asit 186,2 mg/kg, olmak üzere, kinik ve malik asitlerin toplamı 11064,6 mg/kg seviyesinde belirlenmiştir. Kinik ve malik asit, söz konusu organik asitler arasında önemli bir yer tutarak, toplam organik asit içeriğinin yaklaşık %97,61'ini oluşturmaktadır (Silva ve diğerleri, 2002). Ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ile yapılan çalışmalarda çayının rahatlatıcı, antipiretik (ateş düşürücü), öksürük kesici ve ishal önleyici özellikleri bildirilmiştir (Oliveira ve diğerleri, 2008). Şekil 4'te Türkiye'nin dünyada *C. ablonga* üretimindeki yeri gösterilmiştir.

Tablo 1. Ayva meyvesinin bileşimi (Oliveira ve diğerleri, 2008)

Bileşen	Miktar	Birim
Su	83.8	g
Enerji	57	kcal
Protein	0.4	g
Toplam yağ (lipid)	0.1	g
Kül	0.4	g
Karbonhidrat (fark ile)	15.3	g
Toplam diyet lifi	1.9	g
Kalsiyum (Ca)	11	mg
Demir (Fe)	0.7	mg
Magnezyum (Mg)	8	mg
Fosfor (P)	17	mg
Potasyum (K)	197	mg
Sodyum (Na)	4	mg
Çinko (Zn)	0.04	mg
Bakır (Cu)	0.13	mg
Selenyum (Se)	0.6	µg
Vitamin C	15	mg
Tiamin	0.02	mg
Riboflavin	0.03	mg
Niasin	0.2	mg
Pantotenik asit	0.081	mg
Vitamin B-6	0.04	mg
Toplam folat	3	µg
Vitamin A	2	µg
Doymuş yağ asitleri toplamı	0.01	g
Tekli doymamış yağ asitleri	0.04	g
Çoklu doymamış yağ asitleri	0.05	g



Şekil 4. Dünya ayva üretimindeki öncü ülkeler ve yıllık üretimleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yürütülmüş, hayvan deneyleri ise Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya başlanmadan önce Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri (AYDIN ADÜ-HADYEK) Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Onay No:64583101/2021/153). *C.vulgaris*'in ekstraksiyon işlemi ve kimyasal analizleri ise Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (BARUM) yapılmıştır. Biyokimyasal analizlerin bir kısmı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.

3.1.1. Ayva Yapraklarının (*C.vulgaris*) Toplanması ve Hazırlanması

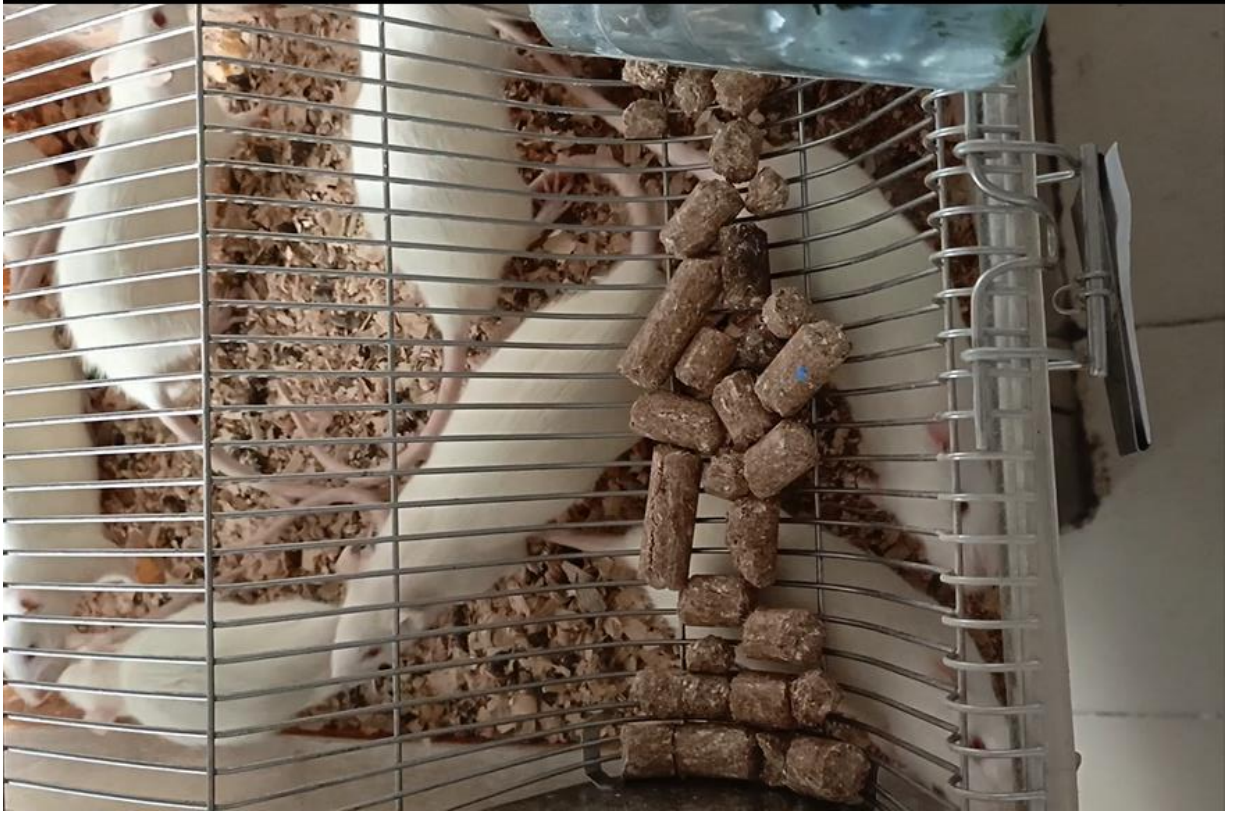
Çalışmada kullanıldığımız ayva yaprakları, Bilecik bölgesinin coğrafi olarak tanınmış ayva ağaçlarından meyve verdiği dönemde el ile toplanmıştır. Resim 1'de çalışmada kullanılan ayva yaprakları (*C. vulgaris*) gösterilmiştir. Toplanan *C. vulgaris*'ler doğal yöntemlerle yetiştirilmiş ve haşere koruma kimyasallarına maruz bırakılmamış olanlardan özenle seçilmiştir (Tarım ve Orman Bakanlığı, 2021).



Resim 1. Ayva yaprağı (*Cydonia vulgaris*) ve meyveleri

3.1.2. Deney Hayvanları ve Bakım Koşulları

Bu araştırma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nden yaklaşık 10 haftalık ve ortalama 180-220 gram ağırlığında 49 adet erkek Sprague Dawley rat sağlanmıştır. Ratlar deney süresince 22 °C sıcaklık ve % 40-60 nispi nem oranına sahip odalardaki şeffaf polikarbon kafeslerde, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık koşullarda tutulmuştur. Hayvanlara standart rat yemi ve çeşme suyu verilmiştir. Deney hayvalarının yaşam ortamı Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 2. Deney hayvalarının yaşam ortamı

3.1.3. Kullanılan Cihazlar ve Ekipman

Soğutmalı Santrifüj (Hettich Zentrifugen, Mikro 200 R)

Mikroskop

Teflon Başlıklı Homojenizatör (IKA Overhead Stirrer)

Modüler İnkübatör Chamber

Otomatik Pipetler (2-20 μ l, 20-200 μ l, 5-50 μ l, 100-1000 μ l)

Dijital PH Metre (Denver Model 225)

Çalkalayıcılı Su Banyosu: Memmert

Falkon Tüp

Distile Su Cihazı (Nüve NS 112)

96'lı ve 6'lı Plaka

Mikropipet (1000, 200, 10 μ L)
Manyetik Karıştırıcı: Heidolph MR 3001
Spektrofotometre
Işık Mikroskobu (marka-model)
Çelik Mikser (Öğütücü)
Pipet Ucu (1000, 200, 10 μ L)
Döner Buharlaştırıcı (Evaporatör)
Hemositometre
Steril Filtre
Vorteks
-80° Derin Dondurucu
Farklı Hacimlerde Beher Glas (Isolab)
Isıtmalı Manyetik Karıştırıcı (Nüve MK 418)
Şarjlı Pipetör
Dikey Tüp Karıştırıcı (P Selecta)
Pens, Cerrahi Makas, Cerrahi Eldiven, İnsülin Enjektörü
Farklı Boyutlarda Deney Tüpü (Isolab)
Buzdolabı
Farklı Hacimlerde Balon Joje (Isolab)
Homojenizatör
ELISA Okuyucu
(GC-MS) Shimadzu Gas Chromatograph Plus QP 2010 Ultra
Hassas Terazi
ELISA Okuyucu (Optic Ivymen System, İspanya)
Ependorf Tüpü (1,5 ml'lik, Isolab)
FT-IR Perkin Elmer / Spectrum 100

3.1.4. Kullanılan Kimyasallar

EDTA

Sodyum Karbonat

Kloroform

Trikloro Asetik Asit

MDA

Sodyum Piruvat

Amonyum Sülfat

Tiobarbitürik Asit

Formaldehit Formol

Hidroklorik Asit

Potasyum Dihidrojen Fosfat

Potasyum klorür

Tris Tamponu, Sodyum Fosfat Dibazik (Sigma S-9763)

Sodyum Fosfat Dibazik Dihidrat (DSP)

Biyotin, PBS Homojenat Tamponu

Fosfat Tamponu Çözeltisi (PBS)

Etanol, Dihidrojen Fosfat (Merck 104936)

İndometazin (Endol Kapsül, 25 Mg Deva İlaç)

Lansoprazol (Lansor Kapsül, 30 Mg Sanovel İlaç)

Hematoksilen Ve Eozin

Serum Fizyolojik

Sodyum Klorür (Sigma S-9625) Ve Potasyum

DTNB

Ksilol

3.2. Yöntem

3.2.1. Ayva Yapraklarının (*C. vulgaris*) Ekstraksiyonu ve İçerik Analizi

3.2.1.1. Ayva Yapraklarının (*C. vulgaris*) Ekstraksiyonu

Ayva yaprakları toplandıktan sonra temizlenerek -8 °C derecede saklandı. Sonrasında bu yapraklar sıvı azot kullanılarak havanda öğütüldü ve toz forma dönüştürüldü (Román ve diğerleri, 2012). Daha sonra etanol içinde çözülerek, 40 °C sıcaklıkta 72 saat boyunca çalkalayıcıda tutuldu (Cacace ve Mazza, 2003). Etanolde çözülmüş *C. vulgaris* özütü, evaporatörle işlenerek etanolden arındırıldı ve yoğunlaştırıldı. Bu süreçte, karışım ısıtılarak etanol buharlaştırıldı ve konsantre *C. vulgaris* ekstresi elde edildi. Böylece etanol içermeyen, yüksek konsantrasyondaki *C. vulgaris* özütü hazırlanmış oldu (Taufiq, 2023). Ekstraksiyon işleminin basamakları Şekil 5'te şematize edilmiştir.



Ayva yaprağı örneklerinin toplanması



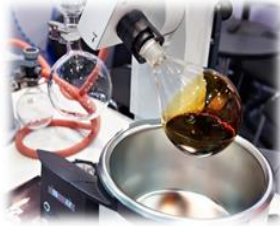
Örneklerin sıvı azota dayanıklı çelik mikserde parçalanması



Sıvı azot yardımıyla parçalanmış örneklerin toz hali



Toz örneklerin etanolde çözülerek 72 saat karıştırılması



Evaporatör ile çözücünün uzaklaştırılması



Elde edilen saf ayva yaprağı ekstraktı

Şekil 5. Ayva yaprağı ekstraksiyonunun işlem basamakları

3.2.1.2. Ayva Yaprağı (*C. vulgaris*) Ekstresinin GC-MS Analizi

C. vulgaris ekstresinin bileşenleri, GC-MS yöntemiyle belirlendi. GS-MS analizi Resim 3'te gösterilen Shimadzu Gas Chromatograph Plus QP 2010 Ultra cihazının HP-5 MS kılcal kolonu (30 m x 0,25 µm) kullanılarak gerçekleştirildi. Bileşenlerin tespiti için 70 eV'lik bir elektron iyonizasyon kaynağından yararlanıldı ve taşıyıcı gaz olarak helyum, dakikada 1 mL akış hızıyla kullanıldı. Enjektör ve MS transfer hattının sıcaklıkları, sırasıyla 220 °C ve 290 °C olarak belirlendi. Isıtma programı kapsamında kolon sıcaklığı ilk üç dakika için 50 °C'de sabit bırakıldı, sonrasında dakikada 3 °C artışla 150 °C'ye çıkarılarak 10 dakika boyunca bu düzeyde muhafaza edilerek hızlı bir şekilde dakikada 250 °C'ye kadar yükseltildi. Numune, proliz ünitesinden 10 mikrogramlık bir miktar kullanılarak otomatik ve bölünmemiş enjeksiyon yöntemiyle sisteme verildi. Bileşenlerin tanımlanması, alıkonma sürelerinin karşılaştırılması ve GC-MS veritabanı ile literatürdeki standartlarla yapılan kütüphane eşleştirmeleri üzerinden gerçekleştirildi (Silva ve diğerleri, 2003).



Resim 3. GC-MS Shimadzu Gas Chromatograph Plus QP 2010 Ultra cihazı

3.2.1.3. Ayva Yaprağı (*C. vulgaris*) Ekstresinin FT-IR Analizi

Numuneler çözeltili haline getirildikten sonra, Resim 4'te gösterilen ATR modülüne sahip Perkin Elmer / Spectrum 100 markalı aygıtın Zn/Se kristal yüzeyine 10 mikrolitre damlatıldı. ATR-FTIR spektrometre cihazı kullanılarak, 4 cm^{-1} çözünürlükte ve dört kez tekrarlanan taramalarla, 4000 ile 400 cm^{-1} arasındaki dalga boylarında ölçümler optimize edildi ve spektral analiz tamamlandı (Baltacıoğlu ve diğerleri, 2015).



Resim 4. Perkin Elmer / Spectrum 100 ATR-FTIR spektrometre cihazı

3.2.2. İndometazin (İND) ile Ülser Modeli Oluşturulması

Araştırma, her birinde 7 sıçan bulunacak şekilde rastgele belirlenmiş 7 farklı grup üzerinden tasarlandı. Deney grupları:

Grup 1: Kontrol grubu: Uygulama yapılmayan sağlıklı ratlar (7 adet)

Grup 2: Sadece İND verilen ratlar (7 adet)

Grup 3: İND ve LAN verilen ratlar (7 adet)

Grup 4: 500mg/kg *C. vulgaris* verilen ratlar (7 adet)

Grup 5: İND ve 100 mg/kg dozda *C. vulgaris* verilen ratlar (7 adet)

Grup 6: İND ve 250 mg/kg dozda *C. vulgaris* verilen ratlar (7 adet)

Grup 7: İND ve 500 mg/kg dozda *C. vulgaris* verilen ratlar (7 adet)

Deneysel uygulama prosedürü Guidobono ve diğerlerinin uyguladığı yöntemle göre yapıldı (Guidobono ve diğerleri, 1997). Deney protokolüne göre, tüm hayvanlar 16 saat boyunca aç bırakıldı. Daha sonra, her gruptaki ratlara gavaj yolu ile *C. vulgaris* ekstresi verildi. Bu ekstrenin dozları literatür ile uyumlu şekilde 100 mg/kg, 250 mg/kg ve 500 mg/kg olarak belirlendi (Kianifard ve diğerleri, 2016). LAN içeren pozitif kontrol grubuna, 30 mg/kg dozda LAN gavaj yoluyla verildi (Parvan ve diğerleri, 2017). Kontrol grubundaki sağlıklı ratlara ise herhangi bir işlem yapılmadı.

Tüm maddeler oral yolla verildikten 15 dakika sonra, kontrol grubu ve *C.vulgaris* 500mg/kg grubu hariç diğer tüm ratlara oral olarak 25 mg/kg İND uygulandı (Parvan ve diğerleri, 2017). İND uygulamasından 6 saat sonra anestezisi altında kan örnekleri alınarak ötenazi işlemi gerçekleştirildi.

3.2.3. Deney Hayvanlarının Midelerinin Alınması, Makroskobik ve Mikroskobik Olarak İncelenmesi

Ratların mideleri çıkarılarak, büyük kurvatür boyunca kesildi ve serum fizyolojikle temizlendikten sonra gözlenen makroskobik değişiklikler kaydedildi ve fotoğrafları çekildi. Ülser alanlarının sayısı ve boyutları belirlendi. Ülser alanlarının boyutları bir büyüteç ve ölçüm cetveli yardımıyla ölçüldü.

Mide dokusundan alınan örnekler, histopatolojik incelemeler için %10 formaldehit içinde 24 saat boyunca sabitlendi. Daha sonra örnek dokular küçük parçalar halinde doku kasetlerine yerleştirildi ve 6-8 saat boyunca akan su altında yıkandı. Doku örnekleri, klasik metodlar kullanılarak alkol ve ksilol serileriyle işlendikten sonra parafin bloklarına yerleştirildi. Bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve normal lam üzerine yerleştirilerek histopatolojik değerlendirme için hazırlandı. Bu kesitler eozin ve hematoxilen ile boyandıktan sonra, ışık mikroskopuyla incelendi ve mikroskop altında dijital fotoğraflar çekilip bilgisayar ortamına aktarıldı.

3.2.4. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu

Ratların mide dokuları, serum fizyolojik ile yıkayıp 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 karıştırıldı. Daha sonra, örnekler 3500 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek elde edilen süpernatant, biyokimyasal, oksidatif ve antioksidatif analizler için ayrıldı.

3.2.5. Biyokimyasal Analizler

3.2.5.1. Dokuda Protein Tayini

Mide dokularının protein tayini Bradford metodu ile yapıldı. Analizde protein miktarının ölçümünde tercih edilen Commassie Brilliant Blue G-250 boyası kullanıldı. Bu boya, negatif yük taşıyan bir renk reaktifidir ve proteinlerin pozitif yüklerine bağlanır. Boyanın kırmızı ve mavi olmak üzere iki formu vardır, kırmızı formun λ_{max} değeri 465 nm iken mavi formun λ_{max} değeri 595 nm'dir. Proteinlerin bu boyaya bağlanması, kırmızı formun mavileşmesine neden olur. Protein ölçümü için, 0.100 gr Commassie Brilliant Blue G-250 %95'lik etanolde 50 mL olarak eritildi ve bu çözeltiliye %85'lik fosforik asit 100 mL eklenerek hazırlandı. Daha sonra bu karışımın hacmi distile su ile 1 litre tamamlandı (Bradford, 1976).

Protein miktarını nicel olarak belirlemek amacıyla, standart sığır albumin çözeltisinden her biri 1 mg/mL protein içeren tüplere sırasıyla 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ve 100 µL eklenerek çeşitli konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı. Tüm tüplerin hacmi, distile su ile 0,100 mL'ye tamamlandı. Daha sonra her bir tüpe, 5 mL Commassia Brilliant Blue G-250 boyama reaktifi eklendi ve vorteks cihazıyla karıştırıldı. Karışımın 10 dakika süreyle bekletilmesi ardından, absorbans değerleri 595 nm dalga boyunda köre göre ölçüldü. Kör numune için, aynı tampondan 0,1 mL ve 5 mL renklendirici reaktif karışımı kullanıldı.

Dokulardan protein tayini için ise, 10 µL örnek + 90 µL distile su + 5 mL Commassia Brilliant Blue G-250 reaktifi karıştırılarak, 10 dakika sonunda 595 nm dalga boyunda absorbans değerleri okundu. Elde edilen absorbans değerleri standart eğriye göre protein miktarını belirlemek için kullanıldı.

3.2.5.2. IL-1β Düzeyinin Belirlenmesi

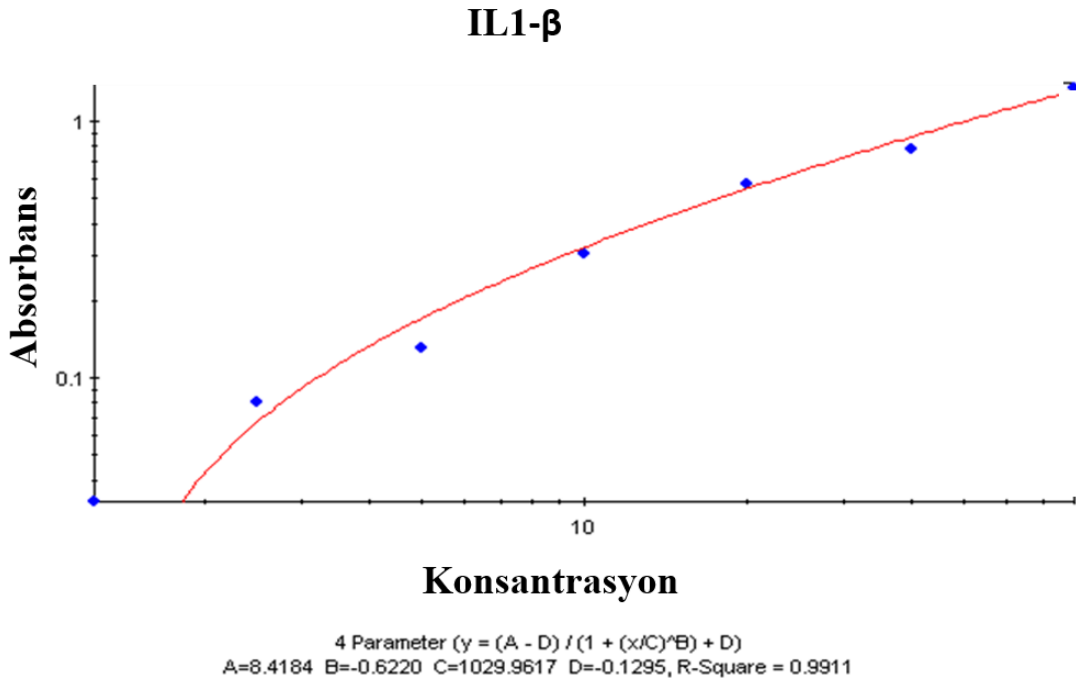
Doku homojenatında interlökin 1-β düzeyini ölçmek için SunRed Biotechnology Company tarafından üretilen Rat İnterlökin 1-β ELISA Kit (Katalog No: 201-11-0120Ra) kullanıldı. Doku homojenatı, hücre kültürü süpernatantı, plazma, serum ve diğer biyolojik sıvılarda rat İnterlökin 1-β ölçümü amacıyla üretilen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

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

1. Doku homojenatları ve tüm reaktifler oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi ve böylece 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 konsantrasyonlarında olmak üzere 6 adet standart hazırlandı.
3. Numune kuyucuklarına 40 µL doku homojenatı ve 10 µL biyotinlenmiş Rat interlökin 1-β antikorunu eklenirken, 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 alındı.

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 inkübasyona alındı. Bu süreçte mavi renk oluşumu gözlemlendi.
7. 10 dakikalık inkübasyonun ardından tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarıya döndüğü gözlemlendi.
8. 450 nm dalga boyunda, BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazı kullanılarak absorbans değerleri ölçüldü.

Standartlardan elde edilen absorbans değerleri kullanılarak oluşturulan ve R² değeri 0.9911 olan absorbans-konsantrasyon grafikleri Şekil 6'da sunulmuştur. Standart eğrisinden elde edilen bu grafiklerin yardımıyla, doku homojenatlarının interlökin 1-β konsantrasyonları pg/L birimine göre belirlenmiştir.



Şekil 6. İnterlökin 1-β standart eğrisi

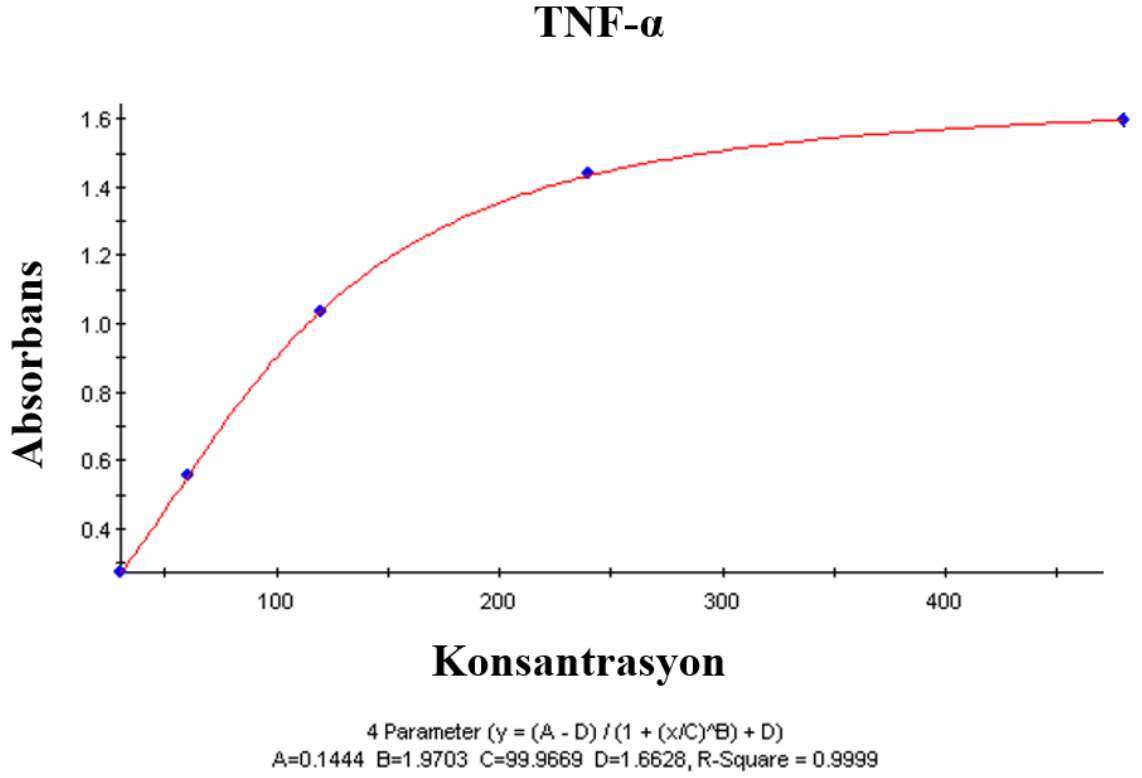
3.2.5.3. TNF- α Düzeyinin Belirlenmesi

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. Standart eğrisi aralığı 8-1000 ng/L ve duyarlılığı 5,127 ng/L'dir. Bu özellikler, TNF- α düzeylerini hassas bir şekilde tespit etmek için kitin kullanılabilirliğini gösterir.

Aşağıdaki adımlar, kitin direktiflerine uygun olarak doku homojenatında TNF- α analizini gerçekleştirmek için izlendi:

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 olmak üzere 6 adet standart hazırlandı. Standart kuyucuklarına 50 μ L standart eklenerek işlem tamamlandı.
3. Numune kuyucuklarına 40 μ L numune ve 10 μ L TNF- α antikoru eklendi.
4. Tüm standart ve numune kuyucuklarına, kör harici kuyucuklar dışında, 50 μ L streptavidin-HRP eklenerek kuyucuklar kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika boyunca inkübe edildi.
5. Her bir kuyucuk, beş kez yıkanmak üzere 300 μ L yıkama solüsyonu kullanılarak yıkandı.
6. Kör, standart ve numune kuyucuklarına her birine ellişer μ L substrat solüsyonu A ve B eklenerek, mavi renk oluşumu gözlemlendi. Kuyucukların üzeri kapatılarak 37°C'de 10 dakika süreyle karanlıkta inkübe edildi.
7. Her kuyucuğa 50 μ L durdurma solüsyonu eklenerek, mavi renk sarıya dönüştü. 10 dakika içinde, BIO-TEK PowerWave XS mikropate okuyucu cihazında 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü.

Standartların absorbans değerleri kullanılarak elde edilen ve R² değeri 0,9999 olan absorbans-konsantrasyon grafiği Şekil 7'de sunulmuştur. Bu grafik temel alınarak numunelerin TNF-alfa konsantrasyonları ng/L biriminde belirlendi.



Şekil 7. TNF- α standart eğrisi

3.2.5.4. MDA Düzeyinin Belirlenmesi

Hazırlanan homojenatta malondialdehit (MDA) aktivitesi Ohkawa ve arkadaşlarının 1979 yılında yayımlanan çalışmasından tarif edilen manuel yonteme göre ölçülmüştür

Prensip:

Düşük pH koşullarında ve tiyobarbitirik asit (TBA) varlığında ısıtıldığında bir çözeltildeki lipid içeriğinin neden olduğu reaksiyon, 532 nm dalga boyunda maksimum bir pik yaratır. Bu işlem, stabil bir kırmızı-pembe renk meydana getirir, ki bu, malondialdehit (MDA) ile iki TBA molekülünün reaksiyonu sonucu ortaya çıkan kromojenik bir tepkimeden kaynaklanır. MDA'nın bir bölümü lipid peroksidasyonu esnasında serbest kalır, ancak çoğunluğu asitleme işlemi sonrası gerçekleştirilen ısıtma ile lipid peroksitlerinin ayrıştırılması sırasında oluşur.

Kullanılan Ayıraçlar:

%30'luk HCl'den 2,07 ml, tiyobarbitürik asit (TBA)'dan 0,37 g ve triklorasetik asit (TCAA)'dan 15 g alınarak, 100 ml distile su ile karıştırılarak solüsyonlar hazırlandı.

Deney Prosedürü:

Mide dokusundan MDA düzeyi ölçümü aşağıdaki adımları içerir.

1. Öncelikle, 300 µl homojenat ile 600 µl stok karışımı bir araya getirildi.
2. Bu karışım, 20 dakika boyunca kaynatıldı.
3. Ardından, kaynatma işleminden sonra buzlu su ile hızla soğutuldu.
4. Soğutma işlemi tamamlandıktan sonra, karışım 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi.
5. Son olarak, santrifüj işleminden sonra karışım spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda havaya karşı okutuldu.

Hesaplama:

Spektrofotometrede tespit edilen absorbans değerleri, ekstinksiyon katsayısı [$\Sigma\Delta 535 = 1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} (\text{nmol/mg})$] ile çarpılarak hesaplandı ve sonuçlar mmol/mg protein biriminde sunuldu (Ohkawa ve diğerleri, 1979).

3.2.5.5. SOD Düzeyinin Belirlenmesi

Hazırlanan homojenatta SOD aktivitesi Sun ve diğerlerinin 1988 yılında yayımlanan çalışmasından tarif edilen manuel yöntemle göre ölçülmüştür.

Prensip:

Enzimatik bir reaksiyon sırasında oluşan süperoksit radikallerinin, nitrobluetetrazolium (NBT) gibi bir bileşiği indirgeme yeteneği, numunede bulunan süperoksit dismutaz (SOD) tarafından engellenir. Bu yöntem, süperoksit radikallerinin xantin-oksidad enzimatik reaksiyonuyla üretildiği bir ortamda gerçekleşir. Oluşan süperoksit radikalleri, NBT ile reaksiyona girerek formazon adı verilen bir bileşik oluşturur, bu da 560 nm'de maksimum absorbans gösterir. Eklenen SOD enzimi, üretilen radikallerin dismutasyona uğramasına neden olarak NBT'nin redüksiyon reaksiyonunu yavaşlatır; bu da spektrofotometre ile ölçülen absorbans değerini azaltır. Sonuç olarak, formazon oluşumunun inhibisyonuyla süperoksit dismutaz (SOD) miktarı dolaylı olarak belirlenir.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. Kloroform, analiz saflığı için kullanıldı.
2. Absolut etanol, analiz saflığı için kullanıldı.
3. Sodyum klorür (NaCl), potasyum klorür (KCl), disodyum hidrojen fosfat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ve potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) toplamda 8.06 g, 0.201 g, 12.636 g ve 0.2 g miktarlarında olmak üzere bir litre tridistile su içerisinde çözüldü. Elde edilen çözelti pH seviyesi 7.4'e ayarlandı ve fosfat tamponlu tuz çözeltisi elde edildi.
4. 3 mmol/L konsantrasyonunda ksantin stok çözeltisi hazırlamak için, 23 mg ksantin ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_2$) 50 ml'lik bir balon joje içerisinde 5 ml 0,1 N sodyum hidroksit (NaOH) ile hafifçe ısıtılarak çözüldü. Daha sonra, distile su eklenerek hacim 50 ml'ye tamamlandı ve kullanılmadan önce 10 kat sulandırıldı.
5. 0,6 mmol/L konsantrasyonunda etilendiamintetraasetik asit (EDTA) çözeltisi hazırlamak için, 0,233 g EDTA (dihidrat) bir litrelik balon joje içerisinde distile su ile çözümlenerek hacim bir litreye tamamlandı.
6. 0,15 mmol/L konsantrasyonunda Nitroblue tetrazolium (NBT) çözeltisi hazırlamak için, 30,75 mg NBT 100 ml'lik bir balon joje içinde distile su ile çözüldü ve hacim distile su ile 250 ml'ye tamamlandı.
7. 400 mikromol/L konsantrasyonunda sodyum karbonat (Na_2CO_3) çözeltisi hazırlamak için, 10,5 g sodyum karbonat bir balon joje içinde distile su ile çözüldü ve hacmi 250 ml'ye tamamlandı.
8. 0,8 mmol/L konsantrasyonunda bakır klorür (CuCl_2) çözeltisi hazırlamak için, 26,75 mg bakır klorür bir balon joje içine eklenerek, hacim distile su ile 250 ml'ye tamamlandı. Bu çözelti kullanıma kadar +4 °C'de saklandı.
9. Ksantin oksidaz enzimi çözeltisi hazırlama işlemi gerçekleştirildi. Bu süreçte, 20 U/ml aktivite düzeyine sahip ksantin oksidaz enziminden 20 µmol alınıp, 2 ml 2 M amonyum sülfat solüsyonu ile birleştirildi.
10. Reaktif karışımının hazırlık süreci gerçekleştirildi. Bu süreçte, 20 adet tüp analizi için gerekli olan 100 ml'lik bir erlenmayere, ilk olarak 20 ml 10 kat seyreltilmiş ksantin stok çözeltisi ilave edildi. Ardından, sırasıyla 10 ml EDTA çözeltisi, 10 ml NBT çözeltisi, 6 ml sodyum karbonat çözeltisi ve 3 ml sığır serum albümini çözeltisi eklenip, karışımın tamamen homojen hale gelene kadar karıştırma işlemi yapıldı.

Deney Prosedürü:

1. Kör ve test tüplerine 2,45 ml reaktif karışımı kondu.
2. Kör tüpüne 0,5 ml bidistile su eklenerek karıştırıldı.
3. Eritrosit hemolizatından 1 ml alınarak üzerine 0,3 ml kloroform ve 0,5 ml etanol eklenerek 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Santrifüj işlemi sonrasında üstte bulunan berrak kısımdan 0,5 ml alınarak test tüpüne kondu.
5. Her iki tüpe de 50 µl ksantin oksidaz enzim çözeltisi eklenerek karıştırıldı.
6. Tüpler, 20 dakika boyunca 25°C'lik su banyosunda inkübe edildi.
7. İnkübasyon işlemi sonunda, her iki tüpe de 1 ml CuCl₂ eklenerek reaksiyon durduruldu.
8. Meydana gelen rengin absorbansı spektrofotometre'de 560 nm dalga boyunda ölçülerek kör tübe karşı test tübündeki absorbans değeri belirlendi.

Hesaplama:

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

$$\text{Yüzde İnhibisyon} = [(Körün\ Absorbansı - Testin\ Absorbansı) / Körün\ Absorbansı] \times 100$$

Numunelerde bulunan enzim aktiviteleri, bir SOD ünitesinin NBT redüksiyonunu %50 oranında inhibe etmesi durumunda hesaplandı. Bu değerler genellikle birim başına miligram protein (U/mg protein) olarak ifade edilir (Sun ve diğerleri, 1988).

3.2.5.6. KAT Düzeyinin Belirlenmesi

Hazırlanan homejantta katalaz aktivitesi ölçümü Aebi tarafından 1984 yılında tanımlanan çalışmasından tarif edilen manuel yöntemle göre ölçülmüştür.

Prensip:

Düzyel belirleme yönteminin temeli şudur: Hidrojen peroksitein UV bölgesindeki dalga boyunda azalması, artan bir absorbansı beraberinde getirir. Bir tampon çözeltisi içerisindeki

H₂O₂, örnekte bulunan katalaz enzimi tarafından ayrıştırıldığında, bu bileşenin 240 nm'de absorbansta bir düşüş gözlemlenir. Bu azalmanın hızı, katalaz enziminin aktivitesiyle doğrudan orantılıdır.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. Fosfat tamponu (pH=7,0) (1/15 mmol/L) için şu işlemler gerçekleştirildi: 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. Hidrojen peroksit çözeltisi fosfat tamponu içinde şöyle hazırlandı: %30'luk H₂O₂ çözeltisinden 0,16 ml alınıp, önceden hazırlanmış 100 ml fosfat tamponu içerisine eklenerek seyreltildi. Daha sonra, bu karışımın 240 nm dalga boyundaki absorban değeri, H₂O₂ kullanılarak 0,5 olacak şekilde ayarlandı.

Deney Prosedürü :

1. Kör işaretli kuvartz küvete 2,95 ml fosfat tamponu konuldu ve üzerine 50 µl mide dokusu homojenatı eklendi.
2. Test işaretli kuvartz küvete, 2,95 ml fosfat tamponu içinde hazırlanmış H₂O₂ çözeltisi ve 50 µl mide dokusu homojenatı konularak hazırlandı.
3. Küvetler alt üst edilerek karıştırıldı.
4. Spektrofotometre, 240 nm'de kör küvete göre sıfırlandı ve ilk okuma gerçekleştirildi.
5. 15 saniye geçtikten sonra yapılan ikinci ölçüm yapıldı, ilki A1 ve ikincisi A2 olmak üzere kayıt altına alındı.

Hesaplama:

Absorbanstaki azalma gözlemlendi ve katalaz aktivitesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı. Enzim aktiviteleri, doku homojenatı için protein başına birim olarak (U/mg) değerlendirildi (Aebi, 1984).

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

3.2.5.7. GSH Düzeyinin Belirlenmesi

Mide dokularındaki GSH analizi Sedlak ve Lindsay tarafından 1968 yılında tanımlanan manuel yöntemle göre ölçülmüştür.

Prensip:

Bu ölçüm, 5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit) veya kısaca DTNB olarak bilinen bir disülfid kökenli kromojenin kullanımına dayanır. DTNB, sülfhidril gruplarını içeren bileşiklerle kolayca redüklenir ve bu reaksiyon sonucunda sarı bir renk oluşur.

Kullanılan Ayraçlar:

1. 100 mM Na-Fosfat tamponu, (pH değeri 7,5). Bunun için 0,213 gr $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,563 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 0,038 gr EDTA disodyum tuzu alınarak bir miktar suda çözüldü ve sonrasında hacmi 100 mL'ye tamamlandı.
2. 1 mM DTNB çözeltisi hazırlamak için 0,011 gr DTNB, 28 mL distile su içinde çözüldü.
3. NADPH'nin (1 mM) 0,008 gr'ı, 10 mL bidistile su içinde çözülerek bir çözelti hazırlandı.
4. Glutasyon redüktaz (625 U/L)
5. Standart GSSG hazırlamak için 0,015 gr okside GSSG alındı ve distile su ile hacmi 500 mL'ye tamamlandı.
6. %5'lik metafosforik asit çözeltisi hazırlamak için 5 gr metafosforik asit alındı ve bir miktar distile su içinde çözülerek hacmi 100 mL'ye tamamlandı.

Prosedür:

1. Deneyden önce, ependorf tüplerine 100 μL numune ve 100 μL metafosforik asit eklenerek karıştırıldı.
2. 5000 devirde 3 dakika boyunca santrifüj işlemi uygulandı.
3. ELISA mikropalakaya supernatandan 50 μL alındı ve pipetlendi
4. 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)

5. Hafifçe karıştırılarak ELISA okuyucusunda 405 nm dalga boyunda 2 dakika boyunca kinetik olarak ölçüldü. Kör küvete karışımdan bir miktar eklendi. Standartlar, numunelerle aynı şekilde işlenerek okundu.

Hesaplama:

GSH değerlendirilmesi aşağıda verilen formüle göre hesaplandı.

Total GSH (µmol/L) = (Numune absorbansı/dk) / (Standart absorbansı /dk) x Cstd x DF

Sonuçlar, mmol/mg protein doku birimi olarak Sedlak ve Lindsay (1968) yöntemine göre rapor edildi (Sedlak ve Lindsay, 1968).

3.2.5.8. MPO Düzeyinin Belirlenmesi

Mide dokularındaki MPO analizi Bradley tarafından 1982 yılında tanımlanan manuel yöntemine göre ölçülmüştür.

Prensip:

Bu yöntem, H₂O₂ varlığında MPO (Miyeloperoksidaz) ile o-dianisidine'nin oksidasyonu sonucu oluşan sarımsı-turuncu renkli kompleksin kinetik olarak 460 nm dalga boyundaki absorbansının ölçümüne dayanmaktadır.

Kullanılan Ayıraçlar:

1. %0.5 hexadecyltrimetil ammonium bromide o-dianisidine dihidroklorür
2. %30'luk H₂O₂
3. Fosfat tamponu, pH değeri 6.0 olan 50 mM konsantrasyonda hazırlandı.
4. Ölçüm reaktifi, 0.167 mg/mL o-dianisidine dihidroklorür ve %0.0005 H₂O₂ içeren fosfat tamponu (50 mM, pH: 6.0) ile hazırlandı. Ölçüm reaktifi hazırlanırken, %30'luk H₂O₂ çözeltisinden 83.3 µL alındı ve saf su ile 500 mililitreye tamamlandı. Bu çözeltiden 4.5 mL alındı. Daha sonra, 0.0075 gram o-dianisidine dihidroklorür, 4.5

mL H₂O₂, ve 0.3062 gram 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.

Deneyin Prosedürü:

Yukarıdaki pipetlemeler yapıldıktan sonra, mikropilare ELISA okuyucusunda 460 nm dalga boyunda 5 dakika boyunca köre karşı absorbans artışı ölçüldü. Reaksiyonda gözlenen lineer aktivite artışına dayanarak hesaplamalar yapıldı.

Hesaplama:

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

Burada $\Delta A/t$, 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. Burada bulunan 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 (Bradley ve diğerleri, 1982).

3.2.5.9. GPx Düzeyinin Belirlenmesi

Mide dokularındaki GPx enzim aktivitesi Paglia ve Valentine tarafından 1967 yılında tanımlanan manuel yönteme göre ölçülmüştür.

Prensip:

Deney koşullarında yer alan Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi, hidrojen peroksit'in (H₂O₂) su (H₂O) ve singlet oksijene (*O₂) dönüşümünü katalize eder. Bu dönüşüm esnasında, Redükte Glutasyon (GSH) Okside Glutasyon'a (GSSG) dönüşmektedir. GSSG'nin üretim hızı, NADPH + H⁺'ın NADP⁺ 'ya dönüşümü ile doğrudan ilişkilidir. Bu süreçte optik yoğunluktaki düşüş, 340 nm dalga boyunda spektrofotometre ile takip edilerek hesaplanır.

Kullanılan Ayraçlar:

1. SodyumFosfat-Tamponu (pH=7,0 ve 50mM). Fosfat tamponu için 7,1 g/L Disodyumhidrojenfosfat (Na₂HPO₄) ve 6,8 g/L Potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) miktarları belirtildi. 600 ml Disodyumhidrojenfosfat çözeltisi ve 400

ml Potasyum dihidrojen fosfat çözeltisi, toplamda 2,08g Na₂EDTA içerecek şekilde hazırlandı.

2. Redükte Glutasyon (GSH), 50 mg GSH'nin 1 ml tampon içinde çözülerek hazırlandı. GSH çözeltisi, 150 mM konsantrasyonda hazırlandı.
3. Sodyum Azotür (1M NaN₃): 130 mg NaN₃, 2 ml hazırlanmış fosfat tamponunda çözüldürüldü.
4. Hidrojen Peroksit (2 mM H₂O₂) çözeltisi için, 30 µl H₂O₂, 10 ml fosfat tamponunda çözülerek hazırlandı.
5. Amonyum Sülfat ((NH₄)₂SO₄) çözeltisi hazırlanması için 4,22 g alındı ve 10 ml distile su içinde çözüldü.
6. Glutasyon Redüktaz, amonyum sülfat çözeltisinde çözülerek hazırlandı. 500 IU elde etmek için 3 ml 3,2 M amonyum sülfat çözeltisine 100 µl eklenerek hazırlandı.
7. Redükte NADPH, fosfat tamponunda 8 mM konsantrasyonunda hazırlandı. Buna göre, 6,66 mg NADPH 1 ml fosfat tamponunda çözülerek hazırlandı. Analiz için gerekli olan miktarda artırılarak, 66,6 mg NADPH 10 ml fosfat tamponunda çözülerek hazırlandı.

Deneyin Prosedürü:

2,650 ml Fosfat Tamponu, 0,100 ml Redükte Glutasyon, 0,100 ml NADPH, 0,010 ml GSH Redüktaz ve 0,020 ml Sodyum Azotür (NaN₃) karıştırıldı. Daha sonra, başlangıçta 25 µl H₂O₂ eklenerek ve en son 25 µl mide doku homojenatı ilave edilerek, spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda zaman takibiyle ölçüldü. GPx için 0. dakikadaki absorbans (Absorbans 0), 1. dakikadaki absorbans (Absorbans 1) ve 2. dakikadaki absorbans (Absorbans 2) değerleri belirlendi.

Hesaplama:

$$IU = [(Abs_0 - Abs_2) \times 106 \times 2,99] / [(6,22 \times 1000 \times 2 \times 0,02)]$$

Mide dokusu homojenatlarındaki Glutasyon peroksidaz aktivitesi, protein doku başına birim (U/mg protein) olarak hesaplandı (Paglia ve Valentine, 1967).

3.2.6. Histopatolojik Analizler

Tüm histopatolojik analizler, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi bünyesinde bulunan Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'na bağlı araştırma laboratuvarlarında yürütülmüştür.

Yapılan boyama prosedürü sonrasında mikroskopik olarak inceleme Zeiss AXIO Scope.A1 marka mikroskop ile yapılarak fotoğraflandı. Elde edilen fotoğraflar Adobe Photoshop CS6 programı ile birleştirildi.

3.2.6.1. Doku Kesitlerinin Alınması

Alınan mide dokusu örnekleri, optimal koruma için %10'luk olan formaldehit solüsyonunda 72 saat fikse edildi. Bundan sonra, fiksatif 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. Hematoksilin ve eosin boyaması, doku örneklerinin morfolojik özelliklerini belirginleştirerek mikroskop altında daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlar. Bu detaylı işlemler, histopatolojik analiz için doku örneklerinin uygun hale getirilmesini ve hastalıkların tanısında önemli bilgilerin elde edilmesini sağlar.

3.2.6.2. Hematoksilen-eozin (H&E) Boyama Protokolü

Alınan mide dokusu kesitleri, serum fizyolojik ile yıkanarak ardından %10' luk nötral formalin solüsyonunda 48-72 saat boyunca fikse edildi. Daha sonra mide dokuları su ile yıkandı ve formalinden arındırıldı. Ardından, artan konsantrasyonlarda alkol kullanılarak dehidre edildi, ksilende şeffaflaştırıldı ve son olarak parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan bloklardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilen ve eozin (H&E) yöntemi ile boyanarak yapısal değişiklikler tespit edilmeye çalışıldı. Midedeki histopatolojik değerlendirme, 0 ile 14 arasında değişen bir ölçekte gerçekleştirildi. Her histolojik bölüm, hemorajik hasar (0-4), mukozal ödem (0-4), inflamatuvar hücre infiltrasyonu varlığı (0-3) ve epitelyal hücre kaybı (0-3) açısından incelenmiştir (Song ve diğerleri, 2020).

Olimpus CX 21 kamera ataçmanlı mikroskop ile incelenen kesitler detaylı olarak fotoğraflandı. Kesit fotoğrafları, Photoshop CS5 kullanılarak bir araya getirildi.

3.2.7. İstatistiksel Analiz

Analizler, GraphPad Prism 8.01 (GraphPad Software, San Diego, California) adlı istatistiksel analiz programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki sayısal değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlılığının tespiti için Tukey'in Çoklu Karşılaştırma Testi ile Tek Yönlü ANOVA analizi kullanıldı. Sonuçlar, ortalama değerlerin standart hatası (Standard Error of the Mean /SEM) ile birlikte \pm hata payı olarak sunuldu. Anlamlılık düzeyi her zaman %95 güven aralığında, *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, ++++ $p \leq 0.0001$ olarak belirlendi. Anlamlı olmayan p-değerleri herhangi bir yıldız işareti olmadan ns (anlamsız/non-significant) olarak sunuldu. Kontrol grubuna göre karşılaştırmalar * simgesi ile İND grubuna göre karşılaştırmalar ise + simgesi ile gösterildi.

Ratlarda İND ile oluşturulan mide ülseri üzerine *C. vulgaris* ekstresinin 100, 250, 500 mg/kg dozlarının etkilerini araştırdığımız bu çalışmada, şekillerdeki sütunlar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Deneyde yer alan gruplar için yapılan teste göre yaklaşık olarak bir p- değeri hesaplandı.

4. BULGULAR

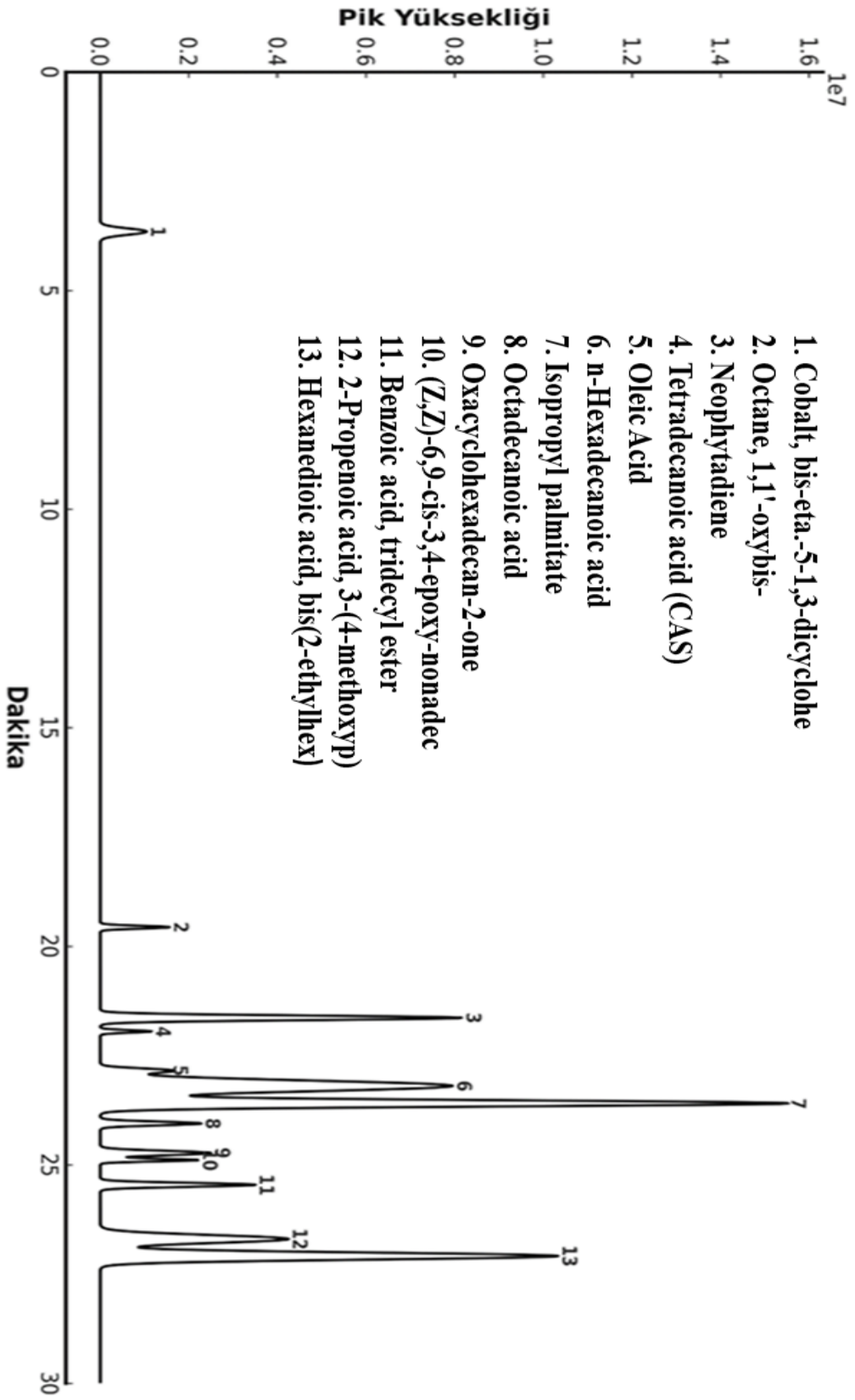
4.1. Ayva Yaprağı (*Cydonia vulgaris*) Ekstresinin Kimyasal İçerik Bulguları

4.1.1. Ayva Yaprağı (*Cydonia vulgaris*) Ekstresinin GC-MS Analizi

C. vulgaris ekstresinin içeriğinin analizi GC-MS' de yapıldı (Tablo 2). Bu analiz sonucunda ekstre içerisinde kimyasal içerik hakkında kütüphane taraması yapıldı. Yapılan bu tarama ve analizler sonucunda zaman ve pik yüksekliğini göstren grafik elde edildi. Burada tespit edilen kimyasal yapılar grafikte anlamlı bir değer veren molekülleri içermektedir (Şekil 8).

Tablo 2. Ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstresinin GC-MS içerik analizi

Molekül Adı	Pik Numarası	Pik Yüksekliği	Pik Başlangıç Zamanı	Pik Bitiş Zamanı
Cobalt, bis-eta.-5-1,3-dicyclohe	1	1.047713	3.510	3.797
Octane, 1,1'-oxybis-	2	1.564818	19.503	19.630
Neophytadiene	3	8.161274	21.540	21.740
Tetradecanoic acid (CAS)	4	1.162025	21.893	22.007
Oleic Acid	5	1.566072	22.747	22.947
n-Hexadecanoic acid	6	7.947777	22.955	23.440
Isopropyl palmitate	7	15.494159	23.46	23.733
Octadecanoic acid	8	2.283250	23.973	24.140
Oxacyclohexadecan-2-one	9	2.507323	24.633	24.833
(Z,Z)-6,9-cis-3,4-epoxy-nonadec	10	2.218833	24.835	24.953
Benzoic acid, tridecyl ester	11	3.504024	25.373	25.547
2-Propenoic acid, 3-(4-methoxy)	12	4.248594	26.520	26.880
Hexanedioic acid, bis(2-ethylhex)	13	10.328693	26.933	27.247

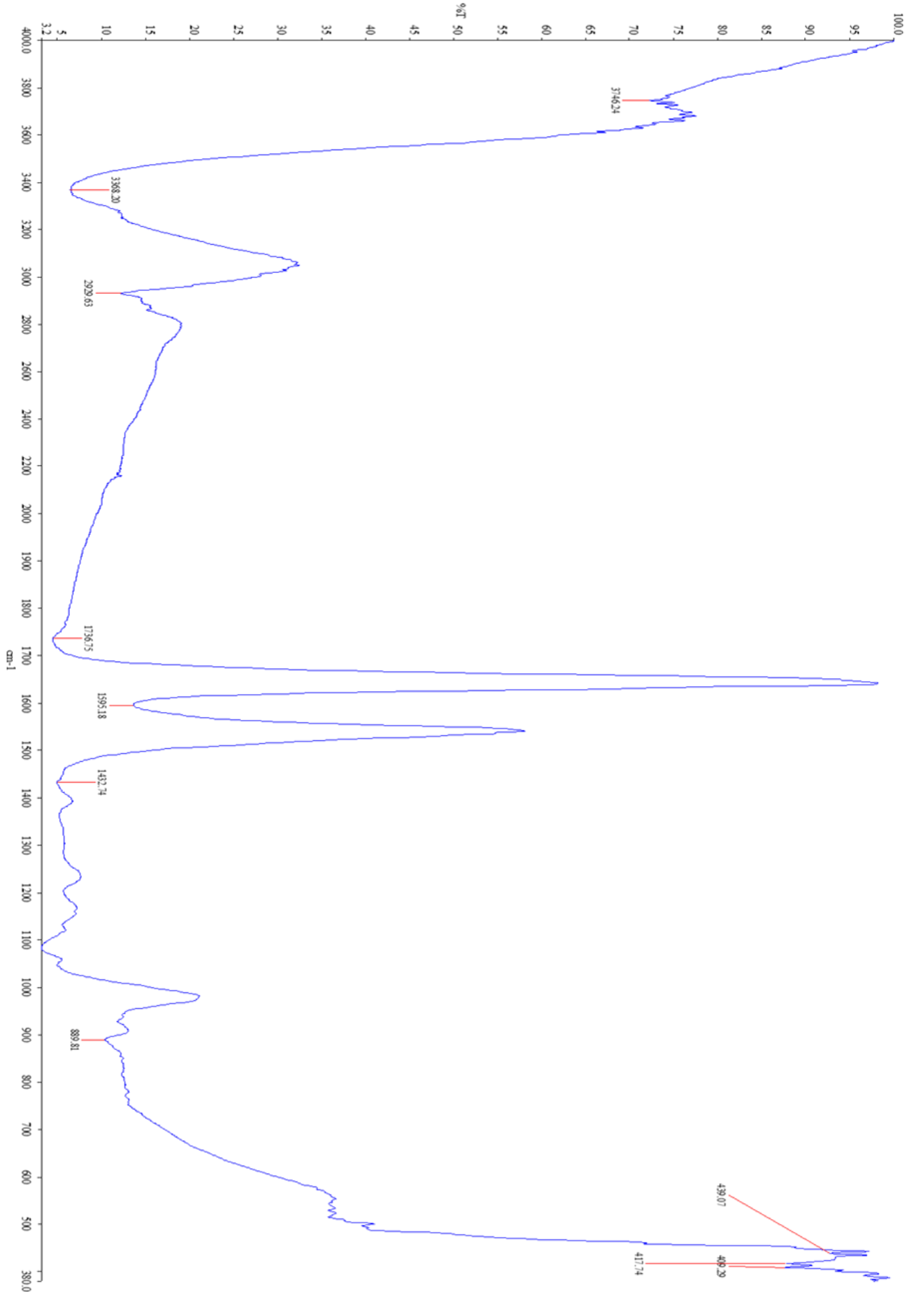


Şekil 8. Ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstresinin GC-MS grafiği

4.1.2. Ayva Yaprağı (*Cydonia vulgaris*) Ekstresinin FT-IR Analizi

FT-IR analiziyle elde edilen kimyasal yapının grafiği incelenerek değerlendirme gerçekleştirildi. GC-MS analizi sonucu elde edilen anlamlı bileşiklerin kimyasal bağ yapıları tespit edildi (şekil 9). FT-IR spektrumunda işaretlenmiş pikler;

417.74 cm^{-1} ve 439.07 cm^{-1} : Ağır atom i bağ vibrasyonları veya metalik bağları, 409.29 cm^{-1} : Metal oksitleri veya halojenürlerde bulunan metal-ligand vibrasyonları, 3746.24 cm^{-1} : Zayıf H bağları veya suyun O-H streç vibrasyonunun özgür formunu, 3368.20 cm^{-1} : N-H veya O-H bağlarının hidrojen bağlı streç vibrasyonlarını, 2929.63 cm^{-1} : Alkan C-H streç vibrasyonları, 1736.75 cm^{-1} : Ester veya karboksil asitlerin C=O streç vibrasyonlarını, 1595.18 cm^{-1} ve 1432.74 cm^{-1} : C=C streç veya N-O asimetrik streç vibrasyonlarını ve aromatik veya nitro bileşikleri gösterir. 889.81 cm^{-1} : Trans-C-H dönme vibrasyonları, alkenlerde görülür (Baltacıoğlu ve diğerleri, 2015). Bu piklerin, ekstremizin organik ve inorganik bileşenlerinin GC-MS analizinden elde edilen sonuçlarla örtüştüğü gözlemlenmiştir.

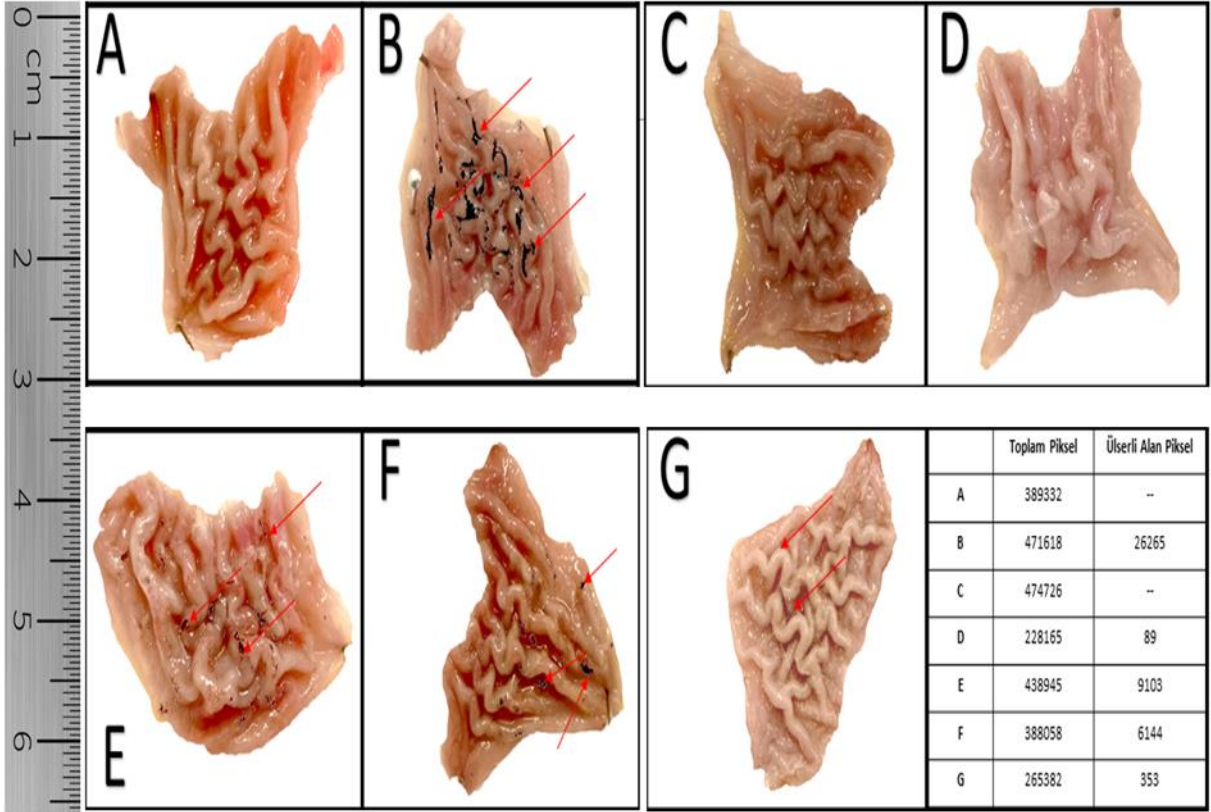


Şekil 9. Ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstresinin FT-IR Analizi

4.2. Makroskopik Bulgular

Mide dokularının makroskopik incelemesinde kontrol grubundaki ratların mide dokularının normal yapıda olduğu, herhangi bir kanama alanı görülmediği belirlendi. İndometazin uygulanan ratlarda ise mide mukozasının şişkin ve ödemli olduğu, kıvrımların düzleştiği, mukozada yoğun erezyon, ülser ve kanamaların olduğu görüldü A500 referans grubundaki ratların mide dokularında ise çok hafif düzeyde erezyonlar ve sayıca az ülserasyonlar saptandı. Tablo 3'te mide mukozasında meydana gelen değişiklikler skorlanmıştır.

Şekil 10'da ratların midelerinin yüksek çözünürlüklü fotoğraf makinesi ile çekilen fotoğrafları görülmektedir. İndometazin+A100 grubuna ait ratların mide dokusunun, makroskopik açıdan indometazin grubu ratlarıinkiyle benzerlik gösterdiği görüldü. İndometazin+A250 grubundaki ratların mide dokularında, indometazin grubuna kıyasla kanama, erezyon, ödem ve ülser bölgelerinin daha az olduğu tespit edildi. İndometazin+A500 grubuna ait sıçanların mide dokularında, ülser, kanama, erozyon ve ödem açısından referans grubundaki sıçanların mide dokularıyla benzerlikler gözlemlendi. Tablo 4'te rat midelerinin fotoğrafları Adobe Illustrator programı ile tarandı ve ülserli alanlar sağlıklı alanlara yüzdelik olarak kıyaslandı.



Şekil 10. Deney modelinin rat midelerinde oluşturduğu değişiklikler

- (A) Grup 1: (**Kontrol**) Kontrol grubu: Uygulama yapılmayan sağlıklı ratlar (7 adet)
- (B) Grup 2: (**İND**) Sadece indometazin verilen ratlar (7 adet)
- (C) Grup 3: (**İND+LAN**) İndometazin ve lansoprasol verilen ratlar (7 adet)
- (D) Grup 4: (**A500**) 500 mg/kg *C.vulgaris* verilen ratlar (7 adet)
- (E) Grup 5: (**İND+A100**) İndometazin ve 100 mg/kg *C.vulgaris* verilen ratlar (7 adet)
- (F) Grup 6: (**İND+A250**) İndometazin ve 250 mg/kg *C.vulgaris* verilen ratlar (7 adet)
- (G) Grup 7: (**İND+A500**) İndometazin ve 500 mg/kg *C.vulgaris* verilen ratlar (7 adet)

Tablo 3. Mukozada meydana gelen değişiklikler

Deney Grupları	Parametreler			
	Ödem	Erezyon	Ülser	Kanama
Kontrol	-	-	-	-
A500	-	-	-	-
İND	+++	+++	+++	+++
İND+LAN	-	-	-	-
İND+A100	++	++	++	++
İND+A250	+	+	+	+
İND+A500	-	-	-	-

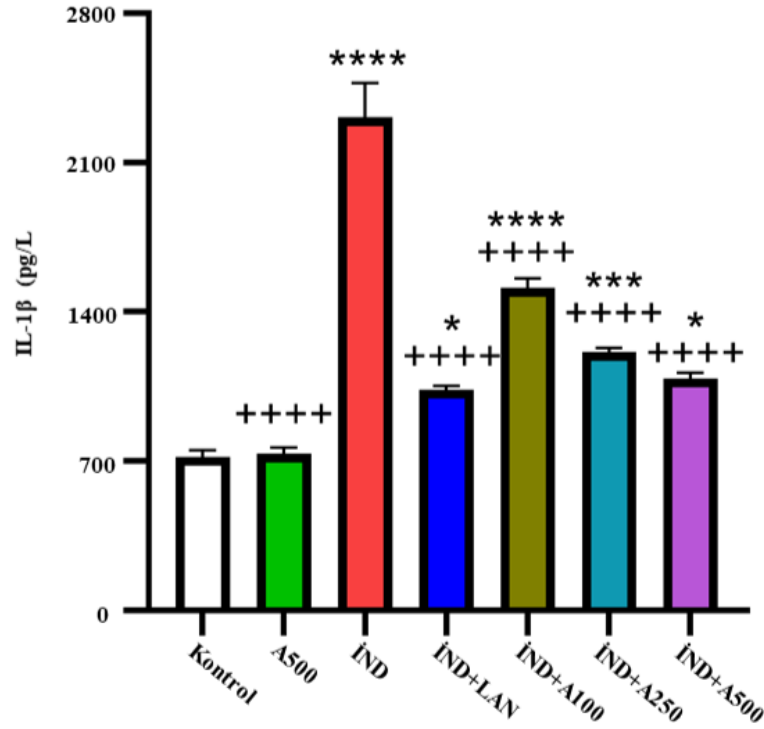
Tablo 4. Deney modelinin midede oluşturduğu % harabiyet

Grup	Toplam Pksel	Ülserli Alan Pksel	Yüzde Harabiyet	Standart Sapma
Kontrol	389332	--	--	--
İND	471618	26265	5,56	474,75
A500	474726	--	--	--
İND+LAN	228165	89	0,0001	9,49
İND+A100	438945	9103	2,07	47,46
İND+A250	388058	6144	1,58	71,55
İND+A500	265382	353	0.1	9,39

4.3. Biyokimyasal Bulgular

4.3.1. Mide Dokusu IL- 1 β Düzeyleri

İnterlökin-1 beta (IL-1 β), inflamasyon ve iletim sistemi yanıtlarında rol oynayan bir sitokin olarak bilinir. Metabolizmada hasar görüldüğünde veya bir enfeksiyonla karşılaşıldığında, bağışıklık sistemi bu tür durumlarla başa çıkmak için IL-1 β üretir. IL-1 β düzeyinin düşük olması inflamasyonun olmadığını gösterir. Kontrol ve A500 referans grupları ile indometazin verilen gruplar kıyaslandığında indometazin grubunun IL-1 β düzeyinin çok yüksek olduğu ve inflamasyonun %276,07 oranında arttığı (p<0.001) tespit edilmiştir. *C. vulgaris*' in 100 mg/kg, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarının inflamasyona önemli oranda engel olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Şekil 11'de mide dokularındaki IL- 1 β düzeyi görülmektedir. Burada en etkili dozların 250 mg/kg ve 500 mg/kg olduğu görülmüştür. Anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında, *, + p \leq 0.05, **, ++ p \leq 0.01, ***, +++ p \leq 0.001, ****, ++++ p \leq 0.0001 olarak belirlendi.

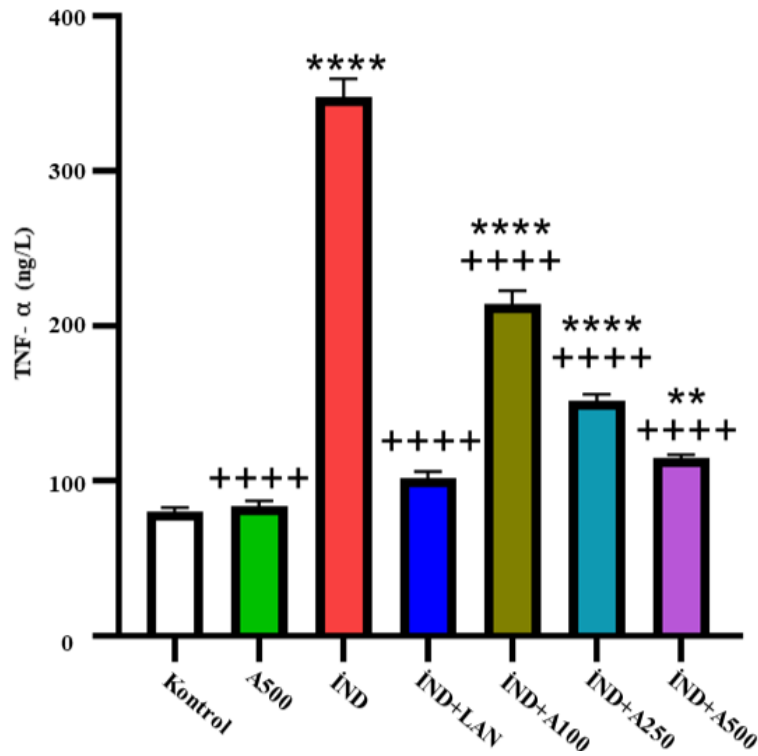


Şekil 11. Mide dokusu IL- 1β düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C.vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, +++++ $p \leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.2. Mide Dokusu TNF- α Düzeyleri

İnflamasyon için önemli bir diğer gösterge olan TNF- α , bağışıklık sistemi içinde önemli rol oynayan sitokinlerdendir. TNF- α düzeyleri incelendiğinde, kontrol ve A500 referans grupların TNF- α değerleri ile indometazini grupların değerleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). İndometazin grubunda TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre önemli derecede yükseldiği ($p < 0.001$) tespit edildi. Şekil 12’de mide dokusu TNF- α düzeyi görülmektedir. *C. vulgaris*’ in 100, 250 ve 500 mg/kg dozlarının TNF- α düzeylerini anlamlı olarak azalttığı ($p < 0.01$) 500 mg/kg’lık dozun ise en etkili doz olduğu belirlendi.

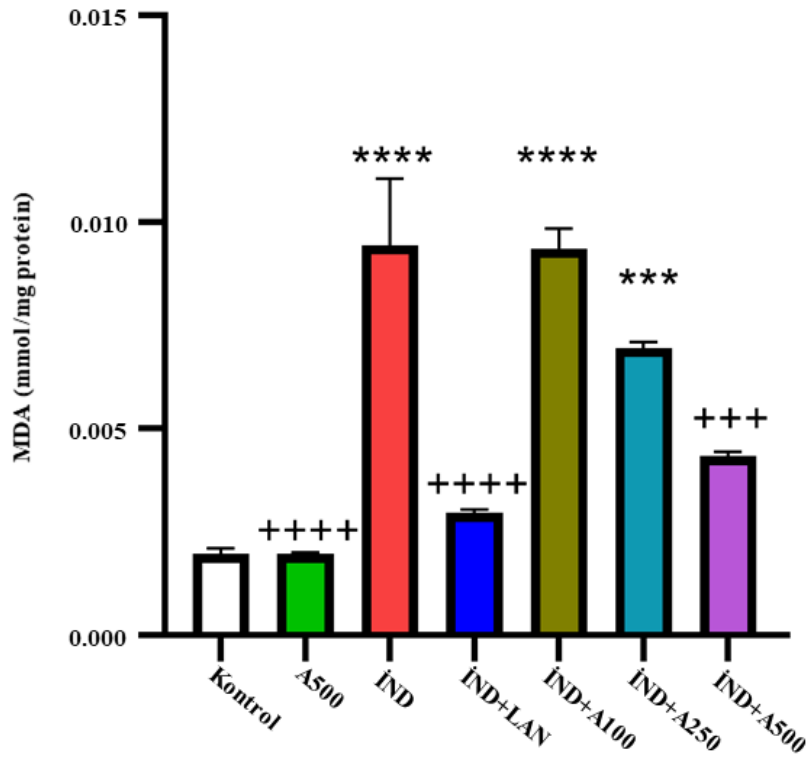


Şekil 12. Mide dokusu TNF- α düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, ++++ $p \leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.3. Mide Dokusu MDA Düzeyleri

Oksidatif hasarın kritik göstergelerinden biri olan MDA seviyeleri, Şekil 13'te sunulmuştur. Kontrol ve A500 referans gruplarına yapılan indometazin uygulamasının, MDA seviyelerinde belirgin bir artışa ($p<0.001$) yol açtığı gözlemlendi. Kontrol ve A500 referans grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. İndometazinle birlikte verilen *C.vulgaris*'in üç farklı dozunun, yükselmiş MDA seviyeleri üzerinde önemli bir düşüş ($p<0.001$) sağladığı ve en etkili dozun 500 mg/kg olduğu belirlendi.

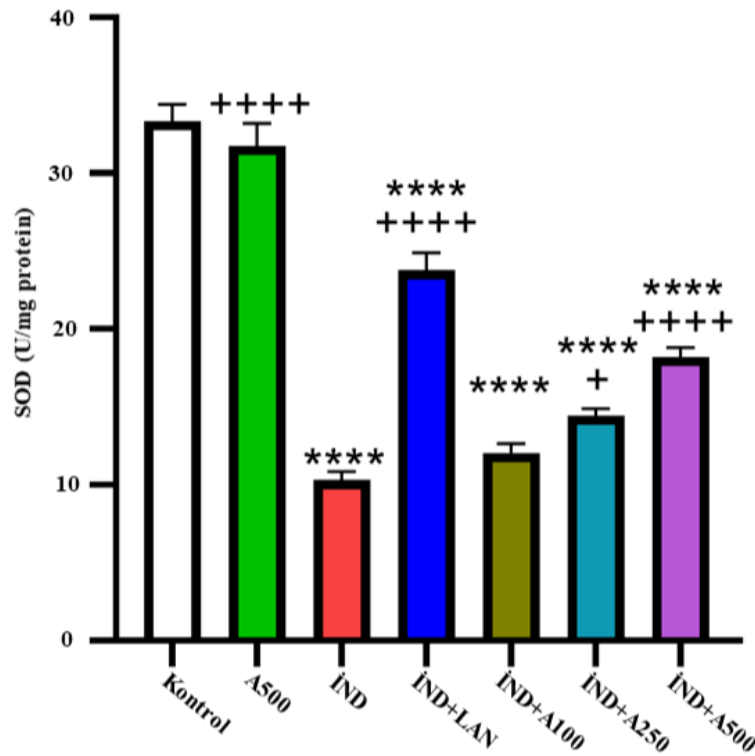


Şekil 13. Mide dokusu MDA düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*Cydonia vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup **Anlamlılık düzeyi:** %95 güven aralığında, *, + $p\leq 0.05$, **, ++ $p\leq 0.01$, ***, +++ $p\leq 0.001$, ****, ++++ $p\leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.4. Mide Dokusu SOD Düzeyleri

Süperoksit radikalinin etkilerini engelleyerek dokuları ve hücreleri oksidatif hasardan koruyan en temel enzimatik antioksidanlardan biri olan SOD, antioksidan koruma sisteminin gücünü belirlemede de önem taşır. Deney gruplarının SOD düzeyleri Şekil 14’te gösterilmiştir. Buna göre en yüksek aktivite kontrol ve A500 referans grubunda, en düşük aktivite indometazin grubunda tespit edildi. İndometazinin SOD aktivitesini kontrol grubuna göre yaklaşık %69 azalttığı ($p<0.01$) gözlemlendi. İndometazin grubu ile *C. vulgaris* uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, A500 grubunda SOD aktivitesinin %59, İND +A100 grubunda %64, İND+500 grubunda%45 azaldığı tespit edildi. SOD aktivitesini azaltan en etkin dozun A500 olduğu görülmüştür.

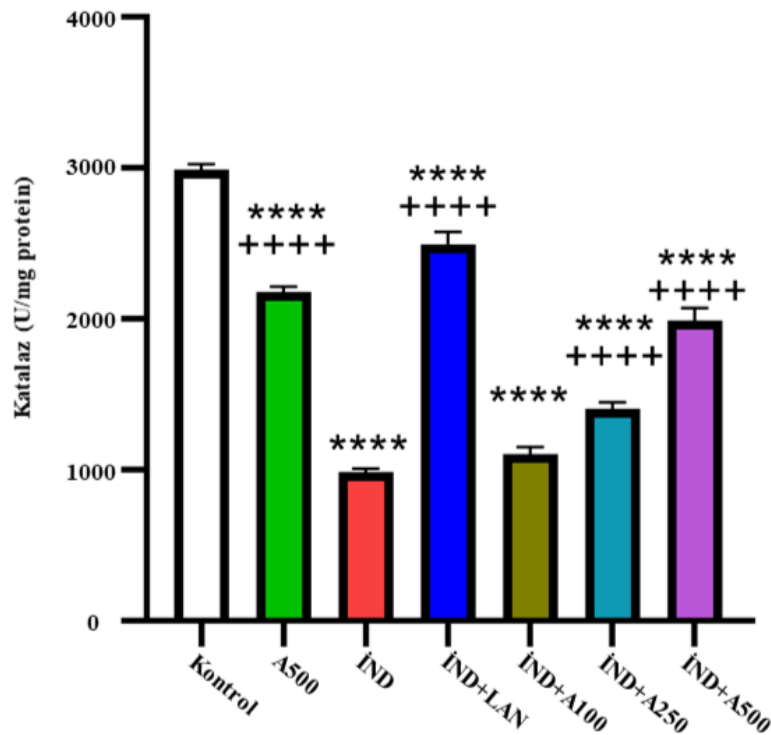


Şekil 14. Mide dokusu SOD düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*Cydonia vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup **Anlamlılık düzeyi:** %95 güven aralığında, *, + $p\leq 0.05$, **, ++ $p\leq 0.01$, ***, +++ $p\leq 0.001$, ****, ++++ $p\leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.5. Mide Dokusu KAT Düzeyleri

Mide dokusunda KAT düzeyleri Şekil 15'te sunulmuştur. İndometazin gruplarındaki katalaz aktivitesinin Kontrol ve A500 gruplarına göre düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). KAT aktivitesi indometazin grubunda oldukça düşük olan KAT aktivitesinin İND-A100, İND-A250 ve İND-A500 gruplarında önemli düzeyde arttığı görüldü ($p < 0.001$). *C. vulgaris* uygulanan gruplar karşılaştırıldığında en yüksek artışın ise İND-A500 grubunda olduğu görüldü.

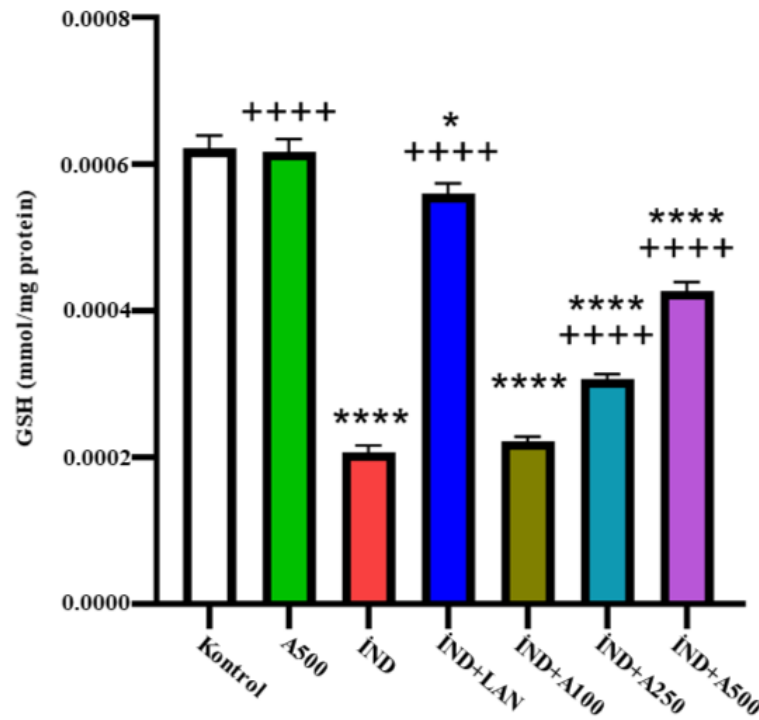


Şekil 15. Mide dokusu KAT düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, +++++ $p \leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.6. Mide Dokusu GSH Düzeyleri

Mide dokularında bulunan GSH seviyeleri Şekil 16'da yer almaktadır. İndometazin uygulaması sonucunda, kontrol ve A500 referans grubu ile karşılaştırıldığında, GSH seviyelerinde belirgin bir düşüş olduğu saptandı ($p < 0.001$). *C. vulgaris*'in 100 mg/kg dozu GSH seviyelerini artırmada yetersiz kalırken ($p > 0.05$), 250 ve 500 mg/kg dozlarının bu seviyelerde anlamlı bir iyileşme sağladığı belirlendi ($p < 0.001$).

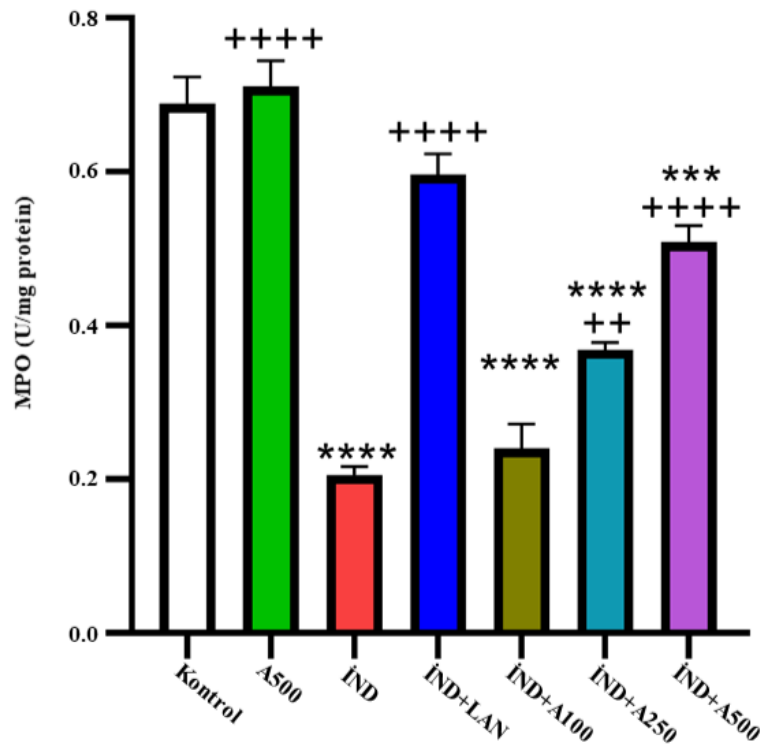


Şekil 16. Mide dokusu GSH düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, ++++ $p \leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.7. Mide Dokusu MPO Düzeyleri

Mide dokuları içerisindeki MPO seviyeleri Şekil 17’de gösterildi. Nötrofil göçünü işaret eden miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi, indometazin kullanılan grupta, hem kontrol hem de A500 referans gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşüş gösterdi ($p<0.001$). *C. vulgaris*’in 250 ve 500 mg/kg dozları, MPO aktivitesinde istatistiksel olarak dikkate değer bir yükseliş sağladı ($p<0.05$).

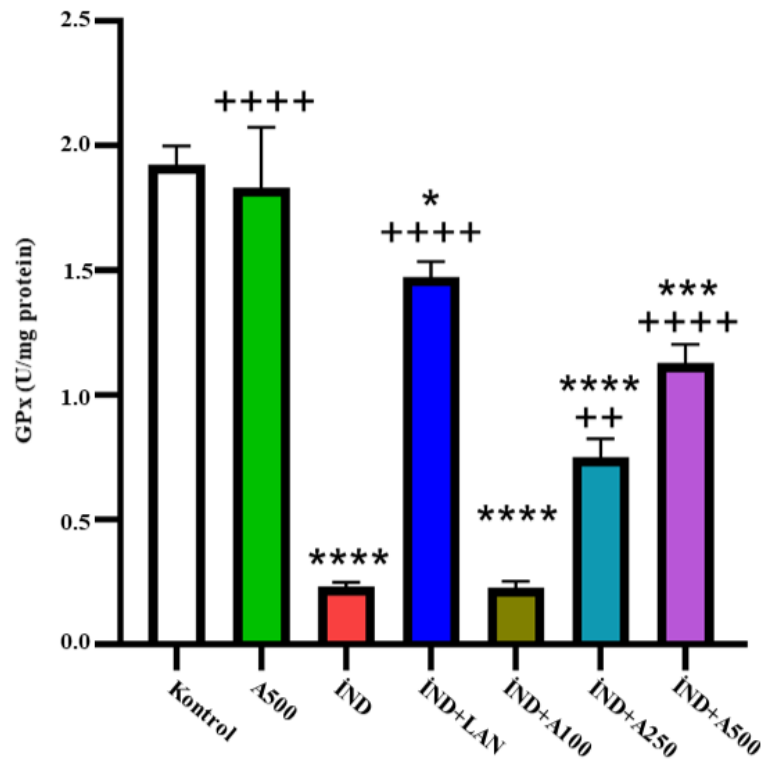


Şekil 17. Mide dokusu MPO düzeyleri

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p\leq 0.05$, **, ++ $p\leq 0.01$, ***, +++ $p\leq 0.001$, ****, ++++ $p\leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.3.8. Mide Dokusu GPx Düzeyleri

Mide dokularında bulunan GPx seviyeleri Şekil 18'de sergilendi. Kontrol grubu ile A500 referans grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($p>0.05$). İndometazin tedavisinin, kontrol grubuna kıyasla GPx aktivitesini düşürdüğü gözlemlendi ($p<0.001$). *C. vulgaris*'in 100 mg/kg dozu bu aktiviteyi yükseltmede etkisizken, 250 ve 500 mg/kg dozlarının GPx aktivitesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı saptandı ($p<0.001$).



Şekil 18. Mide dokusu GPx düzeyleri

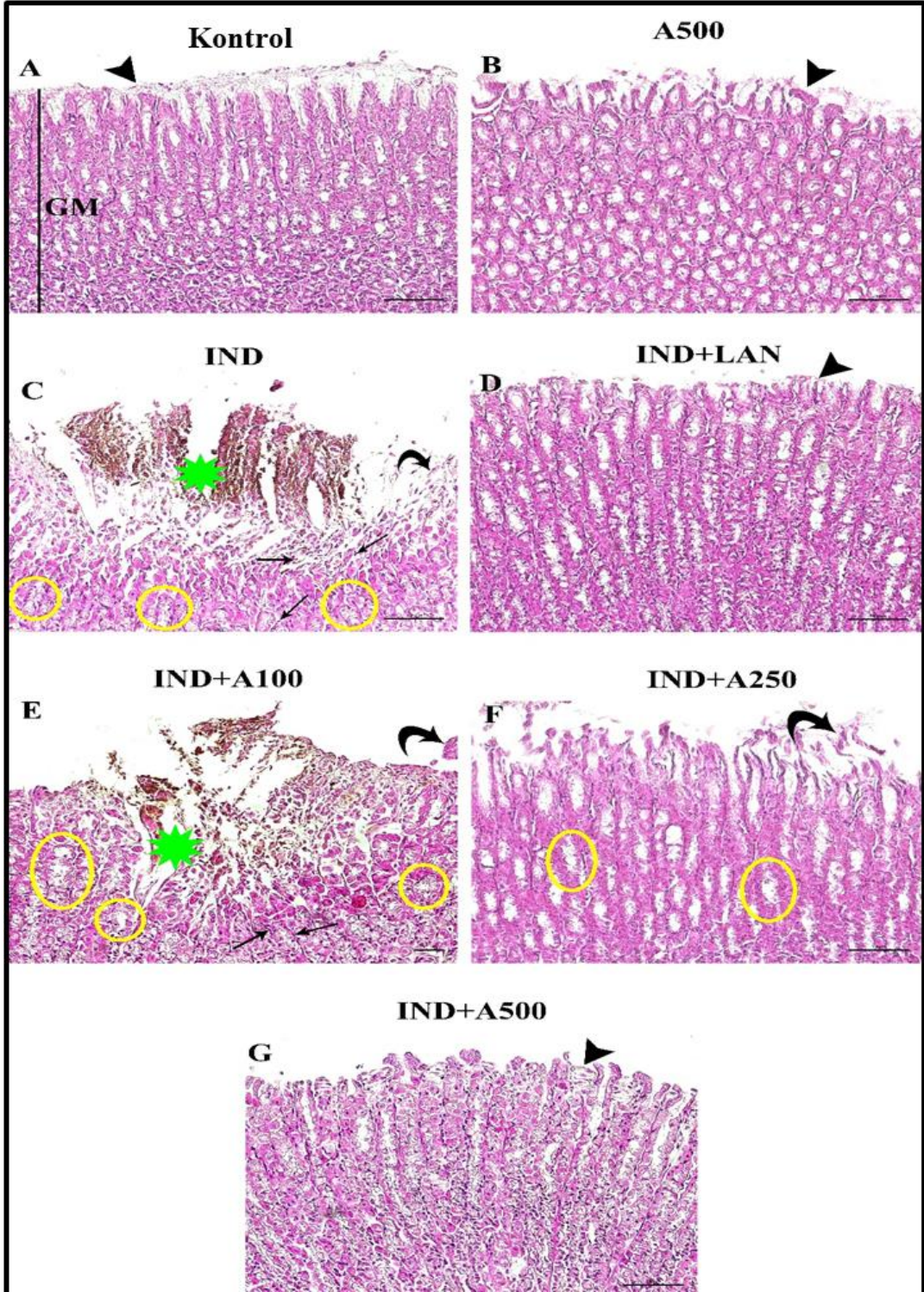
Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p\leq 0.05$, **, ++ $p\leq 0.01$, ***, +++ $p\leq 0.001$, ****, ++++ $p\leq 0.0001$ olarak belirlendi. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu** (*) simgesi ile **İndometazin grubu** (+) simgesi ile gösterildi.

4.4. Histopatolojik Bulgular

Mide dokularının histopatolojik bulguları Şekil 19’da gösterilmiştir. Kontrol, indometazin (İND), A500, ve tedavi grupları olan İndometazin+Lansor(İND+LAN), indometazin+A100 (İND+A100), indometazin+A250 (İND+250), indometazin+A500 (İND+A500) gruplarının mide kesitleri incelendiğinde, kontrol ve A500 gruplarında midenin normal histolojik yapısını koruduğu görülmektedir. İND grubunda hasara bağlı yoğun hemoraji alanları ve yoğun venöz dilatasyonlar izlenmektedir. İND+A100, İND+A250 ve İND+A500 gruplarında, İND grubuna göre hemoraji alanlarının ve vasküler dilatasyonların azaldığı gözlene de patolojik değişikliklerin mevcudiyetini koruduğu görülmektedir. İND+A100 ve İND+A250 grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise İND+A100 grubunda ülser hasarının daha fazla olduğu görülmüş, İND+A250 grubunda tedavinin daha etkili olduğu kanaatine varılmıştır.

İND grubuna yönelik inceleme yapıldığında, ülserle ilişkili yoğun hemorajik alanlar, genişlemiş kan damarları ve ödemli bölgeler dikkat çekici bulgulardır. Ayrıca, dokusal hasar sonucu ortaya çıkan nekrotik ve apoptotik hücreler gözlemlenmektedir. Bu grupta, aynı zamanda, kan damarlarından gelen lökosit sızıntıları da tespit edilmektedir. İND+LAN ve İND+A500 gruplarında, hemorajik ve ödemli alanlar ile genişlemiş damarların sayısında görülen azalma, uygulanan tedavinin dokusal hasar üzerindeki iyileştirici etkisini işaret etmektedir.

Histopatolojik bulguların semikantitatif skorlaması Tablo 5’te gösterilmiştir (Can ve diğerleri, 2020). Buna göre hasar yok ya da çok az ise (-), hafif ise (+), orta ise (++) ve şiddetli ise (+++) olacak şekilde skorlanmıştır.



Şekil 19. Mide dokularının histopatolojik incelenmesi

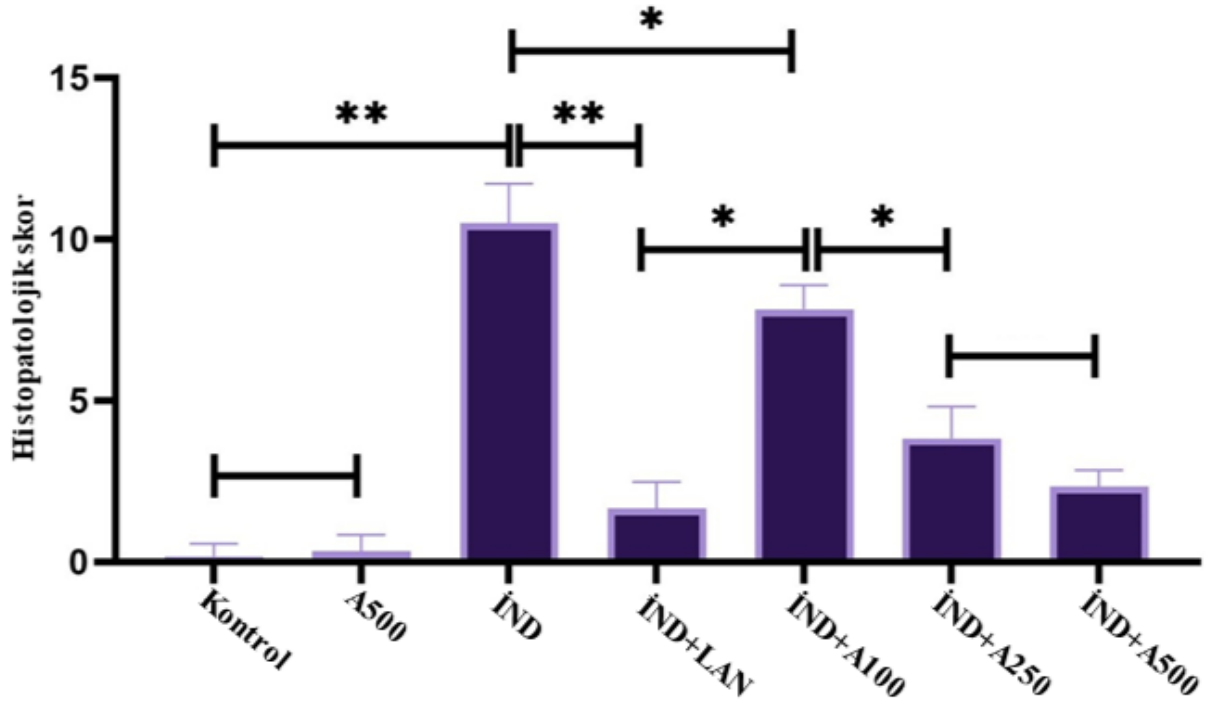
Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup

Farklı gruplardaki mide dokusunun fotomikrografları. A: Kontrol, B: A500, C: İND, D: İND+LAN, E: İND+A100, F: İND+A250, G: İND+A500. Gastrik mukoza (GM), gastrik epitel (ok başı), epitelyal hücre ayrılması (kıvrık ok), ödem (sarı daire), inflamatuvar hücre (ok), ülseratif alan (yeşil yıldız). Boyama: H&E, büyütme: 200X.

Tablo 5. Histopatolojik bulguların skorlaması

Gruplar	Hemoraji	Ödem	İnflamatuvar Hücre	Nekrotik Hücre
Kontrol	-	-	-	-
A500	-	-	-	-
İND+A100	++	+	++	+
İND+LAN	-	-	-	-
İND	+++	+++	+++	+++
İND+A250	++	+	+	+
İND+A500	+	-	+	-

Mide doku histolojisinin istatistiksel değerlendirilmesi Şekil 20'de gösterilmiştir. Değerler ortalama \pm SD (n=6) olarak verilmiş ve tek yönlü ANOVA ve ardından Tukey testi ile analiz edilmiştir. Yıldız işareti (*: p<0.05; **: p<0.001;)



Şekil 20. Gastrik doku histolojisinin değerlendirilmesi

Kontrol: Herhangi bir ilaç ve ekstre verilmeyen grup, **A500:** Sadece 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND:** Sadece indometazin verilen grup, **İND+LAN:** İndometazin ve Lansor verilen grup, **İND+A100:** İndometazin ile 100 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A250:** İndometazin ile 250 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup, **İND+A500:** İndometazin ile 500 mg/ml ayva yaprağı (*C. vulgaris*) verilen grup
Anlamlılık düzeyi: %95 güven aralığında, *, + $p \leq 0.05$, **, ++ $p \leq 0.01$, ***, +++ $p \leq 0.001$, ****, ++++ $p \leq 0.0001$ olarak belirlendi. Anlamlı olmayan p-değerleri (0.05'ten büyük p değeri) herhangi bir yıldız işareti olmadan "ns" (anlamsız /non-significant) olarak sunuldu. Bu değerlerde gruplar arasında grafiksel fark vardır. Ama karşılaştırılan gruplar p değeri eşiği üstündedir. Kıyaslamalar: **Kontrol grubu (*) simgesi** simgesi ile gösterildi.

5. TARTIŞMA

Ülser, dünya çapında sıkça rastlanan, iş gücü kaybına neden olan, önemli bir hastalıktır. Ülser oluşumunun patolojik süreci, asit salgılanması, mukozal savunma ve kan akışı gibi faktörlerin karmaşık bir etkileşimini içerir. Ülser hastalığının etkili tanı ve tedavisi için bu dinamikleri anlamak önemlidir. Gastrik ülserler, özellikle *H. pylori* enfeksiyonu ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların kullanımı gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkar. *H. pylori*'nin mide mukozasına zarar vermesi ve NSAİİ 'lerin mide koruyucu mekanizmaları baskılaması, midedeki asit ve pepsin etkisiyle mukoza hasarına yol açar. Bu durum, mide ve onikiparmak bağırsağında ülser oluşumuna neden olabilir. Ülserin erken tanı ve tedavisi, bağlantılı morbidite ve mortaliteyi minimize etmek açısından kritik öneme sahiptir (Kavitt ve diğerleri, 2019).

Günümüzde, ülser hastalığının belirtilerini hafifletmek amacıyla kullanılan antasitler, H₂ reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri gibi çeşitli ilaçlar, hastalığı tamamen tedavi etmekte yetersiz kalabilmekte ve zaman zaman yan etkileriyle ülserden daha riskli durumlar yaratabilmektedir (Gray, 2010). Proton pompa inhibitörlerinin gastrik asit salınımını baskılamada H₂ reseptör blokörlerine göre daha etkili olduğu bilinmektedir (Mejia ve Kraft, 2009). Proton pompası inhibitörleri ile (lansoprazol, omeprazol gibi) ülser tedavisinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Ancak, bu ilaçların uzun süreli kullanımı bazı problemlere yol açabilmektedir. Mide asidinin mikroorganizmalara karşı koruyucu bir bariyer işlevi gördüğü göz önünde bulundurulduğunda, asit seviyesinin azaltılması ülser tedavisine yardımcı olsa da, mikrobiyal sindirim sistemi hastalıklarına (örneğin salmonellozis, şigellozis, kolera ve klostridyum enfeksiyonları) ve kolite zemin hazırlayabilir. Bunun yanı sıra, vitamin B12, kalsiyum, demir, fosfor ve magnezyum gibi besin öğelerinin emiliminde yetersizliklere neden olabilir. Bu yan etkiler, proton pompası inhibitörlerinin uzun süreli (bir yıl veya daha fazla) kullanıldığında meydana gelebilen ciddi sorunlardır (Uygun, 2013). Bu ajanların bir çok yan etkisinin olması tedavideki asıl dezavantaj olarak görülmektedir (Araujo ve diğerleri, 2011). Yan etkiler nedeniyle daha güvenli ve efektif gastroprotektif ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde nüfusun yaklaşık üçte ikisi geleneksel-yerel yöntemlerle tedaviye güvenmekte ve bu amaçla birçok bitkinin denendiği tahmin edilmektedir (Farnsworth ve Soejarto, 1991).

Bu nedenle bir çok bitki ve bunların terapötik kimyasal özellikleri araştırmacılar tarafından daha fazla incelenmeye başlanmıştır. Bu bitkilerden olan ve uzun yıllardır geleneksel tedavide kullanılan ayva, son zamanlarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir.

Ayva, meyvesi ve yaprağı bir çok amaç için kullanılan çok yıllık bir bitkidir. *C. vulgaris* ve çekirdeğinden elde edilen çeşitli bileşenlerin antioksidan aktivite sergilediği belirlenmiştir (Costa ve diğerleri, 2009). Ayva meyvesinden elde edilen fenolik bileşiklerin mide koruyucu özellikler gösterdiği hatta *H. pylori*' ye karşı oldukça etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Hamauzu ve diğerleri, 2006; Babarikina ve diğerleri, 2011). Ayva yaprağı ve meyvesinin fenolik bileşenleri ve antioksidan özellikleri üzerine yapılan araştırmalar, yaprakların meyveye göre daha yüksek polifenol seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Ayva yaprağının, meyvesine kıyasla dört kat daha fazla fenolik madde içerdiği tespit edilmiştir (Oliveira ve diğerleri, 2012). *C. vulgaris*' de bulunan toplam fenolik maddelerin %33'ünün polimerize proantosiyanidinler olduğu saptanmıştır (Teleszko ve Wojdyło, 2015). Oliveira ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ayva posasında 6, kabukta 13 ve yaprakta 9 çeşit fenolik bileşen bulunduğu ve yaprağın en yüksek fenolik içeriğe sahip olduğu belirlenmiştir (Oliveira ve diğerleri, 2007).

Çalışmamızda GC-MS ve FT-IR analizleri ile *C. vulgaris* ekstresinin sekonder metabolit profili çıkarıldı. Tespit edilen sekonder metabolitlerden bazıları neoftadien, tetradekanoik asit, oleik asit, n-hekzadekanoik asit, oktadekanoik asit, hekzanedioik asit, benzoik asit, 2-propenoik asit ve izopropil palmitat bileşikleridir. Literatürde yapılan bir çalışmada *Cleome simplicifolia* bitki ekstraktının GC-MS ve FT-IR analizleri yapılmış olup ekstrakt içeriğinde n-hekzadekanoik asit, neoftadien ve 2-propenoik asit gibi bileşikler tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin antioksidan aktiviteye katkılarının olabileceği bildirilmiştir (Shaikh ve diğerleri, 2023). Ferreira ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada *Cydonia Oblonga Mill* yaprak ekstresi analiz edilerek toplam fenolik içeriği ve E vitamini düzeyleri belirlenmiş, ayrıca yağ asidi profilleri çıkarılmıştır. Fenolik içerik bakımından ayva yapraklarında her bir numunenin 100 g net ağırlığı başına 9-12 g gallik asit ve 13-30 mg E vitamini tespit edilmiştir. Bu ekstrenin antihipertansif özellikler gösterdiği ve immünolojik sistem üzerinde iyileştirici bir etkisinin olduğu bildirilmiştir (Ferreira ve diğerleri, 2022).

Osman ve arkadaşlarının (2010) yaptığı araştırmada ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstresinin bileşen profili GC-MS cihazı ile; 52% sorbitol, 31% quinic asit, 12% p-vinilfenol, %3,14 benzaldehit ve %0,34 metil alfa-D galaktopiranosid olarak belirlenmiştir. Çalışmada ultraviyole radyasyonun Afrika yayın balığının beyaz kan hücrelerini ve lenfositleri olumsuz etkilediği görülürken ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstresi verilen grupta beyaz kan hücreleri ve lenfositlerinin sayısında önemli ($P < 0.05$) artış rapor edilmiştir (Osman ve diğerleri, 2010).

Sayed ve ekibinin 2017'de gerçekleştirdikleri bir çalışma, Afrika yayın balıklarının DNA hasarına neden olan etkenlerin yol açtığı, lipit peroksidasyon seviyelerindeki artış, DNA'nın parçalanması, apoptotik kırmızı kan hücrelerinin görülmesi, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi karaciğer enzimlerinin aktivitelerindeki değişimler gibi durumları, ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstraktı kullanılarak düzeltildiğini ortaya koymuştur. Araştırma, bu ekstraktın suya eklenmesiyle balıkların biyokimyasal parametrelerinde, antioksidan biyobelirteçlerinde, apoptotik düzeylerde ve karaciğerdeki DNA hasarında önemli iyileşmeler sağlandığını dolayısıyla balıkların fizyolojik durumlarını olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (Sayed ve Hamed, 2017).

Ahmed ve Bastawy (2014)'ün yapmış olduğu bir çalışmada *Cydonia oblonga* yaprak ekstresinin içerik analizi yapılarak, *Cydonia oblonga*'nın fenolik ve flavonoit profili sırasıyla 138,8 mg gallik asit/g ekstrakt (kuru ağırlık) ve 267,7 mg quercetin/g ekstrakt (kuru ağırlık) olarak belirlenmiştir. Kulak ve pençe ödemi oluşturulan ratlarda bu ekstresinin NO, LPO, IL-6 inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar aktivite gösterdiği ve TNF- α seviyelerini düzenleyerek ödemi hafiflettiği bildirilmiştir (Ahmed ve Bastawy, 2014).

Birçok kullanım alanı olan ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlardan biri olarak bilinen indometazinin ratlarda mide mukozasına diğer ilaçlara göre daha ciddi zararlar verdiği bilinmektedir. Bu nedenle, indometazin kaynaklı mide ülseri modeli, özellikle rat ve farelerde gastroprotektif etkileri araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır (da Silva ve diğerleri, 2018; Isnain ve diğerleri, 2022). Araştırmamızda, ratlara oral yolla indometazin verilerek gastrik mukoza hasarı oluşturulmuştur. Koruma sağlamak amacıyla, farklı konsantrasyonlarda hazırlanmış *C. vulgaris* ekstresi, gastrik hasarın indometazin ile oluşturulmasından 15 dakika önce oral yoldan uygulanmıştır. *C. vulgaris*'in anti-ülseratif etkisi, serbest radikalleri yok etme, asit sekresyonunu baskılama, mide mukozasını güçlendirme ve mukozal hücrelerin göçünü ve çoğalmasını teşvik etme gibi çeşitli mekanizmalara dayanabilir. Mide ülserlerinin patofizyolojisinde inflamasyon önemli bir faktördür ve bu durum, antiinflamatuvar maddeler ve kontrolsüz şekilde artan proinflamatuvar sitokinler arasındaki dengenin bozulması ile karakterize

edilir (Coskun ve diğeri, 2011). Bu durum, vücutta inflamatuvar bir reaksiyonu tetiklemektedir. İndometazin kaynaklı ülserler, koruyucu faktörlerin inhibisyonu ile birlikte artan nötrofil infiltrasyonu ve inflamatuvar bir yanıtla ilişkilendirilmektedir. İndometazin, TNF- α ve IL-1 β gibi inflamatuvar yanıtları artırıcı etki göstermesiyle öne çıkmaktadır (El Badawy ve diğeri, 2021). Bu nedenle TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin baskılanması ülserin tedavisinde önem arz etmektedir (Ugan ve Un, 2020). Çalışmamızda, indometazin kaynaklı mide ülserlerinde *C. vulgaris* ekstraktının antiinflamatuvar etkisini araştırmak için rat mide dokularında IL-1 β ve TNF- α düzeyleri değerlendirildi. Ülser grubunda TNF- α ve IL-1 β düzeylerinin arttığı görüldü. *C. vulgaris*' in 100, 250 ve 500 mg/kg dozlarının TNF- α düzeylerini anlamlı olarak azalttığı ($p < 0.01$) 500 mg/kg 'lık dozun en etkili doz olduğu belirlendi. Bulgularımızın mide ülseri ve artmış inflamatuvar sitokinlerle ilişkilendirilen önceki çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (Ma ve diğeri, 2022; Yi ve diğeri, 2022). *C. vulgaris* ekstraktı uygulamasının inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve güçlü antiinflamatuvar özellik gösterdiği görüldü. Bulgularımız, *C. vulgaris* ekstraktının testis torsiyonu/detorsiyonu, vasküler demans, diyabetik yaralar, böbrek toksisitesi ve karaciğer toksisitesi gibi çeşitli hayvan modellerinde inflamatuvar belirteçleri modüle etmedeki etkinliğini gösteren mevcut literatürle de uyumludur (Abdelzaher ve diğeri, 2022; Al-Rasheed ve diğeri, 2013; Azim ve diğeri, 2015; Jintao, 2022; Qian ve diğeri, 2021). Bu kanıtlar, *C. vulgaris* ekstraktının mide ülserlerine karşı inflamatuvar yanıtı baskılayarak koruyucu bir etki gösterdiğini ve inflamasyon ile ilişkili doku hasarını hafifletmedeki potansiyel terapötik değerini vurgulamaktadır.

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile antioksidanların koruyucu etkileri arasındaki önemli bir dengesizlikle karakterize edilir ve doku hasarına katkıda bulunan bir faktör olarak bildirilir (Shivam ve diğeri, 2022). Oksidatif stresin başlaması, ROT üretimi ile olur. Bu durum lipid peroksidasyonuna ve MDA üretimine yol açar ki bu da oksidatif stresin iyi bilinen bir biyobelirteçidir (Akhigbe ve Ajayi, 2021). MDA'nın yükselmiş düzeyi, lipid peroksidasyonunun meydana geldiğini ve hücre zarının zarar gördüğünü göstermektedir (Aslan ve diğeri, 2017). Normal hücre içi konsantrasyonlarda ROT, hücre çoğalması ve büyümesi dahil olmak üzere çeşitli temel hücresel süreçlerde kilit bir rol oynar (Pizzino ve diğeri, 2017). Mide ülserinin oluşumu, ROT aracılı mide iltihabı ve hücre hasarı tarafından önemli ölçüde etkilenir (Mittal ve diğeri, 2014). İndometazin, vasküler hasara ve mide hücre nekrozuna neden olarak bu hasarı şiddetlendirir (Neamatallah, 2023).

Mide ülserlerinin patofizyolojisinde oksidatif stresin merkezi rolü, değişik çalışmalarda vurgulanmış, özellikle GSH ve MDA'nın önemli biyobelirteçler olduğu bildirilmiştir (Bayır ve diğerleri, 2023). Gastrik ülser ve lipid peroksidasyonunu gösteren bir belirteç olan MDA seviyesi arasındaki ilişkinin varlığı belirlenmiştir. (Santra ve diğerleri, 2000). Bir araştırmada, reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışının, lipid peroksidasyonu ve glutatyon tükenmesinin gastrik mukozal hücrelerde oksidatif hasara yol açtığı ve indometazin ile indüklenen akut lezyonların patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir (Park ve diğerleri, 2013). Artan oksidatif stres karşısında hücreler GSH gibi nonenzimatik bileşiklerin sentezi de dahil olmak üzere çeşitli savunma mekanizmalarını aktive eder (Nayki ve diğerleri, 2018). Çalışmamızda, indometazin uygulamasının GSH düzeylerini kontrol ve A500 referans grubuna göre anlamlı bir şekilde azalttığı ($p < 0.001$) görülmüştür. Antiülser etkili A500 dozunun endojen antioksidan sistem üzerinde de düzenleyici bir etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca *C. vulgaris* verilen gruplarda görülen MDA seviyesindeki önemli azalma *C.vulgaris*'in serbest radikal hasarına karşı koruyucu etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda *C. vulgaris*' in üç farklı dozunun da artmış olan MDA düzeylerinde anlamlı azalmayı ($p < 0.001$) sağladığı ve en etkili dozun 500 mg/kg olduğu görülmüştür.

Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi, interhücrel süperoksit radikal seviyesini düşürerek, oksijen radikallerini çok daha stabil bir yapıya sahip olan hidrojen perokside dönüştürür. Ancak, hidrojen peroksit molekülü, daha reaktif bir metabolit olan hidroksil radikale ve/veya süperoksit radikale dönüşebilir, bu da organizma için oksidatif zarara yol açmaya devam edebilir (Mao ve diğerleri, 1993). Bu çalışmada, *C.vulgaris* ekstresi A500 grubundaki SOD aktivitesinin kontrole yakın olduğu ve ayrıca indometazin kaynaklı SOD enzim inhibisyonunun (kontrole göre yaklaşık 3 kat azalma) *C.vulgaris* tarafından baskılanarak oksidatif stresin önlenmesinde önemli role sahip olduğu söylenebilir. Bu noktada devreye giren CAT ve GPx enzimleri hidrojen peroksit molekülünü su molekülüne yıkarak antioksidan etki gösterir (Alirezai ve diğerleri, 2011). Çalışmamızda *C.vulgaris*' in bütün antioksidan enzim seviyelerinde anlamlı bir artışa neden olduğu ($P < 0.001$) özellikle 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarında çok etkili olduğu görülmüştür.

Gastrik mukozal hasarlar söz konusu olduğunda, reaktif oksijen türlerinin (ROT) bir kaynağı da aktive olmuş nötrofillerdir. Nötrofiller, lipidler, DNA ve proteinler gibi kritik biyomoleküllerin ROT aracılı oksidatif hasarından öncelikli olarak sorumlu hücrelerdir (Karakoyun ve diğerleri, 2009). Ayrıca nötrofiller tarafından oluşturulan serbest radikallerin de gastrik ülser iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiştir (Hamauzu ve diğerleri, 2006). Bu araştırmada, mide dokusu homojenatında mevcut olan miyeloperoksidaz (MPO) düzeyindeki değişiklikler incelenmiş ve böylelikle nötrofil kaynaklı reaktif oksijen türlerine (ROT) bağlı hasar değerlendirilmiştir. Ülser oluşturulmuş ratların gastrik dokularında indometazinin oluşturduğu oksidatif stres, MPO aktivitesinde artışa neden olmuştur. *C. vulgaris*' in 250 ve 500 mg/kg dozlarının MPO aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladığı ($p<0.05$) belirlenmiştir.

Araştırmamızda gerçekleştirdiğimiz histopatolojik analizlerde, histolojik toplam hasar skorunun, ülser grubunda belirgin olarak yüksek iken IND+A250 ve IND+A500 gruplarında azalmış olduğu görüldü. Mikroskopik bulgularımız, makroskopik gözlemlerimizle uyumluydu. Ülser grubunda, nekrotik hücreler, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitel hücre kaybı görülmüştür. Buna karşın *C. vulgaris* ekstraktının bu histopatolojik anormallikleri hafiflettiği, en iyi korumanın 500 mg/kg *C. vulgaris* ekstraktı ile sağlandığı görüldü. Bu sonuçlar, indometazin tarafından indüklenen mide hasarına karşı *C. vulgaris* ekstesinin koruyucu olduğunu göstermektedir. Yapılan literatür taramalarında, mide ülserlerine karşı ayva yaprağının koruyucu etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmaya rastlanamamış olup, bulgularımız antioksidan özellikleriyle bilinen ayva yaprağı ekstraktının, diğer türlerde de oksidatif stresi düzenleyerek mide ülserine koruyucu bir etki göstereceğine işaret etmektedir.

Araştırmamızdaki histopatolojik bulgular, biyokimyasal bulgularımızla uyumlu olarak, *C. vulgaris* ekstraktının mide ülserasyonunu hafifletmedeki etkinliğinin kapsamlı bir resmini sunmaktadır. Çalışmamız, indometazin kaynaklı mide ülserine karşı ayva yaprağının antiülser etkisini ortaya koyan ilk çalışma olması açısından özel bir değere sahiptir. Bu çalışmanın, daha sonra yapılacak benzer araştırmalara ilham verecek ve yönlendirecek temel bir çalışma olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışmayla indometazin ile uyarılan mide ülseri modelinde ratlarda ayva yaprağı (*C. vulgaris*) ekstresinin koruyucu etkisi değerlendirilmiştir. Bulgularımız, *C. vulgaris* ekstraktının güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle, mide ülseri oluşumunda önemli rol oynayan oksidatif stres ile ilişkili reaktif oksijen türlerinin ve MDA' nın artmış düzeylerinin hücre zarı işlevlerine zarar verdiği ve GSH gibi antioksidanların bu zararlı etkileri dengelemede kritik olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın bulguları, mide ülserlerinin patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığını doğrulamaktadır. *C. vulgaris* ekstraktı, inflamatuvar yanıtları baskılayarak ve oksidatif hasarı hafifleterek mide ülserlerine karşı etkili bir koruma sağlamıştır. Bu sonuçlar, *C. vulgaris* ekstraktının gastroprotektif özelliklere sahip potansiyel bir doğal terapötik ajan olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma, *C. vulgaris* ekstresinin mide ülserine karşı etkilerini araştıran ilk çalışmalardan biri olacaktır. Bu bağlamda, *C. vulgaris* ekstresinin etki mekanizmalarının daha detaylı anlaşılması için daha geniş kapsamlı ve çeşitli modeller kullanılarak yapılan ek araştırmalar önerilmektedir.

Sonuçlarımız mide ülseri tedavisi için yeni ve doğal tedavi yöntemleri geliştirmek için sağlam bir temel sunmaktadır. Bu nedenle, ayva yaprağı ekstresinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde araştırılması oldukça önemlidir. *C. vulgaris* ekstresinin farklı doz ve uygulama süreleriyle etkinliğinin belirlenmesi, mide ülseri tedavisinde optimize edilmiş terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca, bu ekstrenin insanlar ve diğer hayvan türleri üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla kapsamlı klinik çalışmalar yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Abbas, A. M., and Sakr, H. F. (2013). Effect of selenium and grape seed extract on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 69(3), 527–537. <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0241-z>
- Abdelzaher, W. Y., Mostafa-Hedeab, G., Sayed AboBakr Ali, A. H., Fawzy, M. A., Ahmed, A. F., Bahaa El-deen, M. A., Welson, N. N., and Aly Labib, D. A. (2022). Idebenone regulates sirt1/Nrf2/TNF- α pathway with inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis in testicular torsion/detorsion in juvenile rats. *Human and Experimental Toxicology*, 41, 096032712211025. <https://doi.org/10.1177/09603271221102515>
- Açıkğöz, Ç., Poyraz, Z., Üniversitesi Bilecik Meslek Yüksekokulu, A. (2006). *Extraction And Characterization Of Pectin Obtained From Quince (Cydonia vulgaris Pers.)*.
- Adhikary, B., Yadav, S. K., Roy, K., Bandyopadhyay, S. K., and Chattopadhyay, S. (2011). Black Tea and Theaflavins Assist Healing of Indomethacin-Induced Gastric Ulceration in Mice by Antioxidative Action. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2011/546560>
- Adinortey, M. B., Ansah, C., Galyuon, I., and Nyarko, A. (2013). *In Vivo* Models Used for Evaluation of Potential Antigastroduodenal Ulcer Agents. *Ulcers*, 2013, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/796405>
- Aebi, H. (1984). [13] *Catalase in vitro* (pp. 121–126). [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Ahmed, M. M., and Bastawy, S. (2014). Evaluation Of Anti Inflammatory Properties And Possible Mechanism Of Action Of Egyptian Quince (Cydonia Oblonga) Leaf. In *The Egyptian Journal of Biochemistry and Molecular Biology* (Vol. 32, Issue 2).
- Ahmet UYGUN. (2013). *Uzun Süre Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) Kullanılacaksa, Hangi PPI Tercih Edilmelidir? Nelere Dikkat Edilmelidir?* file:///C:/Users/User/Desktop/uygun A 2013.pdf
- Akdemir N, B. L. (2005). *İç Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı* (2nd ed.). Sistem Ofset.
- Akhigbe, R., and Ajayi, A. (2021). The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review. *Lipids in Health and Disease*, 20(1), 23.

<https://doi.org/10.1186/s12944-021-01435-7>

- Akkuş İ. (1995). *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. Mimoza Yayınları.
- Al-Rasheed, N. M., Faddah, L. M., Mohamed, A. M., Abdel Baky, N. A., Al-Rasheed, N. M., and Mohammad, R. A. (2013). Potential Impact of Quercetin and Idebenone against Immuno- inflammatory and Oxidative Renal Damage Induced in Rats by Titanium Dioxide Nanoparticles Toxicity. *Journal of Oleo Science*, 62(11), 961–971. <https://doi.org/10.5650/jos.62.961>
- Alirezaei, M., Kheradmand, A., Heydari, R., Tanideh, N., Neamati, S., and Rashidipour, M. (2011). Oleuropein protects against ethanol-induced oxidative stress and modulates sperm quality in the rat testis. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 5(3), 205–211. <https://doi.org/10.3233/s12349-011-0079-2>
- Amorim, A. M., Gasques, M. D. G., Andreus, J., and Scharf, M. (2002). The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 74(3), 433–436. <https://doi.org/10.1590/S0001-37652002000300006>
- Anitha, T. A., and Rajadurai, M. (2014). Antioxidative potential of chrysin, a flavone in streptozotocin–nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine and Preventive Nutrition*, 4(4), 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2014.08.008>
- Araujo, D. A. O. V., Takayama, C., de-Faria, F. M., Socca, E. A. R., Dunder, R. J., Manzo, L. P., Luiz-Ferreira, A., and Souza-Brito, A. R. M. (2011). Gastroprotective effects of essential oil from *Protium heptaphyllum* on experimental gastric ulcer models in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21(4), 721–729. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000117>
- Ardoin, S. P., and Sundry, J. S. (2006). Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(3), 221–226. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000218940.04613.cc>
- Arhin, I., Yeboah, E., Liu, X., Liu, A., Chen, X., and Li, X. (2024). Integrating farmers' perception of sustainable agricultural technologies towards the development of sustainable tea production in China. *International Journal of Agricultural Sustainability*, 22(1). <https://doi.org/10.1080/14735903.2024.2303886>
- Aruoma OI, C. S. (1997). *Antioxidant methodology: in vivo and in vitro concepts*. The

American Oil Chemists Society.

- Aslan, M., Erkanli Senturk, G., Akkaya, H., Sahin, S., ve Yilmaz, B. (2017). The effect of oxytocin and Kisspeptin-10 in ovary and uterus of ischemia-reperfusion injured rats. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(4), 456–462. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.12.018>
- Azim, S. A. A., Darwish, H. A., Rizk, M. Z., Ali, S. A., and Kadry, M. O. (2015). Amelioration of titanium dioxide nanoparticles-induced liver injury in mice: Possible role of some antioxidants. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 67(4), 305–314. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.02.001>
- Babarikina, A., Nikolajeva, V., and Babarykin, D. (2011). Antiandamp;lt;iandamp;gt;Helicobacterandamp;lt;/iandamp;gt; Activity of Certain Food Plant Extracts and Juices and Their Composition andamp;lt;iandamp;gt;in Vitroandamp;lt;/iandamp;gt;. *Food and Nutrition Sciences*, 02(08), 868–877. <https://doi.org/10.4236/fns.2011.28118>
- Balaha, M. F., Almalki, Z. S., Alahmari, A. K., Ahmed, N. J., and Balaha, M. F. (2022). AMPK/mTOR-driven autophagy andamp; Nrf2/HO-1 cascade modulation by amentoflavone ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 151, 113200. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113200>
- Baltacıoğlu, H., Bayındırlı, A., Severcan, M., and Severcan, F. (2015). Effect of thermal treatment on secondary structure and conformational change of mushroom polyphenol oxidase (PPO) as food quality related enzyme: A FTIR study. *Food Chemistry*, 187, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.04.097>
- Bami, E., Ozakpınar, O. B., Ozdemir-Kumral, Z. N., Köroğlu, K., Ercan, F., Cirakli, Z., Sekerler, T., Izzettin, F. V., Sancar, M., and Okuyan, B. (2017). Protective effect of ferulic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 54, 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.06.026>
- Barchi, A., Miraglia, C., Violi, A., Cambiè, G., Nouvenne, A., Capasso, M., Leandro, G., Meschi, T., De' Angelis, G. L., and Di Mario, F. (2018). A non-invasive method for the diagnosis of upper GI diseases. In *Acta Biomedica* (Vol. 89, pp. 44–52). Mattioli 1885. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7917>
- Barrientos, S., Brem, H., Stojadinovic, O., and Tomic-Canic, M. (2014). Clinical application

- of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 22(5), 569–578. <https://doi.org/10.1111/wrr.12205>
- Basaga, H. S. (1990). Biochemical aspects of free radicals. *Biochemistry and Cell Biology*, 68(7–8), 989–998. <https://doi.org/10.1139/o90-146>
- Bayır, H., Dixon, S. J., Tyurina, Y. Y., Kellum, J. A., and Kagan, V. E. (2023). Ferroptotic mechanisms and therapeutic targeting of iron metabolism and lipid peroxidation in the kidney. In *Nature Reviews Nephrology* (Vol. 19, Issue 5, pp. 315–336). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00689-x>
- Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., and Crowe, S. E. (2014). Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *Physiological Reviews*, 94(2), 329–354. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2012>
- Boligon, A. A. (2014). Technical Evaluation of Antioxidant Activity. *Medicinal Chemistry*, 4(7). <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000188>
- 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. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)
- Bradley, P. P., Priebat, D. A., Christensen, R. D., and Rothstein, G. (1982). Measurement of Cutaneous Inflammation: Estimation of Neutrophil Content with an Enzyme Marker. *Journal of Investigative Dermatology*, 78(3), 206–209. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12506462>
- Brigelius-Flohé, R. (1999). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(9–10), 951–965. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(99\)00173-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(99)00173-2)
- Bures J. (2004). *Gastric and duodenal ulcers--etiopathogenesis, diagnosis and therapy at the milestone of the 20th century. 1*, 93–3.
- Bursal, E., ve Gülçin, İ. (2011). Polyphenol contents and in vitro antioxidant activities of lyophilised aqueous extract of kiwifruit (*Actinidia deliciosa*). *Food Research International*, 44(5), 1482–1489. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.031>
- Bursal, E., Köksal, E., Gülçin, İ., Bilsel, G., ve Gören, A. C. (2013). Antioxidant activity and polyphenol content of cherry stem (*Cerasus avium* L.) determined by LC–MS/MS. *Food Research International*, 51(1), 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.11.022>

- Cabi, M., ve Basu, S. K. (2012). Global Health Hepatoprotective and antioxidant effect of *Pavonia zeylanica* against acetaminophen induced hepatotoxicity in rats. In *International Journal of Pharma and Bio Sciences* (Vol. 3, Issue 1).
- Cacace, J. E., and Mazza, G. (2003). Optimization of Extraction of Anthocyanins from Black Currants with Aqueous Ethanol. In *240 Journal of Food Science* (Vol. 68, Issue 1).
- Caliskan, D., Koca, T., Kumbul Doguc, D., Ozgocmen, M., and Akcam, M. (2016). The protective effect of pomegranate juice in paracetamol-induced acute hepatotoxicity in rats. *Türk Pediatri Arşivi*, 51(2), 72–78. <https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.3702>
- Can, İ., Duzyol, M., Albayrak, M., Aksak Karamişe, S., Seven, N., Atalay Dumlu, F., Düzyol, E., ve Gündoğdu, C. (2020). Diş Dolgu Materyallerinin Karaciğer ve Böbrek Dokuları Üzerine Olan Zararlı Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 207–215. <https://doi.org/10.17094/ataunivbd.692897>
- Cao, L., Li, Z., Yang, Z., Wang, M., Zhang, W., Ren, Y., Li, L., Hu, J., Sun, Z., and Nie, S. (2021). Ferulic acid positively modulates the inflammatory response to septic liver injury through the GSK-3 β /NF- κ B/CREB pathway. *Life Sciences*, 277, 119584. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119584>
- Çevikbas U, G. M. (2000). *Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Sistem*. Basic Pathology Temel Patoloji, Nobel Tıp Kitapevi.
- Contreras-Zentella, M. L., Olgúin-Martínez, M., Sánchez-Sevilla, L., and Hernández-Muñoz, R. (2017). Gastric Mucosal Injury and Oxidative Stress. In *Gastrointestinal Tissue* (pp. 65–79). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805377-5.00005-9>
- Coskun, A. K., Yigiter, M., Oral, A., Odabasoglu, F., Halici, Z., Menten, O., Cadirci, E., Atalay, F., ve Suleyman, H. (2011). The Effects of Montelukast on Antioxidant Enzymes and Proinflammatory Cytokines on the Heart, Liver, Lungs, and Kidneys in a Rat Model of Cecal Ligation and Puncture–Induced Sepsis. *The Scientific World Journal*, 11, 1341–1356. <https://doi.org/10.1100/tsw.2011.122>
- Costa, R. M., Magalhães, A. S., Pereira, J. A., Andrade, P. B., Valentão, P., Carvalho, M., and Silva, B. M. (2009). Evaluation of free radical-scavenging and antihemolytic activities of quince (*Cydonia oblonga*) leaf: A comparative study with green tea (*Camellia sinensis*). *Food and Chemical Toxicology*, 47(4), 860–865. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.01.019>
- da Silva, D. M., Martins, J. L. R., de Oliveira, D. R., Florentino, I. F., da Silva, D. P. B., dos

- Santos, F. C. A., and Costa, E. A. (2018). Effect of allantoin on experimentally induced gastric ulcers: Pathways of gastroprotection. *European Journal of Pharmacology*, 821, 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.052>
- Davenport, H. W. (1968). Destruction of the Gastric Mucosal Barrier by Detergents and Urea. *Gastroenterology*, 54(2), 175–181. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(68\)80001-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(68)80001-0)
- Del Rio, D., Stewart, A. J., and Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316–328. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003>
- Diplock, A. T., Charuleux, J.-L., Crozier-Willi, G., Kok, F. J., Rice-Evans, C., Roberfroid, M., Stahl, W., and Viña-Ribes, J. (1998). Functional food science and defence against reactive oxidative species. *British Journal of Nutrition*, 80(S1), S77–S112. <https://doi.org/10.1079/BJN19980106>
- El Badawy, S. A., Ogaly, H. A., Abd-Elsalam, R. M., and Azouz, A. A. (2021). Benzyl isothiocyanates modulate inflammation, oxidative stress, and apoptosis via Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways on indomethacin-induced gastric injury in rats. *Food and Function*, 12(13), 6001–6013. <https://doi.org/10.1039/D1FO00645B>
- Farnsworth NR, Soejarto. D. (1991). *Conservation of Medicinal Plants*.
- Fazeenah, A., Quamri, M. A., Ayshah Fazeenah, A. H., and Quamri, M. A. (2019). Behıdana (Cydonia Oblonga Miller.)-A Review. *Fazeenah et Al. World Journal of Pharmaceutical Research*, 5, 79. <https://doi.org/10.20959/wjpr201611-7141>
- Ferreira, D. M., de Oliveira, N. M., Lopes, L., Machado, J., and Oliveira, M. B. (2022). Potential Therapeutic Properties of the Leaf of Cydonia Oblonga Mill. Based on Mineral and Organic Profiles. *Plants*, 11(19), 2638. <https://doi.org/10.3390/plants11192638>
- Feryal Karadeniz, H. S. B. N. K. Y. S. (2005). Antioxidant Activity of Selected Fruits and Vegetables Grown in Turkey. In *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* (Vol. 29, Issue 4).
- Frew J, J. P. (1984). *Structure and functional properties of peroxidases and catalases* (3rd ed.).
- Fry, C. (2009). Secretions of the salivary glands and stomach. In *Surgery* (Vol. 27, Issue 12, pp. 503–506). <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2009.10.014>

- Fulga, S., Pelin, A.-M., Ghiciuc, C. M., and Lupuşoru, E. C. (2019). Particularities of Experimental Models Used to Induce Gastric Ulcer. *ARS Medica Tomitana*, 25(4), 179–184. <https://doi.org/10.2478/arism-2019-0035>
- Graham, D. Y., Lu, H., and Dore, M. P. (2019). Relative potency of proton-pump inhibitors, *Helicobacter pylori* therapy cure rates, and meaning of double-dose PPI. *Helicobacter*, 24(1). <https://doi.org/10.1111/hel.12554>
- Gray, S. L. (2010). Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*, 170(9), 765. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.94>
- Guidobono, F., Pagani, F., Ticozzi, C., Sibilia, V., Pecile, A., and Netti, C. (1997). Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *British Journal of Pharmacology*, 120(4), 581–586. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0700941>
- Gül, M., Göksel Akpınar, M., Demirel, S., Ziraat, Ü., Tarım, F., Bölümü-Adana, E., Ziraat, A. Ü., ve Bölümü-Antalya, E. (2006). *Dünya Ve Türkiye Meyve Üretimindeki Gelişmelerin İncelenmesi* (Vol. 19, Issue 1).
- Gülçin, İ. (2007). Comparison of in vitro antioxidant and antiradical activities of L-tyrosine and L-Dopa. *Amino Acids*, 32(3), 431–438. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0379-x>
- Gülçin, İ. (2012). Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of Toxicology*, 86(3), 345–391. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0774-2>
- Gülçin, İ., Berashvili, D., ve Gepdiremen, A. (2005). Antiradical and antioxidant activity of total anthocyanins from *Perilla pankenensis* decne. *Journal of Ethnopharmacology*, 101(1–3), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.006>
- Gülçin İ, S. I. B. S. K. Ö. (2004). Evaluation of the in vitro antioxidant properties of broccoli extracts (*Brassica oleracea* L.). *Ital J Food Sci*, 16.
- Gwee, K.-A., Goh, V., Lima, G., and Setia, S. (2018). Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal of Pain Research, Volume 11*, 361–374. <https://doi.org/10.2147/JPR.S156938>
- Hall JE. (2010). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Vol. E-book* (10th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Halliwell B. (1989). *Lipid peroxidation: a radical chain reaction*. Free Radic Biol Med.

- Hamauzu, Y., Inno, T., Kume, C., Irie, M., and Hiramatsu, K. (2006). Antioxidant and Antiulcerative Properties of Phenolics from Chinese Quince, Quince, and Apple Fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(3), 765–772. <https://doi.org/10.1021/jf052236y>
- Isnain, F. S., Liao, N.-C., Tsai, H.-Y., Zhao, Y.-J., Huang, C.-H., Hsu, J.-L., Wardani, A. K., and Chen, Y.-K. (2022). Freshwater Clam Extract Attenuates Indomethacin-Induced Gastric Damage In Vitro and In Vivo. *Foods*, 12(1), 156. <https://doi.org/10.3390/foods12010156>
- Jahnavi, K., Pavani Reddy, P., Vasudha, B., and Narender, B. (2019). Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(1-s), 442–448. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i1-s.2287>
- Jintao, Y. (2022). Idebenone-loaded wound dressings promote diabetic wound healing through downregulation of Il1b, Nfkb genes and upregulation of Fgf2 gene. *Research in Veterinary Science*, 151, 128–137. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.07.002>
- Johnson, F. O., and Atchison, W. D. (2009). The role of environmental mercury, lead and pesticide exposure in development of amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroToxicology*, 30(5), 761–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.07.010>
- Kahan S. (2005). *Her Sayfada Bir Hastalık İç Hastalıkları*. Global Publishing.
- Kandemir, F., Kucukler, S., Eldutar, E., Caglayan, C., ve Gülçin, İ. (2017). Chrysin Protects Rat Kidney from Paracetamol-Induced Oxidative Stress, Inflammation, Apoptosis, and Autophagy: A Multi-Biomarker Approach. *Scientia Pharmaceutica*, 85(1), 4. <https://doi.org/10.3390/scipharm85010004>
- Kang, J.-W., Yun, N., Han, H.-J., Kim, J.-Y., Kim, J.-Y., and Lee, S.-M. (2014). Protective Effect of *Flos Lonicerae* against Experimental Gastric Ulcers in Rats: Mechanisms of Antioxidant and Anti-Inflammatory Action. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/596920>
- Karakaya, O., ve Balta, M. F. (2021). ‘Eşme’ Ayva Çeşidinin Farklı Meyve Kısımlarının Biyoaktif İçerikleri. *Uluslararası Tarım ve Yaban Hayatı Bilimleri Dergisi*, 7(3), 344–352. <https://doi.org/10.24180/ijaws.968004>
- Karakoyun, B., Yüksel, M., Ercan, F., Erzik, C., ve Yeğen, B. Ç. (2009). Alpha-lipoic acid improves acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats. *Inflammation*, 32(1), 37–46.

<https://doi.org/10.1007/s10753-008-9100-4>

- Karimi, A., Movahhed, M., Hajimehdipoor, H., and Allahyari, F. (2017). 4370-4386 press as Mina Movahhed et al., A Review on Cydonia Oblonga Miller as an Herbal Medicine, *Indo Am. J. P. Sci*, 2017(12), 4370–4386. <http://www.iajps.com>
- Kavitt, R. T., Lipowska, A. M., Anyane-Yeboa, A., and Gralnek, I. M. (2019). Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *The American Journal of Medicine*, 132(4), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>
- Kaya S, B. E. Y. E. S. S. L. L. O. H. F. (eds). (2015). *Temel Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji* (2nd ed.). Anadolu Üniversitesi Yayinevi.
- Kianifard, D., Vafaei Saiah, G., and Khalilzadeh, E. (2016). Study of the Protective Effects of Quince (*Cydonia Oblonga*) Leaf Extract on the Histologic Structure and Microscopic Indices of Spermatogenesis Following Induction of Diabetes in Adult Rats. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 73(2), 408. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:12301>
- Kirici, M. (2017). Toxic effects of copper sulphate pentahydrate on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation of freshwater fish *Capoeta umbla* (Heckel, 1843) tissues. *Applied Ecology and Environmental Research*, 15(3), 1685–1696. https://doi.org/10.15666/aeer/1503_16851696
- Kirkman, H. N., Rolfo, M., Ferraris, A. M., and Gaetani, G. F. (1999). Mechanisms of Protection of Catalase by NADPH. *Journal of Biological Chemistry*, 274(20), 13908–13914. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.20.13908>
- Kılıcarslan, H., Kalyon, S., ve Yenice, N. (2013). Etiopathogenesis of Peptic Ulser. *The Medical Journal of Okmeydanı Training and Research Hospital*, 27(2), 65–69. <https://doi.org/10.5222/otd.2011.065>
- Kurata, J. H. (1989). Ulcer Epidemiology: An Overview and Proposed Research Framework. *Gastroenterology*, 96(2), 569–580. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(89\)80052-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(89)80052-6)
- Kurumbail, R. (2001). Cyclooxygenase enzymes: catalysis and inhibition. *Current Opinion in Structural Biology*, 11(6), 752–760. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(01\)00277-9](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(01)00277-9)
- Lai, L.-S., Chou, S.-T., and Chao, W.-W. (2001). Studies on the Antioxidative Activities of Hsian-tsoa (*Mesona procumbens* Hemsl) Leaf Gum. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(2), 963–968. <https://doi.org/10.1021/jf001146k>

- Laine, Ahnen, McClain, Solcia, and Walsh. (2000). Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 14(6), 651–668. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00768.x>
- Langmead, L., and Rampton, D. S. (2001). Review article: herbal treatment in gastrointestinal and liver disease—benefits and dangers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15(9), 1239–1252. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01053.x>
- Lee, M., Aldred, K., Lee, E., and Feldman, M. (1992). Aspirin-induced acute gastric mucosal injury is a neutrophil-dependent process in rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 263(6), G920–G926. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.263.6.G920>
- Levine, R. A., Nandi, J., and King, R. L. (1991). Nonsalicylate nonsteroidal antiinflammatory drugs augment prestimulated acid secretion in rabbit parietal cells. *Gastroenterology*, 101(3), 756–765. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90536-T](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90536-T)
- Lew. (1999). Review article: pharmacokinetic concerns in the selection of anti-ulcer therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 13(s5), 11–16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00034.x>
- Lichtenstein, D. R., Syngal, S., and Wolfe, M. M. (1995). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract the double-edged sword. *Arthritis and Rheumatism*, 38(1), 5–18. <https://doi.org/10.1002/art.1780380103>
- Lucas, S. (2016). The Pharmacology of Indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(2), 436–446. <https://doi.org/10.1111/head.12769>
- Ma, N., Sun, Y., Yi, J., Zhou, L., and Cai, S. (2022). Chinese sumac (*Rhus chinensis* Mill.) fruits alleviate indomethacin-induced gastric ulcer in mice by improving oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 284, 114752. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114752>
- Mao, G. D., Thomas, P. D., Lopaschuk, G. D., and Poznansky, M. J. (1993). Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. Role of hydrogen peroxide and the Fenton reaction in SOD toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, 268(1), 416–420. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)54167-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)54167-3)
- Margis, R., Dunand, C., Teixeira, F. K., and Margis-Pinheiro, M. (2008). Glutathione

- peroxidase family – an evolutionary overview. *The FEBS Journal*, 275(15), 3959–3970. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06542.x>
- Meister, A. (Ed.). (1986). *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* (Vol. 58). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9780470123041>
- Mejia, A., and Kraft, W. K. (2009). Acid peptic diseases: pharmacological approach to treatment. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2(3), 295–314. <https://doi.org/10.1586/ecp.09.8>
- Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., and Malik, A. B. (2014). Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxidants and Redox Signaling*, 20(7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>
- Memik F. *Her Yönüyle Peptik Ülser*. 1. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2003.
- Moan, J., and WOLD, E. (1979). Detection of singlet oxygen production by ESR. *Nature*, 279(5712), 450–451. <https://doi.org/10.1038/279450a0>
- Montgomery, C. S. C. (2000). *Biyokimya - Olgu Sunumlu Yaklaşım* (P. D. Çeviri Editör Nilgün Altan (Ed.)). : Palme Yayıncılık, 2000.
- Moreira, R., Chenlo, F., Torres, M. D., and Vallejo, N. (2008). Thermodynamic analysis of experimental sorption isotherms of loquat and quince fruits. *Journal of Food Engineering*, 88(4), 514–521. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2008.03.011>
- Murray RK, G. D. M. P. R. W. (1996). *Harper's Biochemistry* (Nurten Dikmen ve Tuncay Özgünen. (Ed.); 24th ed.). Barış Kitabevi.
- Nayki, C., Nayki, U., Keskin Cimen, F., Kulhan, M., Yapca, O. E., Kurt, N., and Bilgin Ozbek, A. (2018). The effect of rutin on ovarian ischemia-reperfusion injury in a rat model. *Gynecological Endocrinology*, 34(9), 809–814. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1450378>
- Neamatallah, T. (2023). Caffeic acid phenethyl ester attenuates indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02730-z>
- Ohkawa, H., Ohishi, N., and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)

- Oliveira, A. P., Costa, R. M., Magalhães, A. S., Pereira, J. A., Carvalho, M., Valentão, P., Andrade, P. B., and Silva, B. M. (2012). Targeted metabolites and biological activities of *Cydonia oblonga* Miller leaves. *Food Research International*, 46(2), 496–504. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.021>
- Oliveira, A. P., Pereira, J. A., Andrade, P. B., Valentão, P., Seabra, R. M., and Silva, B. M. (2007). Phenolic Profile of *Cydonia oblonga* Miller Leaves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(19), 7926–7930. <https://doi.org/10.1021/jf0711237>
- Oliveira, A. P., Pereira, J. A., Andrade, P. B., Valentão, P., Seabra, R. M., and Silva, B. M. (2008). Organic acids composition of *Cydonia oblonga* Miller leaf. *Food Chemistry*, 111(2), 393–399. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.04.004>
- Osman, A. G. M., Koutb, M., and Sayed, A. E.-D. H. (2010). Use of hematological parameters to assess the efficiency of quince (*Cydonia oblonga* Miller) leaf extract in alleviation of the effect of ultraviolet – A radiation on African catfish *Clarias gariepinus* (Burchell, 1822). *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 99(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.01.002>
- Othman, S., Añibarro-Ortega, M., Dias, M. I., Ćirić, A., Mandim, F., Soković, M., Ferreira, I. C. F. R., Pinela, J., and Barros, L. (2022). Valorization of quince peel into functional food ingredients: A path towards “zero waste” and sustainable food systems. *Heliyon*, 8(10), e11042. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11042>
- Özçağırان Rahmi. (2004). *İlman iklim meyve türleri - Yumuşak çekirdekli meyveler Cilt-II* (Ege Üniversitesi).
- Ozcan Oruc, E., Sevgiler, Y., and Uner, N. (2004). Tissue-specific oxidative stress responses in fish exposed to 2,4-D and azinphosmethyl. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 137(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2003.11.006>
- Özkan H, B. A. (2003).. *Gasroözafageal Reflü ve Peptik Ülser*. Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret
- Paglia, D. E., and 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
- Park, J.-M., Hahm, K.-B., Kwon, S.-O., and Kim, E.-H. (2013). The Anti-inflammatory Effects

- of Acidic Polysaccharide from *Artemisia capillaris* on *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Cancer Prevention*, 18(2), 161–168. <https://doi.org/10.15430/JCP.2013.18.2.161>
- Parvan, M., Sajjadi, S.-E., and Minaiyan, M. (2017). Protective effect of two extracts of *Cydonia oblonga miller* (Quince) fruits on gastric ulcer induced by indomethacin in rats. *International Journal of Preventive Medicine*, 8(1), 58. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_124_17
- Pioruńska-Stolzmann, M., Batko, J., and Majewski, W. (1999). *Lipid profile, lipase and glutathione peroxidase activities in the serum of patients with atherosclerosis*.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., and Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Popovic, D., Stankovic-Popovic, V., Milosavljevic, T., Jovanovic, I., Pesko, P., Simic, A., Micev, M., Milicic, B., and Krstic, M. (2006). The influence of *Helicobacter pylori* eradication on appearance of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Chirurgica Iugoslavica*, 53(3), 41–48. <https://doi.org/10.2298/ACI0603041P>
- Porth C, M. G. (2005). *Pathophysiology: Concepts of Altered Health States* (7th ed.). Lippincott Williams and Wilkins.
- Pozzoli, C., Menozzi, A., Grandi, D., Solenghi, E., Ossiprandi, M. C., Zullian, C., Bertini, S., Cavestro, G. M., and Coruzzi, G. (2007). Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 374(4), 283–291. <https://doi.org/10.1007/s00210-006-0121-y>
- Qian, X., Xu, Q., Li, G., Bu, Y., Sun, F., and Zhang, J. (2021). Therapeutic Effect of Idebenone on Rats with Vascular Dementia via the MicroRNA-216a/RSK2/NF-κB Axis. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 17, 533–543. <https://doi.org/10.2147/NDT.S293614>
- Ragheb, A., Attia, A., Shehab Eldin, W., Elbarbry, F., Gazarin, S., and Shoker, A. (2009). The Protective Effect of Thymoquinone, an Anti-oxidant and Anti-inflammatory Agent, against Renal Injury: A Review. In *Saudi J Kidney Dis Transpl* (Vol. 20, Issue 5). <http://journals.lww.com/sjkd>

- Rhoades R, P. R. (1989). *Human Physiology* (1st ed.). Saunders College Publication.
- Román, B., González-Verdejo, C. I., Peña, F., Nadal, S., and 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. <https://doi.org/10.1002/pca.2364>
- Roth, S. (2011). Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clinical Interventions in Aging*, 125. <https://doi.org/10.2147/CIA.S21107>
- Saad J, M. D. (2021). *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity: Vol.* StatPearls.
- Santra, A., Chowdhury, A., Chaudhuri, S., Das Gupta, J., Banerjee, P. K., and Mazumder, D. N. (2000). Oxidative stress in gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. *Indian Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 19(1), 21–23.
- Sayed, A. E. D. H., and Hamed, H. S. (2017). Induction of apoptosis and DNA damage by 4-nonylphenol in African catfish (*Clarias gariepinus*) and the antioxidant role of *Cydonia oblonga*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 139, 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.01.024>
- Schubert, M., and Makhlouf, G. (1996). Neural and paracrine regulation of gastrin and gastric acid secretion. *Gastroenterology*, 111(3), 837–838. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.agast961110837>
- Sedlak, J., and Lindsay, R. H. (1968). Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 25, 192–205. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)
- Shaikh, H. Y., Niazi, S. K., Bepari, A., Assiri, R. A., Rudrappa, M., Chavhan, M. S., Basavarajappa, D. S., and Agadi, S. N. (2023). Phytochemical Screening, GCMS Profiling, In Vitro Antioxidant, In Vivo Acute Toxicity, and Hepatoprotective Activity of *Cleome simplicifolia* Bioactive Metabolites against Paracetamol-Intoxicated Wister Albino Rats. *Applied Sciences*, 14(1), 46. <https://doi.org/10.3390/app14010046>
- Shiotani, A., and Graham, D. Y. (2002). Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Medical Clinics of North America*, 86(6), 1447–1466. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(02\)00083-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(02)00083-4)
- Shivam, Chandra, P., and Sachan, N. (2022). Evaluation of mechanism(s) of action underlying



- the antioxidant and antiulcer activity of *Sesamum indicum* leaves extract in experimental rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 54(6), 423–430. https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_98_22
- Silva, B. M., Andrade, P. B., Martins, R. C., Valentão, P., Ferreres, F., Seabra, R. M., and Ferreira, M. A. (2005). Quince (*Cydonia oblonga* Miller) Fruit Characterization Using Principal Component Analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(1), 111–122. <https://doi.org/10.1021/jf040321k>
- Silva, B. M., Andrade, P. B., Mendes, G. C., Seabra, R. M., and Ferreira, M. A. (2002). *Study of the Organic Acids Composition of Quince (Cydonia oblonga Miller) Fruit and Jam*. <https://doi.org/10.1021/jf011286>
- Silva, B. M., Casal, S., Andrade, P. B., Seabra, R. M., Oliveira, M. B., and Ferreira, M. A. (2003). Development and Evaluation of a GC/FID Method for the Analysis of Free Amino Acids in Quince Fruit and Jam. *Analytical Sciences*, 19(9), 1285–1290. <https://doi.org/10.2116/analsci.19.1285>
- Silverthorn DU, O. W. G. C. S. A. J. B. (2009). *Human Physiology: An Integrated Approach* (5th ed.). Pearson/Benjamin Cummings, .
- Sokic-Milutinovic, A., Krstic, M. N., Popovic, D., Mijalkovic, N. S., Djuranovic, S., and Culafic, D. (2007). Role of *Helicobacter pylori* infection and use of NSAIDs in the etiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding. *Acta Chirurgica Iugoslavica*, 54(1), 51–62. <https://doi.org/10.2298/ACI0701051S>
- Soll, A. H., Weinstein, W. M., Kurata, J., and McCarthy, D. (1991). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Peptic Ulcer Disease. *Annals of Internal Medicine*, 114(4), 307–319. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-114-4-307>
- Son, M., Kim, H. K., Kim, W. B., Yang, J., and Kim, B. K. (1996). *Protective Effect of Taurine on Indomethacin-Induced Gastric Mucosal Injury* (pp. 147–155). https://doi.org/10.1007/978-1-4899-0182-8_17
- 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.
- Stahl, W., and Sies, H. (1997). Antioxidant Defense: Vitamins E and C and Carotenoids.

- Diabetes*, 46(Supplement_2), S14–S18. <https://doi.org/10.2337/diab.46.2.S14>
- Suleyman, H., Albayrak, A., Bilici, M., Cadirci, E., ve Halici, Z. (2010). Different Mechanisms in Formation and Prevention of Indomethacin-induced Gastric Ulcers. *Inflammation*, 33(4), 224–234. <https://doi.org/10.1007/s10753-009-9176-5>
- Sun, Y., Oberley, L. W., and Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497–500. <https://doi.org/10.1093/clinchem/34.3.497>
- Szabo, S. (1987). Mechanisms of Mucosal Injury in the Stomach and Duodenum: Time-sequence Analysis of Morphologic, Functional, Biochemical and Histochemical Studies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 22(sup127), 21–28. <https://doi.org/10.3109/00365528709090946>
- Tarım ve Orman Bakanlığı Türkiye Piyasaları, Ayva (2021). *Ocak 2021*.
- Taufiq, N. (2023). Indonesian Journal of Chemical Research Antioxidant Activity of Ethanol and n-hexane Extracts of Javanese Bark (*Lannea coromandelica*) Using the DPPH Method. In *J. Chem. Res* (Vol. 11, Issue 1). <http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/ijcr>
- Teleszko, M., and Wojdyło, A. (2015). Comparison of phenolic compounds and antioxidant potential between selected edible fruits and their leaves. *Journal of Functional Foods*, 14, 736–746. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.02.041>
- Townsend, D. M., Tew, K. D., and Tapiero, H. (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 57(3–4), 145–155. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00043-X](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00043-X)
- Ugan, R. A., and Un, H. (2020). The Protective Roles of Butein on Indomethacin Induced Gastric Ulcer in Mice. *The Eurasian Journal of Medicine*, 52(3), 265–270. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2020.20022>
- Usharani, B., and Vasudevan, N. (2016). Impact of heavy metal toxicity and constructed wetland system as a tool in remediation. *Archives of Environmental and Occupational Health*, 71(2), 102–110. <https://doi.org/10.1080/19338244.2014.988674>
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nature New Biology*, 231(25), 232–235. <https://doi.org/10.1038/newbio231232a0>

- Vane, J. R., and Botting, R. M. (1998). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The American Journal of Medicine*, 104(3), 2S-8S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00203-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00203-9)
- Velioglu, Y. S., Mazza, G., Gao, L., and Oomah, B. D. (1998). Antioxidant Activity and Total Phenolics in Selected Fruits, Vegetables, and Grain Products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(10), 4113–4117. <https://doi.org/10.1021/jf9801973>
- Vinson, J. A., Su, X., Zubik, L., and Bose, P. (2001). Phenol Antioxidant Quantity and Quality in Foods: Fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5315–5321. <https://doi.org/10.1021/jf0009293>
- Winterbourn, C. C., Kettle, A. J., and Hampton, M. B. (2016). Reactive Oxygen Species and Neutrophil Function. *Annual Review of Biochemistry*, 85(1), 765–792. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014442>
- Wu, X., Huang, Q., Xu, N., Cai, J., Luo, D., Zhang, Q., Su, Z., Gao, C., and Liu, Y. (2018). Antioxidative and Anti-Inflammatory Effects of Water Extract of *Acrostichum aureum* Linn. against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/3585394>
- Yi, L., Lu, Y., Yu, S., Cheng, Q., and Yi, L. (2022). Formononetin inhibits inflammation and promotes gastric mucosal angiogenesis in gastric ulcer rats through regulating NF- κ B signaling pathway. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 42(1), 16–22. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1837873>
- Zhong, C., and Langrish, T. (2020). A comparison of different physical stomach models and an analysis of shear stresses and strains in these system. In *Food Research International* (Vol. 135). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109296>
- Zubair, M., and Ahmad, J. (2019). Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: A detailed review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20(2), 207–217. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09492-1>

EKLER

Ek 1 (ADÜ-HADYEK)

 T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK) 

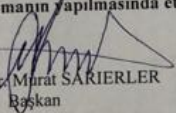
Aydın, 27/10/2021

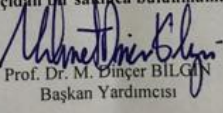
Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı X. Oturum
Sayı : 64583101/2021/153
Proje Başlığı : İndometazin ile mide ülseri oluşturulan ratlarda ayva yaprağı (*Cydonia vulgaris*) ekstresinin koruyucu etkilerinin araştırılması.
Proje Yürütücüsü : Serap ÜNÜBOL AYPAK
Proje Ekibi : Fatih TOZOĞLU

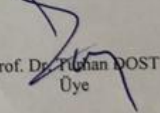
Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

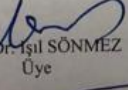
Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.


Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

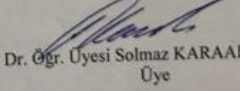

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

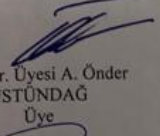

Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN
Başkan Yardımcısı

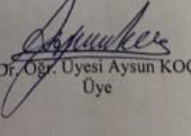

Prof. Dr. Fıhan DOST
Üye

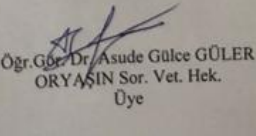

Prof. Dr. İşıl SÖNMEZ
Üye



Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

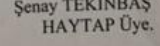

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye


Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye


Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye


Öğr. Öğr. Dr. Asude Gülce GÜLER
ORYAŞIN Sor. Vet. Hek.
Üye


Hidayet AYDIN
Serbest 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

“Ratlarda İndometazin İle Oluşturulan Mide Ülserinde Ayva Yaprağı (*Cydonia Vulgaris*) Ekstresinin Antiülser Etkilerinin Araştırılması” başlıklı /Doktora 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.

Fatih TOZOĞLU
Öğrencinin Adı ve Soyadı
1/04/2024