



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNDOMETAZİN İLE İNDÜKLENEN GASTRİK ÜLSER
MODELİNDE FERULİK ASİTİN İNFLAMASYON VE
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ASİME ALEYNA ERMİŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Gözde Arıtcı Çolak

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem Kolgazi

İSTANBUL-2022



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNDOMETAZİN İLE İNDÜKLENEN GASTRİK ÜLSER
MODELİNDE FERULİK ASİTİN İNFLAMASYON VE
OKSİDATİF STRES ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ASİME ALEYNA ERMİŞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğretim Üyesi Gözde Artıncı Çolak

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem Kolgazi

İSTANBUL-2022

Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Program : Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans
Tez Başlığı : İndometazin ile İndüklenen Gastrik Ülser Modelinde
Ferulik Asitin İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine
Etkisinin Araştırılması
Öğrencinin Adı-Soyadı : Asime Aleyna Ermiş
Savunma Sınavı Tarihi : 02/04/2022

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Tez Danışmanı) Dr. Öğr. Üyesi Gözde Arıtcı Çolak
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi

Üye (Tez Danışmanı) Doç. Dr. Meltem Kalgazi
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi

Üye Prof. Dr. Murat Baş
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi

Üye Dr. Öğr. Üyesi Binnur Okan Bakır
Yeditepe Üniversitesi

Üye Dr. Öğr. Üyesi Şule Aktaş
Marmara Üniversitesi

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

05/01/2022

Asime Aleyna Ermiş

(İmza)

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında her daim güler yüzüyle ve yol gösterici tavrıyla bana destek veren, mesleki bilgi birikimimin oluşmasında büyük katkıları olan, anlayış ve birikimi ile örnek aldığım Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden çok kıymetli tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Gözde Arıttıcı Çolak'a,

Tez çalışmasının planlanmasında ve yürütülmesinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, potansiyellerimi keşfetmemi sağlayan, yeni deneysel yöntemleri öğreten, yapıcı ve çözümleyici tavrıyla yol gösteren Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı'ndan çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Meltem Kolgazi'ye

Tez çalışmamın histolojik değerlendirmesine katkılarını sunan Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı başkanı Prof. Dr. Serap Arbak'a ve Dr. Öğr. Üyesi Merve Açıknel Elmas'a

Tez sürecim boyunca her zaman güven ve destek veren, üzerimde emeği olan Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Bölüm Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Murat Baş'a ve birlikte çalışmaktan keyif duyduğum saygı değer bölüm hocalarıma,

Hayatım boyunca her günümde emekleri olan, bana özgür düşünmeyi öğreten, varlıkları ile beni tamamlayan, sevgi, ilgi, destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, hayattaki en büyük şanslarım canım annem Safiye Ermiş'e ve canım babam Ömer Ermiş'e

Hayatımın her anında bana ışık tutan, sevgisiyle, anlayışla sonsuz desteğini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım Tolga Çarkçı'ya

En içten duygularıyla sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 2021/03/02 numaralı proje ile desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ	3
2 GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Mide.....	5
2.1.1 Mide yapısı ve anatomisi.....	5
2.1.2 Mide fonksiyonları	6
2.1.3 Mide asit sekresyonu	7
2.1.3.1 Mide asit sekresyonunun düzenlenmesi.....	8
2.1.4 Gastroprotektif faktörler	10
2.2 Mide Ülseri.....	11
2.2.1 Mide ülserinin epidemiyolojisi	12
2.2.2 Mide ülserinin etiyolojisi.....	12
2.2.3 Mide ülserinin klinik belirti ve bulguları.....	14
2.2.4 Mide ülserinin tanı yöntemleri	15
2.2.5 Mide ülserinin tedavisi.....	15
2.2.6 Deneysel mide ülseri çalışmalarında uygulanan modeller	16
2.2.6.1 NSAİİ ile oluşturulan ülser modeli	16
2.2.6.2 Asetik asit ile indüklenen ülser modeli.....	17
2.2.6.3 Etanol ile indüklenen ülser modeli	17
2.2.6.4 Stres ile indüklenen ülser modeli.....	17
2.2.6.5 Pilon ligasyonu ile indüklenen ülser modeli (shay metodu).....	18
2.2.6.6 İskemik reperfüzyon ile indüklenen ülser modeli.....	18
2.2.6.7 Diğer	19
2.3 Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	19
2.3.1 NSAİİ'lerin kimyasal yapısı ve sınıflandırılması	19
2.3.2 NSAİİ'lerin farmakokinetik özellikleri	20
2.3.3 NSAİİ'lerin terapötik kullanımı	21
2.3.4 NSAİİ'lerin genel etki mekanizması.....	21
2.3.5 NSAİİ kaynaklı ülser oluşumunda etkili mekanizmalar	23

2.3.6	NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem yan etkileri	26
2.4	İndometazin	27
2.5	Oksidatif Stres, Antioksidan Savunma Sistemleri ve Gastrik Ülser İlişkisi 28	
2.6	İnflamasyon ve Gastrik Ülser İlişkisi.....	30
2.7	Ferulik Asit	30
2.7.1	Ferulik asitin kimyasal yapısı.....	30
2.7.2	Ferulik asitin doğal kaynakları	31
2.7.3	FA'nın farmakokinetik özellikleri.....	32
2.7.4	Ferulik asitin genel etkileri	33
2.7.5	Ferulik asitin antioksidan etki mekanizması	34
2.7.6	Ferulik asitin antiinflamatuvar etki mekanizması	34
3	GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1	Deney Hayvanları.....	36
3.2	Deney Grupları	36
3.3	Deney Protokolü	37
3.4	Mide Doku Hasarının Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi	39
3.5	Mide Dokusunda Biyokimyasal Ölçümler	39
3.5.1	Mide dokusunda MPO analizi.....	39
3.5.2	Mide dokusunda MDA seviyesi ölçümü	40
3.5.3	Mide dokusunda GSH düzeyi analizi	41
3.5.4	Mide dokusunda SOD seviyesi ölçümü	41
3.5.5	Mide dokusunda CAT seviyesi ölçümü.....	42
3.5.6	Mide dokusunda TNF- α seviyesi ölçümü	42
3.5.7	Mide dokusunda IL-1 β seviyesi ölçümü	42
3.5.8	Mide dokusunda IL-6 seviyesi ölçümü	43
3.5.9	Mide dokusunda NF- κ B seviyesi ölçümü	43
3.6	Mide Doku Hasarının Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi.....	44
3.6.1	Taramalı elektron mikroskopik preparasyon.....	45
3.7	İstatistiksel Analiz	45
4	BULGULAR	46
4.1	Mide Dokusunun Makroskopik Bulguları	46
4.2	Mide Dokusunun Biyokimyasal Bulguları	47
4.2.1	Mide dokusunda MPO aktivitesi	47
4.2.2	Mide dokusunda MDA seviyesi.....	48
4.2.3	Mide dokusunda GSH düzeyi.....	49
4.2.4	Mide dokusunda SOD aktivitesi.....	50
4.2.5	Mide dokusunda CAT aktivitesi	51
4.2.6	Mide dokusunda TNF- α seviyesi.....	52
4.2.7	Mide dokusunda IL-1 β seviyesi.....	53
4.2.8	Mide dokusunda IL-6 seviyesi.....	54
4.2.9	Mide dokusunda NF- κ B seviyesi.....	55
4.3	Mide Doku Hasarının Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi.....	55
5	TARTIŞMA	61

6 SONUÇ	72
7 KAYNAKLAR	73
8 EKLER	87
EK 1. ACU- HADYEK Onay Formu	87
9 ÖZGEÇMİŞ	88



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

$^1\text{O}_2$	Singlet oksijen
ACU-DEHAM	Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi
ANOVA	Yönlü varyans analizi
ATP	Adenozin trifosfat
Ca^{2+}	Kalsiyum
CAT	Katalaz
Cl^-	Klor
Cl-HCO_3	Klor-bikarbonat
CO_2	Karbondioksit
COX	Siklooksijenaz
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
DTNB	5,5'- ditiyobis-2-nitrobenzoik asit
ECL	Enterokromafin benzeri
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FA	Ferulik asit
FA100	Ferulik asit 100 mg/kg
FA250	Ferulik asit 250 mg/kg
FA500	Ferulik asit 500 mg/kg
GIP	Gastrik inhibitör polipeptid
GRP	Gastrin salgılayan peptid
GSH	Glutatyon
H&E	Hematoksilen-eozin
H. Pylori	Helicobacter pylori
H^+	Hidrojen iyonu
$\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$	Hidrojen/Potasyum ATPaz

H₂O₂	Hidrojen peroksit
H2RA	Histamin tip-2 reseptör antagonisti
HCl	Hidroklorik asit
HCO₃⁻	Bikarbonat
HETAB	Hekzadesil trimetil amonyum bromür
HOCl	Hipokloröz asit
IL-10	Interlökin 10
IL-1β	Interlökin 1 Beta
IL-6	Interlökin 6
K⁺	Potasyum
KCl	Potasyum klorür
KH₂PO₄	Potasyum fosfat monobazik
MDA	Malondialdehit
Mg²⁺	Magnezyum
MMP	Metalloproteinaz
MPO	Miyeloperoksidaz
Na⁺	Sodyum
Na⁺-K⁺-ATPaz	Sodyum/Potasyum ATPaz
Na₂HPO₄	Disodyum fosfat
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NaHCO₃	Sodyum bikarbonat
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
O₂	Oksijen molekülü
O₂⁻	Süperoksit radikali
O₃	Ozon
OD	Optik Yoğunluk
OH⁻	Hidroksil radikali
PBS	Fosfat tamponlu salin
PGD₂	Prostaglandin D ₂
PGE₂	Prostaglandin E ₂
PGF₂	Prostaglandin F ₂

PGG₂	Prostaglandin G ₂
PGH₂	Prostaglandin H ₂
PGI₂	Prostaglandin I ₂
PPI	Proton pompa inhibitörü
ROS	Reaktif oksijen türleri
SO₄²⁻	Sülfat
SOD	Süperoksit dismutaz
TBA	Tiyobarbitürik asit
TCA	Triklor asetik asit
TNBS	Trinitrobenzen sülfonik asit
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
TXA₂	Tromboksan A ₂
XO	Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Midenin anatomik bölümleri.....	5
Şekil 2. NSAİİ'lerin genel etki mekanizması.....	23
Şekil 3. NSAİİ'lerin gastrik ülserle neden olduğu topikal ve sistemik etkileri	24
Şekil 4. Ferulik asitin kimyasal yapısı	31
Şekil 5. Mide doku örneklerinde ülser indeksi değerlerinin gruplara göre dağılımı. 46	
Şekil 6. Mide doku örneklerinde MPO düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	47
Şekil 7. Mide doku örneklerinde MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.	48
Şekil 8. Mide doku örneklerinde GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	49
Şekil 9. Mide doku örneklerinde SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	50
Şekil 10. Mide doku örneklerinde CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı.	51
Şekil 11. Mide doku örneklerinde TNF- α düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	52
Şekil 12. Mide doku örneklerinde IL-1 β düzeyinin gruplara göre dağılımı.	53
Şekil 13. Mide doku örneklerinde IL-6 düzeyinin gruplara göre dağılımı.	54
Şekil 14. Mide doku örneklerinde NF- κ B düzeyinin gruplara göre dağılımı.	55
Şekil 15. Mide doku örneklerinde mikroskopik skor değerlerinin gruplara göre dağılımı.	56

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Deney protokolü.....	38
Resim 2. Deney gruplarında mide dokusuna ait ışık mikroskobu mikrografları.	57
Resim 3. Deney gruplarında mide dokusuna ait taramalı elektron mikroskobu mikrografları	59
Resim 4. Ferulik asitin indometazin ile indüklenen gastrik ülserle karşı sonuçları	71



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. NSAİİ'lerin COX izoformlarını inhibe etme potansiyeline göre sınıflandırılması	20
Tablo 2. NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkiler için göreceli riski.....	27
Tablo 3. Bazı besinlerde ve Çin bitkilerinde bulunan FA miktarları.....	31
Tablo 4. Sığıçanda ve insanda FA'nın ana farmakokinetik parametreleri	33
Tablo 5. Ülser indeksi belirleme kriterleri	39
Tablo 6. Mide lezyonlarını mikroskopik olarak skoraama kriterleri	45

ÖZET

İndometazin ile İndüklenen Gastrik Ülser Modelinde Ferulik Asitin İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Araştırılması

Amaç: Çalışmada indometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde ferulik asidin potansiyel koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 24 saatlik açlığın ardından erkek Sprague-Dawley sıçanlarda subkutan indometazin (25 mg/kg) uygulamasıyla gastrik ülser indüklendi. Ülser indüksiyonundan 15 dakika sonra, sıçanlar tween 80 veya ferulik asit (FA) (100, 250 ya da 500 mg/kg, intragastrik) ile tedavi edildi. İndometazin uygulamasından dört saat sonra sıçanlara ötenazi uygulandı ve mide örnekleri makroskobik ve mikroskobik olarak incelenerek skorlandı. Mide dokusunda malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT); inflamatuvar belirteç miyeloperoksidaz (MPO), Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin (IL)-1 β , IL-6 ve Nükleer Faktör kappa-B-p65 (NF- κ B-p65) seviyeleri ölçüldü. **Bulgular:** Ülser grubunda makroskopik ve mikroskopik olarak belirgin hasar, MPO, MDA, TNF- α , IL-1, IL-6 NF- κ B p65 seviyelerinde önemli artış görülürken; endojen antioksidanlar olan SOD, CAT ve GSH seviyeleri daha düşüktü. FA tedavileri gastrik dokudaki hasarda makroskopik ve mikroskopik skorda belirgin bir azalma sağladı. Ayrıca FA tedavilerinin gastrik dokuda MDA, MPO, TNF- α , IL-1, IL-6, NF- κ B p65 seviyelerinde belirgin bir azalma ile inflamasyonu baskıladığı, SOD, CAT ve GSH seviyelerinin artışı ile oksidatif stresi önlediği görüldü. En etkili dozun 250 mg/kg FA olduğu belirlendi.

Tartışma: Sıçanlarda FA'nın antioksidan ve antiinflamatuvar mekanizmalar yoluyla indometazinle oluşturulmuş gastrik ülserle karşı gastroprotektif etkileri ilk defa bu çalışmayla ortaya konulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Gastrik ülser, indometazin, antioksidan, antiinflamatuvar, ferulik asit.

ABSTRACT

The Gastroprotective Effect of Ferulic Acid on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer

Objective: The study aimed to investigate the potential protective effect of ferulic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats.

Method: After 24-h starvation, the ulcer was induced in male Sprague-Dawley rats by subcutaneous indomethacin (25 mg/kg) injection. Fifteen minutes after ulcer induction, rats were treated with either tween 80 or ferulic acid (FA) (100, 250, or 500 mg/kg, intragastrically). At the fourth hour, rats were euthanized and their gastric samples were scored macroscopically and microscopically and analyzed for malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT); myeloperoxidase (MPO), Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , Interleukin 6 (IL-6), and Nuclear Factor kappa-B-p65 (NF- κ B-p65) levels.

Results: Indomethacin administration increased the macroscopic and microscopic scores; increased MPO, MDA, TNF- α , IL-1 β , IL-6 and NF- κ B p65 levels but decreased SOD, CAT and GSH content. Treatment with FA markedly improved the gastric injury macroscopically, microscopically, and biochemically due to decreased gastric MPO, MDA, TNF- α , IL-1, IL-6, and NF- κ B p65 levels increased SOD, CAT, and GSH levels. 250 mg/kg FA was determined as the most effective dose.

Discussion: The gastroprotective effects of FA against indomethacin-induced gastric ulcer through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms were demonstrated for the first time in rats with this study.

Keywords: Gastric ulcer, indomethacin, antioxidant, anti-inflammatory, ferulic acid.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Mide ülseri, dünya çapında görülen en yaygın gastrointestinal hastalıklardan biridir ve ilerleyici bir sağlık sorunu haline gelmiştir (1). Sağlık hizmetleri harcamaları üzerinde büyük bir etkiye neden olmasına ek olarak hastaların yaşam kalitesinin düşmesine de yol açar (2). Mide ülseri, inflamasyon ve oksidatif stresin bir sonucu olarak mide mukozasında meydana gelir. Normal koşullar altında, koruyucu bir tabaka görevi gören mukus ve bikarbonat (HCO_3^-), hidroklorik asidi (HCl) nötralize etmek için mukozal hücreler tarafından salgılanır (3). Mide ülseri gelişiminin altında yatan temel mekanizma, epitel hücrelerinin lümen yüzeyindeki agresif faktörler (artmış asit sekresyonu, pepsin aktivitesi, safra tuzu sekresyonu, *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) enfeksiyonu, etanol ve non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı (NSAİİ), sigara, alkol) ve koruyucu faktörler (epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, mikrosirkülasyon, HCO_3^- sekresyonu, prostaglandinlerin ve nitrik oksitin yeterli seviyesi) arasındaki dengesizliktir (4).

Günümüzde mide ülseri tedavisinde klinik uygulamada koruyucu tabakanın iyileşmesi ve mide asidi varlığının azaltılması amacıyla proton pompa inhibitörleri (PPI), histamin tip-2 (H_2) reseptör antagonistleri (H_2RA), antiasitler, *H. pylori* enfeksiyonları için antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır. Kullanılan bu ilaçların genel özelliği H_2 reseptörlerini/gastrik Hidrojen/Potasyum ATPaz ($\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$)'ı bloke ederek gastrik asit sekresyonunu inhibe etmesi veya HCO_3^- ve mukus sekresyonunu uyarmasıdır (5). Bu ilaçların uzun süreli kullanımı aritmi, jinekomasti, hematopoietik değişikliklerini içeren yan etkilere neden olabilir. Ayrıca yüksek nüks insidansı ve sınırlı etki göstermesi nedeniyle mide ülseri tedavisinde etkili ve güvenli anti-ülserojenik özelliklere sahip bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır (6).

NSAİİ'ler analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olup klinikte romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, dismonere, Kawasaki hastalığı, gut, sistemik lupus eritematozus, migren, juvenil artrit, psoriatik artrit hastalıklarının tedavisinde endike en yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır (7). İndometazin, gastrointestinal sistem üzerinde etkili ve mukozada önemli hasara neden olan,

insanlarda en güçlü ülserojenik özelliğe sahip NSAİİ'lerden biridir (8, 9). İndometazin midede asit salgınlmında ve pepsin aktivitesinde artışa, mukus tabakasında ve HCO₃⁻ salgınlmında ise düşüşe neden olur. Ayrıca mide mukozasında lipid peroksidasyonunda artma ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu ile sonuçlanır. İndometazin ile indüklenen mide ülseri modeli, sıçanlarda mide ülseri oluşturmada kullanılan en yaygın yöntemlerinden biridir (10). Mide ülseri patofizyolojisinde proinflatuvar sitokinler anahtar mediyatörler olarak değerlendirilir. Proinflatuvar transkripsiyon faktörü olan NF-κB'in aktivasyonu TNF-α, IL-1β ve IL-6 gibi proinflatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu tetikler. Böylece, NF-κB yolağının bastırılması, indometazin ile indüklenen mide ülseri modelinde hasarın hafifletilmesinde yardımcı olabilir (11). Mide ülserinin çok faktörlü bir etiyolojiye sahip olması nedeniyle, mide ülserinin iyileşmesinde inflamasyonun ve mide asidi salgılanmasının azaltılmasının yanı sıra, mide mukozasının endojen savunma kapasitesini güçlendirme yeteneği olan doğal anti-ülser özelliklere sahip aktif bileşenlerin tanımlanması yararlı olabilir (12).

Ferulik asit (FA), pirinç, buğday, arpa, portakal, kahve, elma, yer fıstığında bulunan bir hidroksisinnamik asit türevidir (13, 14). Düşük toksisiteye sahip olmasına ek olarak; antiinflamatuvar, antioksidan, antidiyabetik, antimikrobiyal, nöroprotektif, antikanser (akciğer, meme, kolon ve cilt kanseri) özellik gösterir (15, 16). FA sahip olduğu fenolik hidroksil grubu ile lipid peroksidasyonu önleme ve serbest radikal temizleme yoluyla antioksidan olarak rol oynar. Ayrıca TNF-α, IL-6, IL-1β gibi proinflatuvar sitokinlerin seviyelerini düşürerek antiinflamatuvar olarak görev alır (17).

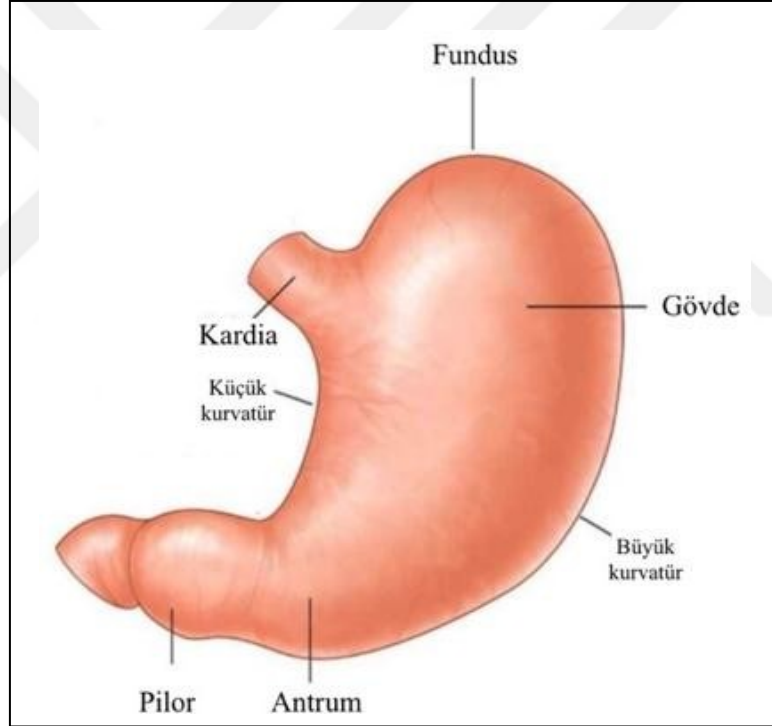
FA'nın indometazin ile indüklenen gastrik ülserle karşı terapötik aktivitesi bugüne kadar değerlendirilmemiştir ve bu yönde bir araştırma bildirilmemiştir. Bu araştırmanın amacı, indometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde FA'nın çeşitli biyokimyasal parametrelerle ve histolojik olarak araştırılarak antioksidan ve antiinflamatuvar etkisinin değerlendirilmesidir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Mide

2.1.1 Mide yapısı ve anatomisi

Mide sindirim kanalının en geniş bölümü olarak diyaframın alt tarafında, karın boşluğunun sol üst kısmında bulunan, basık “J” harfi şeklinde üst kısmından özofagus, alt kısmından ise duodenuma bağlı gastrointestinal sisteme ait bir organdır. Mide proksimalden distale doğru kardia, fundus, korpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölümden oluşur (18). Midenin anatomik bölümleri Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Midenin anatomik bölümleri (19)

Kardias yutulan besinlerin özofagustan mideye geçişini sağlayan midenin giriş kısmıdır. Fundus midenin kubbe şeklindeki en üst bölümü olup kardiasın üst lateralinde bulunur ve diyaframa tutunur. Fundusta sindirim esnasında meydana gelen ve yutulan gazlar mide içi basıncın düzenlenmesinde rol oynar. Fundus ile antrum arasında yer alan korpus midenin depo görevi gören en geniş parçasıdır. Korpus ile

pilor arasında uzanan daha düz olan küçük kurvatör, solunda ise kardiadan antruma kadar uzanan daha kavisli olan büyük kurvatör bulunur. Antrum korpus ile pilor kanalı arasında yer alan mide bölümüdür. Besinleri karıştırıcı ve boşaltıcı fonksiyona sahip olan antrumda besinler mide salgısıyla karışır ve kimüs olarak adlandırılan karışım haline gelir. Pilor midenin antrum ile duodenum arasında bulunan kanal şeklindeki duodenuma geçiş bölümüdür. Pilorun etrafında düz kastan oluşan sfinkter kimusun mideden duodenuma geçişini sağlar (20).

2.1.2 Mide fonksiyonları

Mide, özofagus ile gelen besinleri geçici bir süre depolama, besinleri mide salgılarıyla karıştırarak kimus haline getirme, optimal sindirim ve emilim için uygun bir hızda duodenuma boşaltma ve HCl ve protein sindirimini sağlayan enzimleri salgılama işlevlerine sahiptir. Mide boşken yaklaşık 50 mL'lik bir hacme sahiptir. Besin tüketimi arttıkça vagovagal refleks ile mide gövdesinin kas çeperindeki gerilim azalır. Çeper dışarıya doğru esneyerek gevşer ve böylece mide 0.8-1.5 litre kapasiteye kadar besin depolayabilir (20). Mide bezleri tarafından salgılanan sindirim sıvıları midenin mukoza yüzeyindeki besin ile temas eder. Midede besin mevcudiyeti devam ettiği sürece temel elektriksel ritim tarafından başlatılan ve dakikada yaklaşık üç kez oluşan karıştırıcı dalgalar (zayıf peristaltik dalgalar) mide duvarının orta kısmından başlayıp antruma kadar kuvvetlenerek ilerler (21). Antrumda gerçekleşen peristaltik kasılmalar, besini mide salgılarıyla karıştırarak kimus üretilmesini sağlar ve kimusu tonik kasılma ile kapalı halde bulunmaya eğimli ve duodenuma çok az miktarda kimusun geçişine imkan veren pilorik sfinktere doğru iter. Kimus pilorik sfinktere peristaltik dalgaının ulaşması ile mide gövdesine doğru ilerler ve daha fazla karıştırma için mideye geri itilir. Bu çalkalama eylemine retropulsiyon denir (20). Retropulsiyon ile peristaltik dalgalar midede önemli bir karıştırma mekanizmasını oluşturur. Midede oluşan ritmik kasılmalar zayıf özellik gösterir ve besinlerin mide salgılarıyla karıştırılmasında görev alır. Midenin orta kısmında başlayıp antruma yayılan kasılmalar normal karıştırıcı tipteki peristaltik dalgalardan yaklaşık altı kat daha kuvvetli hale gelerek kuvvetli peristaltik kasılmalar ile midenin boşalmasını sağlar.

Mide boşalmasının hızı mide ve duodenumdan gelen sinyaller tarafından düzenlenir. Midenin boşalmasında midedeki besin hacmi ve gastrin hormonunun mide peristaltizmini uyarıcı etkisi mideye ait faktörler arasında yer alırken, enterogastrik sinir sistemi, geribildirim refleksleri ve kolesistokinin tarafından hormon aracılı geribildirim sinyalleri duodenuma ait faktörler arasındadır (21).

2.1.3 Mide asit sekresyonu

Mide sıvısı Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , H^+ olmak üzere katyonlar, Cl^- , SO_4^{-2} olmak üzere anyonlar, pepsinler, lipaz, mukus ve intrinsik faktörden oluşur (22). Mide her gün 2 litre kadar HCl salgılar (23). HCl sadece mide mukozasında oksintik bezlerde bulunan paryetal hücreler tarafından salgılanır. Paryetal hücreler uyarıldıkları zaman pH'ı 0.8 olan 160 milimol/L HCl içeren asit bir sıvı salgılar. Paryetal hücrelerin luminal membranı kanalcıklar adı verilen iç ceplenmelere sahiptir. Bu yapılar paryetal hücrelerin yüzey alanını artırarak mide lümenine yapılan salgılanmayı artırır (24). HCl, enzim öncüsü pepsinojeni aktif bir enzim olan pepsine aktive etme, besinlerden kimus oluşturma, vücuda alınan demir iyonlarını emilebilen ve hemoglobin sentezi için kullanılabilen bir demir formu olan demir iyonlarına dönüştürme ve besinlerle birlikte alınan patojenlerin çoğunu yok ederek doğuştan gelen bağışıklığa katkıda bulunma gibi çeşitli işlevlere sahiptir (25).

Paryetal hücre sitoplazmasında su, hidrojen (H^+) ve hidroksil iyonuna (OH^-) iyonlarına ayırır. Paryetal hücrelerin lümenal zarından H^+ iyonları Hidrojen-Potasyum-ATPaz ($\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$) adı verilen aktif taşıma proteini ile mide bezinin lümenine pompalanır. Bu antiport hücreden H^+ ve hücreye K^+ pompalamak için ATP enerjisini kullanır. Zarın dış tarafında bulunan sodyum-potasyum ATPaz ($\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$) pompası ile lümeden hücre içine K^+ iyonları pompalanır. Hücre içine taşınan K^+ iyonları potasyum kanalları yoluyla lümeneye sızmaya eğilim gösterse de $\text{H}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ tarafından hücre içine geri alınırlar. Bazolateral $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ hücre içi Na^+ düşük olmasına neden olur ve Na^+ lümenenden kanalcıklara geri emilimine katkıda bulunur. Kanalcıklarda K^+ ve Na^+ iyonlarının büyük bir kısmı hücre sitoplazmasına

geri emilir ve H^+ iyonları kanalcıklarda bunların yerini alır. H^+ ve Cl^- iyonu paryetal hücrelerin plazma membranında ayrı pompalar tarafından aktif olarak taşınır. H^+ iyonu hücreden $H^+-K^+-ATPaz$ ile hücre dışına pompalanarak OH^- iyonlarının birikmesine neden olur. OH^- iyonları hücrede metabolizma sonucu oluşan veya hücreye kandan difüzyonla giren karbondioksit (CO_2) ile karbonik anhidrazin katalizörlüğünde HCO_3^- oluşturur. Üretilen HCO_3^- , paryetal hücrelerin bazolateral membranındaki bir klor-bikarbonat ($Cl-HCO_3$) antiporter tarafından hücre dışı sıvıya taşınır ayrıca eşzamanlı olarak Cl^- iyonu plazmadan parietal hücreye elektrokimyasal gradyana karşı taşınır. Bazal olarak salınan HCO_3^- iyonları, lokal interstisyel sıvıya ve mikrovaskülatüre girerek mukozanın nötr pH'ının korunmasına yardımcı olur. HCO_3^- yüzey mukus hücreleri tarafından alınır ve mukusun pH'ını yükseltmek için kullanılır. Paryetal hücre içinde Cl^- konsantrasyonunu oluşturarak, $Cl-HCO_3$ antiporter paryetal hücre ile mide lümeni arasında bir konsantrasyon gradyanı oluşturur. Bu konsantrasyon gradyanı nedeniyle ve hücre içi luminal içerikle karşılaştırıldığında negatif olduğundan, bazolateral antiporter tarafından hücreye pompalanan negatif yüklü Cl^- , luminal membrandaki Cl kanalları aracılığıyla hücre dışına difüze olur ve böylece mide lümeni Cl^- salgılama sürecini tamamlar. Paryetal hücrelerde HCl salgılanması H^+ ve Cl^- salgısı şeklinde olup, salgı kanalcıklarında birleşerek HCl oluşturur (26).

2.1.3.1 Mide asit sekresyonunun düzenlenmesi

Midede HCl salgısının düzenlenmesi sürekli olarak endokrin ve sinirsel sinyallerin kontrolü altındadır (21). Vagus siniri, midedeki asit salgıları üzerinde büyük bir etkiye sahip olup asit salgısını uyaran G hücrelerini ve enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerini innerve eder. Asit üreten paryetal hücrelerin hücre zarlarında gastrin reseptörleri, muskarinik reseptörler, histamin reseptörleri ve somatostatin reseptörleri bulunur (27). Asetilkolin, gastrin ve histamin HCl salgısının uyarıcı etki gösterirken; somatostatin, prostoglandinler ve gastrin inhibitör polipeptid (GIP) HCl salgısını önler. Ayrıca bu kimyasallar paryetal hücreler üzerine doğrudan etki göstermesinin yanı sıra birbirlerinin salgılanmasını da etkiler (24).

Vagal uyarıya yanıt olarak intrinsik sinir pleksuslarından salınan ve midede asit sekresyonunu modüle eden başlıca nörotransmitter olan asetilkolin M3 muskarinik reseptörler aracılığı ile hücre içi kalsiyumu artırarak etkisini gösterir. Asetilkolin paryetal hücreleri HCl salgılaması için uyarır. Vagus siniri ayrıca gastrin salgılanmasına da neden olur ve salınımını uyarır (28). Gastrin, midenin antrumunda G hücreleri tarafından hem vagal uyarıyla gastrin salgılayan peptid (GRP) olarak bilinen enterik sinir uçlarından salınan spesifik bir nörotransmittere hem de mide lümeninde oligopeptitlerin varlığına yanıt olarak salınan bir hormondur. Gastrin gastrin reseptörleri aracılığı ile fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre içi kalsiyum miktarını artırarak etki eder (29). Gastrinin ana işlevi, paryetal hücreler tarafından HCl üretimini uyarmaktır. Gastrin, paryetal hücreleri doğrudan uyarmasının yanı sıra, dolaylı olarak bağırsakta bulunan ECL hücrelerini histamin salgılaması için uyararak HCl salgılanmasını teşvik eder (20). Histamin lamina propria içindeki ECL hücreler tarafından üretilir. ECL hücreleri oksintik bezlerin derin kısımlarına yakın yerleşmiştir ve bu nedenle bu hücrelerden salgılanan histamin bezleri paryetal hücreleri ile doğrudan temas halindedir. Paryetal hücreler tarafından HCl yapım ve salgılanma hızı ECL hücrelerinden salgılanan histamin ile doğrudan ilişkilidir. ECL hücreleri gastrin tarafından uyarıldığı zaman histamin salgılar. Histamin, paryetal hücreler üzerinde lokal olarak etki asit salgılanmasını kuvvetle uyarır (21). Histamin H2 reseptörleri aracılığı ile adenil siklaz aktivitesini ve siklik adenosin monofosfatı artırarak HCl salgısını artırır. Ayrıca asetilkolin ve gastrinin paryetal hücre salgılanması üzerindeki etkilerini güçlendirir. Mide mukozası D hücreleri tarafından üretilen somatostatin G hücreleri tarafından gastrin üretimini ve ECL hücreleri tarafından histamin üretimini engelleyerek asit üretimini azaltır. Somatostatin hem gastrin salgısını hem de paryetal hücrelere doğrudan etki ederek HCl salgısını baskılayarak HCl salgısını kontrol altında tutar. Ayrıca prostoglandinler ve GIP doğrudan paryetal hücrelere etki eder ve HCl salgısını önler (28).

2.1.4 Gastroprotektif faktörler

Mide lümeninde bulunan asidik pH ve proteolitik enzimler, diyet proteinlerinin parçalanmasını kolaylaştırma, demir ve B12 vitamini gibi besin öğelerinin emilimini artırma ve patojenik mikropların oluşturduğu tehdidi en aza indirmede rol oynar. Ayrıca mide sıvısının asidik olmasından kaynaklanan mide mukozasının kendisine zarar verme riskinden dolayı mide mukozasının hasar görmesini ve parçalanmasını önlemede mukozal kan akışı, HCO_3^- , mukus, prostoglandinler ve nöropeptitleri içeren çeşitli koruyucu faktörler bulunur.

Mide mukozasının yüzeyi, yüzey epitel hücreleri ve mukus hücreleri tarafından üretilen münin glikoproteinleri, yüzey fosfolipitleri ve sudan oluşan alkali bir mukus tabakası ile kaplıdır (20). Viskoelastik yapıya sahip mukus lümen içeriği ile mukoza hücreleri arasında fiziksel bir bariyer sağlar (30). Mukus, kayganlaştırıcı özellikleri sayesinde mide mukozasını mekanik yaralanmalara karşı korur. Pepsinin mide mukus tabakası ile teması sonucu inhibe olması nedeniyle mide duvarı kendi kendini sindirmeye karşı koruyucu etki gösterir. Alkali olan mukus, mide membranı çevresinde HCl'yi nötralize ederek asit hasarına karşı korunmaya yardımcı olur, ancak lümendeki HCl'nin işlevine müdahale etmez. Lümendeki pH 2 kadar düşük olabilirken, mukozal hücre yüzeyine bitişik mukus tabakasında mukus ve HCO_3^- sayesinde pH yaklaşık 7'dir (20). Düşük bir pH'a karşı mukoza tabakasının fosfolipidlerden kaynaklanan hidrofobiklik ve mukus tabakasının tabanında salgılanan HCO_3^- ilave bir koruma tabakası sağlar (30). Ayrıca yüzey mukus hücreleri mukozal asit hasarına karşı asidi nötralize eden HCO_3^- salgılar. Mide mukoza hücrelerinin luminal zarları H^+ geçişine izin vermez ve bu nedenle asit hücrelere nüfuz edemez. Mukoza epitelindeki hücreler sıkı bağlantılarla birbirine iyice kenetlendiği için asit submukozaya difüze olamaz. Ek olarak hasara uğrayan epitelyal hücreler hızlıca mide çukurlarındaki diferansiye olmamış kök hücreler ile yenilenir. Her üç günde bir yüzey epitelinin yenilenmesi savunma mekanizmasını güçlendirir (18, 20).

Gastrik mukozal kan akışı, mukozal sağlık için kritik öneme sahiptir. Vazoaktif ve nörohormonal özelliklere sahip araşidonik asidin uzun zincirli yağ asidi türevlerinin

bir ailesi olan prostaglandinler, mukozal kan akışının önemli düzenleyicilerindedir. Prostaglandinler kan akışının artırılması, gastrik mukozal bariyer bozulmasının önlenmesi, mukus salgısının uyarılması ve paryetal olmayan alkalın salgısının uyarılmasında rol oynar. Nörohormonal peptitler de mide mukozasının korunmasında rol oynar. Zararlı kimyasal uyarılara yanıt olarak GRP salgılayan otonom duyu nöronlarını ve kolinerjik olmayan afferent nöronları içeren bir nöral refleks arkı vardır. GRP, hem doğrudan hem de siklooksijenazın (COX) uyarılması yoluyla mukozal kan akışında bir artışa aracılık eder ve bu da prostaglandinlerin üretimini artırmasını sağlar (30).

2.2 Mide Ülseri

Gastrik ülser, mide dokusunda mukozal bütünlüğünün muskularis mukozadan submukozaya veya daha derine ulaşan bozulma ile karakterize bir sindirim sistemi hastalığıdır (31). Normal mide mukozası, yüksek konsantrasyondaki asit ve pepsine karşı çeşitli mekanizmalarla zararlı etkilerden korunur ve koruyucu ve agresif faktörler arasında bir denge sağlar (32). Midede ülser oluşumuna karşı mukozal koruyucu faktörler arasında mukus salgısı, HCO_3^- üretimi, yenilenmeyi destekleyen epidermal büyüme faktörü (EGF), paryetal hücre sekresyonunu inhibe eden, HCO_3^- sekresyonunu arttıran ve mikrosirkülasyonu destekleyen prostoglandinler bulunmaktadır. Bunun yanı sıra midede agresif faktörler arasında ise mide asidi, pepsin, safra asitleri, H. Pylori enfeksiyonu, prostoglandin oluşumunu engelleyen NSAİİ kullanımı, stres kaynaklı vazokonstriksiyon, alkol kullanımı, sigara kullanımı içeren faktörler yer alır (33). Mide ülserinin etiyojisi kompleks olarak bilinmekle birlikte, genel olarak mide ülseri gelişiminin altında yatan temel mekanizma lümendeki koruyucu faktörler ve agresif faktörler arasındaki dengesizliktir (32).

2.2.1 Mide ülserinin epidemiyolojisi

Gastrik ülser, dünya çapında yaygın bir prevalansa sahip olup nüfusun yaklaşık %5-10'unu etkiler. Hastalığın insidansının ise yılda % 0.1-0.3 olduğunu bildirilmiştir (34). Gastrik ülser insidansı ve prevalansını dünya genelinde coğrafik bölgelere göre oldukça değişkenlik gösterir (35). Özellikle yüksek gelirli ülkelerde bu hastalığın prevalansı ve insidansı daha düşüktür (34). Günümüzde batı ülkelerinde gastrik ülserin prevalansı yaklaşık % 0,2-0,5 iken, Asya ülkelerinde ise H. pylori ve ülser teşhisi için kullanılan endoskopi taramanın insidansının yüksek olması nedeniyle %2-3 arasında değişir (36). Epidemiyolojik çalışmalar ile son 20-30 yılda hastaneye başvuru ve mortalite insidansında keskin bir düşüş eğilimi göstermesine rağmen bu hastalığa sahip bireylerin %10-20'sinde komplikasyonlarla karşılaşmaya devam ettiği gösterilmiştir (37). Dünya çapında artan antimikrobiyal direnç ve yaşlanan nüfusta çoklu anti-trombotik tedavinin yaygın kullanımı nedeniyle gastrik ülser yönetimi geçmiş yıllara göre zor bir hale gelmiştir. Günümüzde H. pylori enfeksiyonu veya NSAİİ kullanımı ile ilişkili olmayan gastrik ülserlerin yönetiminde önemli tanısall ve terapötik zorluklarla başa çıkılması gerekir (34).

2.2.2 Mide ülserinin etiyolojisi

NSAİİ kullanımı, H. pylori enfeksiyonu, sigara kullanımı, cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum, alkol tüketimi, ailede hastalık öyküsü, vücut ağırlığı, stres, genetik faktörler, travma, sepsis, hemorajik şok ve yanıklar gastrik ülser gelişiminin nedenleri arasındadır (38).

NSAİİ'ler ateş, akut veya kronik ağrı ve romatizmal hastalıklar gibi inflamatuvar durumların tedavisi için dünya çapında en yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır (39). NSAİİ'lerin, ülser ve gastrointestinal komplikasyonlara neden olduğu temel mekanizması tromboksan ve prostaglandinleri sentezleyen bir enzim olan COX enzimini inhibe etmesidir (40). NSAİİ'ler COX yolunu inhibe eder ve mukus ve HCO₃⁻ sekresyonunu uyararak ve mukozal kan akışını artırarak mide mukozasının

korunmasında rol oynayan prostaglandin üretimini azaltır (41). Tüm NSAİİ'ler, inflamasyon, erozyon, ülserasyon ve kanamayı içeren gastrointestinal hasarlara neden olur. COX enziminin her iki izoformunu da inhibe eden indometazin mide dokusunda ciddi hasar yaratması nedeniyle deneysel ülser modeli oluşturma için ilk tercih edilen ilaçlardan biridir (31).

H. pylori, gram negatif spiral şekilli mikroaerofilik bir bakteridir. 1982'de B.J. Marshall, H. pylori kültürünü izole etmiş ve gastrik ülser hastalığına sahip bireylerin yaklaşık %85'inde Helicobacter pylorinin mevcut olduğunu saptayarak H. pylori ile gastrik ülser hastalığının gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (42). H. pylori, konakçı mideye girişte koruyucu faktörlerden biri olan ve belirgin bir antimikrobiyal etkiye sahip olan HCl'yi nötralize ederek alkali bir ortam oluşturmak amacıyla üreaz salgılar (34). H. Pylori, mide asidinden korunmak amacıyla üreyi, amonyak ve CO₂'ye hidrolize eder. Kararsız amonyum hidroksit oluşur ve bu reaksiyonlar midede asidik ortama karşı alkalileşme meydana getirir (42). H.pylori tarafından gerçekleştirilen mide asidinin nötralizasyonuna ek olarak, üreaz aktivitesinden oluşan amonyum ve hidroksit iyonlarını içeren metabolitler mide epitel hücreleri için toksiktir (31). H. pylori dünya nüfusunun %50' sinden fazlasını etkilemesine rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelerde H. pylori prevalansı yaklaşık %90 olup daha yüksektir (43). Türkiye'de yapılan prospektif bir çalışmada, gastrik ülser hastalığına sahip bireylerin %75'inde hastalığa tek başına H.pylori enfeksiyonu neden olurken, %50'sinde hem H. pylori enfeksiyonu hem de NSAİİ'lerin, %10'unda ise tek başına NSAİİ'lerin neden olduğu bulunmuştur (44).

İnsan sağlığı açısından önlenabilir bir risk faktörü olan sigara, serbest radikal oluşumunu uyarır ve mide ülseri etiolojisinde önemli bir rol oynar. Sigara mukozal bütünlüğün modülasyonunu sağlayan EGF salgılanmasının azalmasıyla ilişkili olarak mukozal hücre proliferasyonunu inhibe eder. HCO₃⁻ üretiminde azalmaya, pilorun işlevinin bozulması ile midede mukozal hasara, mukozada hücre ölümüne yol açma ile doku hasarı ve mide ülserine yol açar (45).

Stres, depresyon ve anksiyete gibi psikososyal faktörlerimide asidi sekresyonunda artma, mukozal kan akışında ve gastrik mûsin üretiminde azalma ile ülser gelişimine neden olur (38).

Konakçının genetik faktörleri de ülser gelişimini etkiler (46). Konakçılarının IL-10, TNF- α , IL-1 β genlerindeki polimorfizmler önemli adaylardır. Gastrik ülser gelişiminde tek nokta mutasyonlarını içeren konakçı genetik polimorfizmleri, etnik ve bölgesel farklılıklar önemlidir. Günümüzde tek nükleotid polimorfizm çalışmaları ile ülser gelişiminde büyük olasılıkla rol oynayan aday genler belirlenebilir (47). Ülser gelişimine yol açan Helicobacter heilmannii, sitomegalo virüs, herpes simpleks virüsü Tip I, tüberküloz ve sifiliz bulunur (48). Ülser hastalığına neden olan nadir hastalıklar arasında Zollinger-Ellison sendromu, sistemik mastositoz, Crohn hastalığı, lenfoma, karsinom yer alır (48-50). NSAİİ'ler ve düşük doz aspirinin yanı sıra klopidogrel, kortikosteroidler, bifosfonatlar, potasyum klorür, spironolakton, sirolimus, mikofenolat mofetil, 5-florourasil'in hepatik arter infüzyonu, selektif serotonin gerilim inhibitörleri ülser hastalığına neden olur (41, 51). Belirli bir etiyojisi bulunmayan ülserler ise idiyopatik ülserler olarak adlandırılır (52). Ülserasyona yol açan faktörlerin çeşitliliği nedeniyle gastrik ülser polietiyolojik ve polipatogenetik bir hastalıktır (42).

2.2.3 Mide ülserinin klinik belirti ve bulguları

Gastrik ülser semptomatik veya asemptomatik olabilir. Gastrik ülser semptomları arasında şişkinlik, erken doyma, mide bulantısı, kusma gibi dispeptik semptomların eşlik ettiği epigastrik ağrı yer alır (53). Tedavi edilmemiş gastrik ülser hastalığı olan hastalarda H.pylori enfeksiyonu veya NSAİİ kullanımı gibi nedensel faktörlerin devamlılığı, iyileşme ve nükse yol açarak semptomların tekrarlamasına neden olur (34). Asemptomatik özellik klinik olarak NSAİİ kullanımına bağlı olarak gelişen ülserler üst gastrointestinal kanama veya perforasyon komplikasyonlarına yol açması ile belirti verir (53). NSAİİ kullanan bireylerde daha yaygın olmak üzere ülserli hastaların yaklaşık %30'u asemptomatiktir. Fizik muayene epigastrik hassasiyet

dışında tamamen normal olabilir (41). Kanama, perforasyon veya gastrik çıkış tıkanıklığı gastrik ülser hastalığının ana komplikasyonlarıdır. Melena veya hematemez olarak kendini gösteren kanama, hastalarda herhangi bir semptom olmaksızın ortaya çıkabilir. Perforasyon tipik olarak üst karında ani başlayan yoğun ağrı ile kendini gösterir (34).

2.2.4 Mide ülserinin tanı yöntemleri

Gastrik ülser tanısı için açık veya gizli gastrointestinal kanama kanıtı: hematemez, melena, anemi, hem pozitif dışkı, demir eksikliği anemisi, disfaji, sol supraklaviküler lenfadenopati (Virchow düğümleri), palpe edilebilen karın kitlesi, perforasyon belirtisi: şiddetli kalıcı epigastrik ağrı, tıkanma belirtisi: sürekli kusma, malignite: anoreksi, istenmeyen kilo kaybı, yaş: >55 yıl değerlendirmelerini içeren ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Teşhis için tam kan sayımı, özofagogastroduodenoskopi veya üst gastrointestinal seri ve H. pylori enfeksiyonunu saptamaya yönelik testler uygulanır (41). Endoskopi, gastrik ülser hastalığının tanısında altın standarttır (31).

2.2.5 Mide ülserinin tedavisi

Mide ülseri tedavisinde H. pylori eradikasyon tedavisi, H2RA, PPI, prostaglandin analogları ve bizmut tuzları kullanılır (31, 53). H.pylori eradikasyon tedavisi genellikle asit inhibe edici tedavi ve antibiyotik kombinasyonu ile sağlanır. Bu tedavi seçenekleri arasında PPI bazlı üçlü tedavi, dördü bizmut bazlı olmayan eş zamanlı tedavi, bizmut bazlı dördü terapi, florokinolon bazlı üçlü tedavi ve rifabutin bazlı üçlü tedavi yer alır (34). H2RA'lar, mide paryetal hücrelerinde H2 reseptörlerine bağlanır. H2RA'lar histaminin etkisini bloke eden ve asit salgılanmasını engelleyen bir ilaç sınıfıdır (40). Bu ilaçlar arasında simetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin, roksatidin, lafutidin bulunur (31). PPI'ler, midenin paryetal hücreleri tarafından asit salgılanmasının son aşaması sırasında aktive olan H-K-ATPaz'ı inhibe ederek paryetal hücreler tarafından

asit salgılanmasını azaltmada oldukça etkili ilaçlardır. PPI grubu ilaçlar arasında omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol ve rabeprazol bulunur (40).

2.2.6 Deneysel mide ülseri çalışmalarında uygulanan modeller

Gastrik ülser, ilaçların veya maddelerin anti ülser aktivitesini test etmek ve değerlendirmek için fizyolojik, farmakolojik veya cerrahi uygulamalar ile çeşitli modeller kullanılarak indüklenir (54).

2.2.6.1 NSAİİ ile oluşturulan ülser modeli

İndometazin, aspirin ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler, antiinflamatuvar, ağrı kesici, antiplatelet, antitrombojeniz etkilere sahiptir ve klinik alanlarda yaygın olarak kullanılır. Bununla birlikte gastrik ülserasyon, perforasyon ve kanama gibi gastrointestinal yan etkilere sahiptir (55).

NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri COX-1 ve COX-2 dahil olmak üzere COX enzimlerinin inhibisyonu ve ardından gastrik prostaglandin üretiminin baskılanmasından kaynaklanır (56). Aspirin ve indometazin, ülser indüksiyonunda en sık kullanılan NSAİİ'lerdir (54). İndometazinin subkutan uygulaması deney hayvanları üzerinde oldukça sık kullanılan ülser modelleri arasında olup yeni ilaçların antiülser aktivitesini test etmek için uygulanmaktadır (57). NSAİİ ile indüklenen gastrik ülser modelinde altta yatan patofizyoloji mide asidi salgısı ve mukozal prostoglandin sentezinden kaynaklanır bu nedenle salgı önleyici ve hücre koruyucu ajanların potansiyel etkilerinin araştırılması için oldukça önemlidir (54).

2.2.6.2 Asetik asit ile indüklenen ülser modeli

Asetik asidin mideye enjeksiyonu veya topikal uygulanması mide mukozası, mukoza membranı, submukoza tabakaları hatta musküler tabakaya nüfuz ederek midede ülserasyona neden olur (58, 59). Asetik asit ile indüklenen gastrik lezyonların oluşumu, mide duvarı mukus içeriğinin azalması ile başlayan çok faktörlü bir süreç olup oksidatif stresin artışı nedeniyle hücre ve hücre zarında hasara neden olan serbest radikal üretimi ile ilişkilidir. Bu model, mide ülseri üzerinde potansiyel terapötik etkileri olan ülser önleyici ajanların patofizyolojik ve farmakolojik değerlendirilmesi amacıyla kullanılan modellerden biridir (60, 61).

2.2.6.3 Etanol ile indüklenen ülser modeli

Etanol, doğrudan temasa bağlı olarak veya metaboliti olan asetaldehit tarafından dolaylı olarak gastrik mukozal hasara neden olur (62). Doğrudan etkisini mukozal hücresel membranların bozulması, dehidrasyon ve sitotoksik etki yolu ile gösterirken; dolaylı hasarı mide mukoza hücrelerinde asetaldehit tarafından inflamatuvar yanıtları ve oksidatif stresi tetikleyerek gösterir (63). Mide mukozasının korunması ve iyileşmesi için geliştirilen yeni ilaçların klinik öncesi değerlendirilmesinde hızlı ve kolay bir yol olması nedeniyle yaygın olarak kullanılan deneysel bir modeldir (62, 64).

2.2.6.4 Stres ile indüklenen ülser modeli

Stres, homeostazın bozulmasına karşı oluşan fizyolojik bir tepkidir ve gastrointestinal sistem, strese yanıt veren ana organlardan biridir (65, 66). Stres, inflamasyon ve oksidatif stres oluşumu, gastrik prostaglandin sentezinde azalma ve proliferasyonun inhibisyonunda rol oynayarak ülser oluşumuna neden olur (67). Üretilen mukusun miktar ve kalitesinde azalma, mide kan akımının zayıflaması, histamin salınımında artış ile birlikte asit salgısında artış eşlik eder. Stres ayrıca gastrointestinal motilitede artışa neden olarak, midenin asit temasında hasara karşı

daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Stres ülserini oluşturmak için fare ve sıçanlarda en sık kullanılan yöntemler arasında soğuk su-kısıtlama stresi, soğuk-kısıtlama stresi, suya daldırma stresi yöntemleri bulunur. Strese bağlı mide ülseri modelleri, travma, ameliyat, yanık veya sepsisin neden olduğu klinik akut mide ülserlerini taklit eder ve stres kaynaklı mide ülserlerinin mekanizmasını araştırmak ve ilgili terapötik ilaçları geliştirmek amacıyla yaygın olarak kullanılır (54, 66-69).

2.2.6.5 Pilor ligasyonu ile indüklenen ülser modeli (shay metodu)

Cerrahi bir ülser indüklemeye modeli olan bu modelde midenin pilor bölgesinin “Shay” tekniği ligasyonu ile ülser indüklenir. Gastrik asit sekresyonunda ve mide mukozasında intraluminal HCl birikiminde artış mukozal sindirime ve gastrik mukozal bariyerin bozulmasına yol açarak ülser oluşumuna neden olur (70-72). Bu model asit ve pepsin gibi gastrik agresif faktörlerin sekresyonunu azaltan anti-sekretuar ilaçların etkilerini ve mukus salgılanmasını artıran ilaçların sitoprotektif etkilerini değerlendirmek için kullanılır (73, 74)

2.2.6.6 İskemik reperfüzyon ile indüklenen ülser modeli

İskemi, kan akımının azalmasına bağlı olarak doku ve organın yetersiz perfüzyonu nedeniyle oksijenden yoksun kalması olarak tanımlanır (75). İskemik reperfüzyon, doku veya organa kan akışının kısıtlanması ve ardından iskemik dokuya reperfüzyon sonucu kan akışı ve oksijenasyonun yeniden sağlanması ile karakterize patolojik bir durumdur (76). Hipoksik dokuya kanın reperfüzyonu paradoksal olarak iskeminin neden olduğu hasara göre daha şiddetli olan reperfüzyon hasarına yol açar (77). İskemi-reperfüzyonun neden olduğu mide ülserinin patogenezi, aşırı ROS oluşumu, nötrofil infiltrasyonu, çeşitli proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu ve gastrik asit sekresyonundaki değişiklik ile bağlantılıdır (78). Cerrahi bir ülser indüklemeye modeli olan bu model mide ülseri gelişimindeki patofizyolojik mekanizmaların

araştırılması ve antiülser ilaçların klinik öncesi kullanımını değerlendirmek amacıyla uygulanır (74).

2.2.6.7 Diğer

Deneysel olarak gastrik ülserin indüklenmesi amacıyla histamin, reserpin, serotonin, metilen mavisi, dietilditiyokarbamat, ferröz demir-askorbik asit ve asetik asit-H. pylori ile indüklenen modeller olmak üzere çeşitli gastrik ülser modelleri kullanılmaktadır (54)

2.3 Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'ler analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere sahip olup en yaygın kullanılan ilaç gruplarından biridir. Romatoid artrit, osteoartrit, romatizmal ateş, tromboz, perikardit, Kawasaki hastalığı, gut, ankilozan spondilit, dismenore, duktus arteriozus, juvenil artrit, psoriatik artrit, Reiter sendromu ve sistemik lupus eritematoz dahil olmak üzere birçok hastalık durumunun tedavisinde endikedir (7, 79). Dünya çapında reçete edilen ilaçların %7,7'sini oluşturur. NSAİİ kullanımı yaşla birlikte artış gösterip, kullanımın %90'ı 65 yaş üstü hastalarda görülür (80). NSAİİ'ler seçici olmayan NSAİİ'ler ve seçici COX-2 inhibitörleri olmak üzere genellikle iki gruba ayrılır. Kapsamlı araştırmalar ile seçici olmayan NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem için yan etkileri gösterilmiştir ve bu etkilerini iyileştirmek amacıyla seçici COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir (81).

2.3.1 NSAİİ'lerin kimyasal yapısı ve sınıflandırılması

NSAİİ'ler zayıf organik asit yapısında, yapısal ve işlevsel çeşitliliğe sahip bir ilaç sınıfıdır. NSAİİlerin işlevleri genellikle benzer olmasına rağmen çeşitli sınıflandırma yöntemleri bulunmaktadır. NSAİİ'ler, temel olarak salisilik asit türevleri, aril ve

heteroaril asetik asit türevleri, indol ve inden asetik asit türevleri, antranilik asit türevleri ve enolik asit türevleri olarak kategorize edildiği kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılır. NSAİİ'ler hedef olan COX enzimlerini inhibe etme seçiciliklerine ve kısa etkili (plazma yarılanma ömrü 6 saatten az) ve uzun etkili (plazma yarılanma ömrü 10 saatten fazla) olmak üzere yarı ömürlerine göre de sınıflandırılabilir (82). NSAİİ'lerin COX izoformlarını inhibe etme potansiyeline göre sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. NSAİİ'lerin COX izoformlarını inhibe etme potansiyeline göre sınıflandırılması (83).

Kategori	COX İzofrom Seçicilik Özelliği	NSAİİ Örnekleri
1. Kategori	Hem COX-1 hem de COX-2'yi çok az seçicilikle tamamen inhibe eden NSAİİ'ler	Aspirin, İbuprofen, Diklofenak, İndometazin, Naproksen, Piroksikam
2. Kategori	COX-2'yi 5 ila 50 kat seçicilikle inhibe eden NSAİİ'ler	Meloksikam, Selekoksib, Nimesulid, Etodolak
3. Kategori	COX-2'yi > 50 kat seçicilikle inhibe eden NSAİİ'ler	NS-398, Rofecoxib
4. Kategori	Her iki izoformun zayıf inhibitörleri olan NSAİİ'ler	Sulfasalazin, Sodyum salisilat, Nabumeton, 5-Aminosalisilik asit

2.3.2 NSAİİ'lerin farmakokinetik özellikleri

NSAİİ'ler yağda çözünmesi ve zayıf asitler olması nedeniyle kimyasal olarak benzerlik gösterir (79). NSAİİ'ler asidik bileşikler olup, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve karaciğer tarafından metabolize edilir. Plazma proteinleri ile yüksek bağlanma nedeniyle doğrudan üriner atılımı düşüktür; klirens hepatik metabolizma ile safra ve idrar atılımıyla inaktif metabolitler yolu ile gerçekleştirilir (82). Zayıf asidik özelliği nedeniyle NSAİİ'lerin dokular arası dağılımı değişir. Bu durum NSAİİ'lerin inflamasyonlu eklem bölgelerinde etki gösterirken; mide ve böbrekte yan etki göstermesini açıklar (84). Lipitte iyi çözünmeleri sebebiyle oral, subkutan ve intramusküler olarak oldukça iyi biyoyararlanım göstermelerinin yanı sıra kan-beyin bariyerini de aşabilirler. Lipid çözünürlüğünün iyi olması merkezi sinir

sistemine penetrasyon sağlaması ve dolayısıyla sinir sistemi ile ilgili yan etkileri görülmesini açıklar. Kimyasal özelliklerinin bir sonucu olarak, gastrointestinal sistemden iyi emilirler (85). NSAİİ metabolizmasının çoğundan mikrozomal enzimler sorumludur. NSAİİ'ler ayrıca oksidatif dönüşümler yoluyla faz I metabolizmasının sitozolik hepatik enzimleri tarafından metabolize edilir. Daha sonra üridin 5'-difosfoglukuronosiltransferazlar tarafından glukuronidasyon ve sonuçta ortaya çıkan glukuronidlerin ve reaktif metabolitlerin safra yoluyla atılmasını içeren faz II konjugasyon reaksiyonları gelir (82).

2.3.3 NSAİİ'lerin terapötik kullanımı

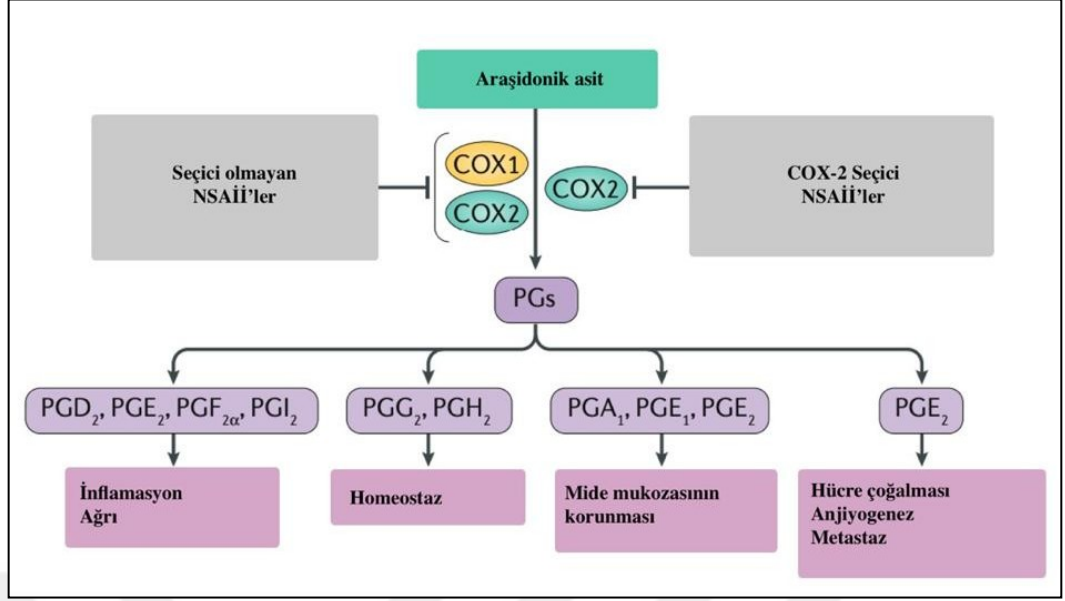
NSAİİ'ler, romatoid artrit ve osteoartrit gibi romatolojik hastalıkların tedavisinde ağrı ve rahatsızlığın giderilmesi amacıyla kullanılır. Ankilozan spondilit, dismonere, Kawasaki hastalığı, gut, sistemik lupus eritematozus, migren, juvenil artrit, psoriatik artrit gibi durumlar için de endikedir (7, 84). Bu hastalıklara ek olarak son etkileri kesin olarak doğrulanmamış olsa da Alzheimer hastalığı (86) ve kolon kanserinin (87) önlenmesinde potansiyel olarak faydalı etkilere sahip olabilir.

2.3.4 NSAİİ'lerin genel etki mekanizması

NSAİİ'lerin etki mekanizması ilk olarak 1971'de Vane ve Piper tarafından NSAİİ'lerin araşidonik asidin COX enzimi aktif bölgesine bağlanmasını önleyerek prostaglandin ve prostanoid biyosentezinin inhibe etmesi ile gösterilmiştir (7). 1976'da COX-1 geni 9. kromozom üzerinde, 1991'de ise COX-2'nin 1. kromozom üzerinde olduğu bulunarak COX'in her biri farklı bir gen tarafından üretilen iki izoformda var olduğu keşfedilmiştir (79, 85). Prostanoidler gastrointestinal sitoproteksiyon ve ülserasyon, anjiyogenez ve kanser, hemostaz ve tromboz, renal hemodinamik ve böbrek hastalığının ilerlemesi, ateroproteksiyon ve aterosklerozun ilerlemesi gibi birçok hücrel yanıtta ve patofizyolojik süreçte önemli roller oynayan ikinci habercilerdir (88). Prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar biyolojik

olarak aktif bir lipid ailesi olan prostanoidleri oluşturur. Prostanoid üç adımda sentezlenir. İlk adımda, çeşitli uyarılara yanıt olarak membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A₂ etkisiyle hücre zarlarına gömülü doymamış 20 karbonlu bir yağ asidi olan araşidonik asit salınır. İkinci adım ise araşidonik asitin COX enzimi ile prostoglandin G₂ (PGG₂)'ye okside edilmesi ve ardından PGG₂'nin prostoglandin H₂ (PGH₂)'ye peroksitleştirilmesinden oluşur. COX-1 ve COX-2 iki temel COX izoenzimleri araşidonik asitten prostaglandin G₂ dönüşümünü sağlar. Son adım olarak PGH₂ dokuya özgü prostaglandin sentaz enzimleri tarafından prostoglandin E₂ (PGE₂), prostoglandin F₂ (PGF₂), prostoglandin D₂ (PGD₂), prostoglandin I₂ (PGI₂) ve tromboksan A₂ (TXA₂) olmak üzere beş ana prostanoide dönüştürülür. Bu biyoaktif lipidler bağışıklık, kardiyovasküler, gastrointestinal, renovasküler, pulmoner, merkezi sinir sistemi ve üreme fonksiyonlarını etkiler (89, 90).

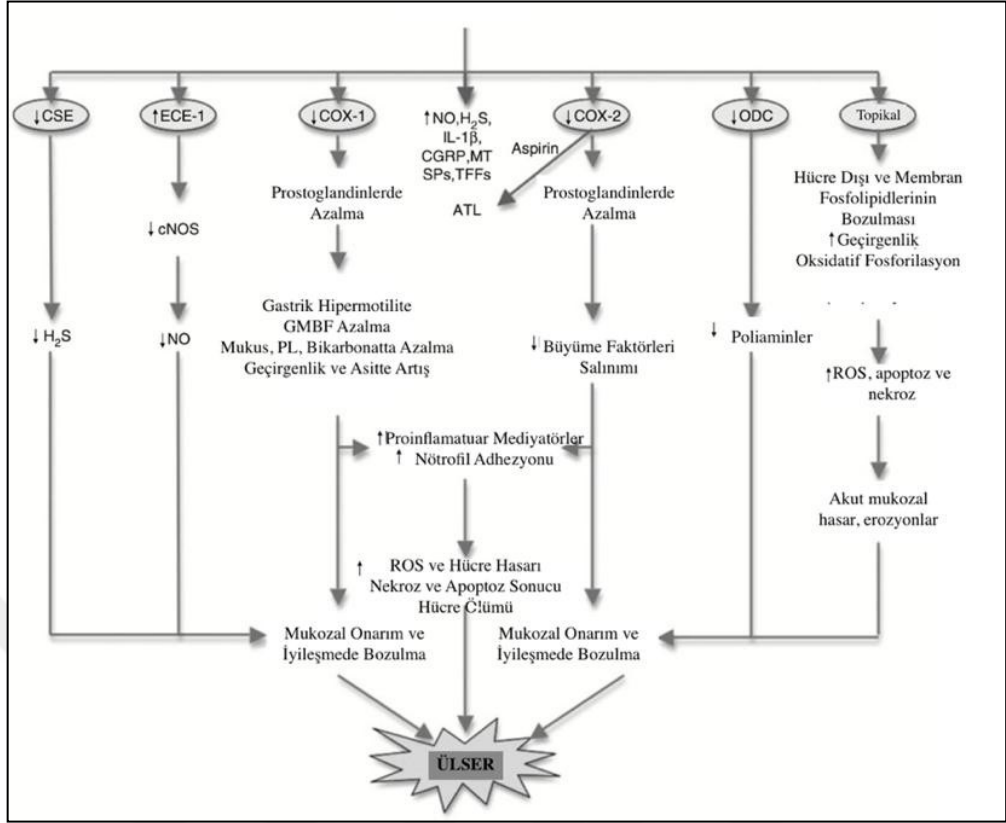
Prostaglandin sentezindeki anahtar enzim COX-1 ve COX-2 olarak üzere iki ana COX izoformu bulunan COX'dır. Birçok dokuda ekspre edilen yapısal olarak tanımlanan COX-1, mide mukozal bütünlüğünün korunması, vasküler homeostaz, normal böbrek fonksiyonunun sürdürülmesi ve trombosit agregasyonu düzenlenmesi gibi temel fizyolojik fonksiyonlarda önemli bir rol oynayan prostanoidlerin üretimi için işlev görür (7). COX-1, trombositlerde eksprese edilen tek izoformdur (79). Hem beyin, omurilik ve böbrek gibi dokularda yapısal olarak hem de inflamatuvar uyarılara yanıt olarak ifade edilebilen COX-2 ise indüklenebilir olarak tanımlanır ve inflamasyon, ağrı ve ateşi indükleyen prostoglandinlerin üretimi için işlev görür. Ayrıca hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve mukozal bütünlüğün sağlanmasında rol oynar (89). COX-2 ekspresyonu, bazal koşullar altında oldukça sınırlıdır, ancak interferon, TNF- α , hormonlar, büyüme faktörleri ve hipoksi gibi sitokinlere yanıt olarak artar (79). NSAİİ'lerin hem terapötik hem de yan etkileri, COX enziminin inhibisyonu ve bunun sonucunda prostaglandinve ilgili bileşiklerin oluşumunun bloke edilmesinden kaynaklanır. COX-1 enziminin inhibisyonu hücre bütünlüğünde bozulma ile sonuçlanırken, COX-2 enziminin inhibisyonu araşidonik asidin NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerini ortaya çıkaran prostoglandinlere dönüşümünü engeller (7). NSAİİ'lerin genel etki mekanizması Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2. NSAİİ'lerin genel etki mekanizması (89).

2.3.5 NSAİİ kaynaklı ülser oluşumunda etkili mekanizmalar

NSAİİ'lerin gastrointestinal hasara neden olduğu mekanizmalar lokal mukozal hasara neden olan topikal etkiler ve COX-1 ve COX-2'nin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin bloke edilmesi sonucu sistemik etkiler olarak kategorize edilir (39, 91). NSAİİ'lerin ülser patogenezinde rol oynayan mekanizmaları Şekil 3'te verilmiştir.



Şekil 3. NSAİİ'lerin gastrik ülser neden olduğu topikal ve sistemik etkileri (92).

NSAİİ'lerin neden olduğu topikal hasarın çoğu gastrointestinal mukozada epitel hasarına neden olan zayıf asidik özellikleriyle ilgilidir. NSAİİ'ler mide mukozası asidik bir ortam olduğu için kolayca iyonize olur, mide mukozal hücrelerine giriş sağlayıp iyonize hale gelerek lipide daha az çözünür hale gelir ve mide epitel hücrelerini terk edemez. Bu durum kimyasal sera etkisi nedeniyle mukozal hidrofobik yapının azalmasına bağlı olarak mukozal hasarlara yol açar. Membran hidrofobisitesi, akışkanlığı, kalınlığı üzerinde değişikliklere neden olarak membran geçirgenliği artırır. Böylece asit difüzyonu sonucu apoptoz ve nekroz ile hücre ölümüne ve mide ülserlerinin gelişmesine yol açar. NSAİİ'ler tarafından COX-1'in inhibisyonu, mide dokusunu hasarlanmaya duyarlı hale getirir. Trombosit COX-1'in inhibisyonu kanama eğiliminin artmasına neden olan tromboksan üretiminin azalmasına yol açar ve NSAİİ'nin kanama komplikasyonlarına neden olma eğilimini belirleyen ana faktördür. Ayrıca NSAİİ'ler tarafından COX-2'in inhibisyonu ise hücre proliferasyonu, mukozal bütünlüğün restorasyonu sağlanmasında ve ülser iyileşmesinde gecikmeye yol açar.

Büyüme faktörleri ülser bölgelerinde anjiyogenezi, granülasyon dokusu oluşumunu ve yeniden epitelizasyonu uyararak gastrik koruma ve ülserlerin iyileşmesine katkıda bulunma amacıyla yukarı regüle edilir. NSAİİ'ler, PGE₂ aracılı büyüme faktörü üretimini baskılayarak gastrik mukozanın onarımını geciktirir. Mukozal kan akışı mukozal tabakanın korunmasında koruyucu etki gösterir. Mukozaya asit difüzyonu, asit artışının tamponlanmasını sağlayan yeterli kan akımı varlığında tolere edilir. Uygun vazodilatasyon sağlanamazsa doku asit ve pepsin hasarına daha duyarlı hale gelir. NSAİİ'ler gastrointestinal mukozal vazodilatör işlev gören ve mide asidi üretiminden sonra mukozal kan akışını artışında rol oynayan PGE ve PGI biyosentezini inhibe eder. NSAİİ'ler COX-1 inhibisyonu yoluyla gastrik hipermotiliteye aracılık eder. Doku hipoksisi, nötrofil endotel etkileşimi ve azalmış mukozal direncin aracılık ettiği mikrovasküler hasarla sonuçlanan kasılmalar nedeniyle mukozaya kan akışı geçici olarak kısıtlanır. Artan gastrik hipermotilite mukozal geçirgenlikte artışa ve gastrik lezyonlara yol açar. NSAİİ kaynaklı mukozal hasarın patogenezinde nötrofil adhezyon molekülleri anahtar bir rol oynar. Hem seçici COX-2 inhibitörleri hem de geleneksel NSAİİ'ler vasküler endotelyumda lökosit adhezyonuna neden olur. Nitrik oksit ve hidrojen sülfür antiapoptotik ve antinekrotik özelliklere sahiptir ve prostaglandinlerle birçok biyolojik etkiyi paylaşarak gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında önemli rol oynar. NSAİİ'lerin bu araçların sentezinin inhibisyonu yoluyla mide hasarına katkıda bulunur. NSAİİ'ler, ısı şoku proteini 72, glukoz regüle protein 78 dahil olmak üzere çeşitli stres proteinlerini yukarı regüle eder. Hücre büyümesi ve çoğalması için gerekli olan poliaminlerin yüksek seviyelerin hızlı çoğalmaya, düşük seviyeleri ise apoptozu yol açar. NSAİİ'lerin hücre içi poliamin azaltıcı etkisi epitel hücre çoğalmasının inhibisyonunu içeren yol ile hücre hasara katkıda bulunur. Hücre dışı matriksin düzenlenmesi matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) tarafından kontrol edilir ve ülserin gelişmesinde, iyileşmesinde önemli bir rol oynar. MMP'ler, çinkoya bağımlı endopeptidazlar olup gastrik epitel hücrelerinde, makrofajlarda ve nötrofillerde bulunur. MMP-2 birçok hücre tipi tarafından yapısal olarak eksprese edilir ve gastrik hücre dışı matrisin fizyolojik döngüsüne katılırken; MMP-9 ekspresyonu sitokinler, büyüme faktörleri, hormonlar tarafından indüklenir ve ülser gelişiminin erken evresinde önemlidir. İndometazin dahil olmak üzere NSAİİ'ler, mide ülserinde MMP-9'u artırırken MMP-

2 aktivitesini azaltır ve ülser şiddet indeksine paralel olarak MMP-9/MMP-2 oranı artar (39, 92, 93).

2.3.6 NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem yan etkileri

NSAİİ terapötik amaçlı kullanılmasına rağmen COX aktivitesi sonucunda prostanooidlerin inhibisyonuna bağlı olarak gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, santral sinir sistemi, dermatolojik, karaciğer, renal, eklem kıkırdağı üzerinde çok sayıda ciddi yan etkiyle sahiptir (82).

NSAİİ'ler, özofagustan rektuma kadar tüm sindirim sistemi üzerinde yan etkilere sahiptir (40). NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkileri sıklığı ve ciddiyeti nedeniyle en önemli yan etkidir (39). NSAİİ'ler, endojen eikosanoidlerde azalma, doğrudan zarar verici ve toksik etkiler gösterme, mukus, HCO₃⁻ bariyerinde bozulma ve mukozal geçirgenlikte artma, mide mukozal kan akışında azalma, epitel hücrelerinin eski haline dönmesinde gecikme, yüzey aktif fosfolipidlerde bozulma, lökosit-endotel etkileşimlerinde artma, gastrointestinal motilitede değişme mekanizmaları yoluyla gastrointestinal hasarlara neden olur (93). NSAİİ kullanan bireylerin %40'ından fazlasında dispepsi, şişkinlik, epigastrik rahatsızlık veya mide ekşimesi gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Bu semptomlara ek olarak kanama, perforasyon ve obstrüksiyon gibi ülser komplikasyonları da önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir (40, 94).

NSAİİ ile ilişkili gastrointestinal komplikasyonları için hastayla ilişkili risk faktörleri arasında yaşın 60'tan büyük olması, gastrointestinal kanama veya ülser hastalığı öyküsü, eşzamanlı kortikosteroid kullanımı, eşzamanlı antikoagülan kullanımı, kronik hastalık ve H. pylori enfeksiyonu yer alır. NSAİİ ile ilişkili risk faktörleri ise çoklu NSAİİ kullanımı (düşük doz aspirin dahil), yüksek dozlarda NSAİİ kullanımı ve NSAİİ seçimidir. NSAİİ'lerin neden olduğu gastrointestinal yan etki, NSAİİ'lerin yer aldığı kimyasal sınıf, doz, salım formülasyonu ve yarı ömre bağlı olarak değişir. Yüksek doz NSAİİ kullanıcılarının gastrointestinal yan etki geliştirme

riski daha yüksek iken ibuprofen ve aseklofenakın düşük bir riske sahiptir. Genel olarak, daha uzun yarı ömre sahip NSAİİ'ler gastrointestinal hasar riskinde artış ile ilişkilidir (40). NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etki oluşmada göreceli riski Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkiler için göreceli riski (95).

NSAİİ	RR (%95 Güven Aralığı)
Naproksen	4.10 (3.22 - 5.23)
İbuprofen	1.84 (1.54 - 2.00)
Diklofenak	3.34 (2.79 - 3.99)
İndometazin	4.14 (2.91 - 5.90)
Selekoksib	1.45 (1.17 - 1.81)
Rofekoksib	2.32 (1.89 - 2.86)

Seçici olmayan NSAİİ'ler yalnızca COX-2'yi değil, aynı zamanda mukozanın bütünlüğünün korunmasında ve sitoproteksiyonun sağlanmasında rol oynayan COX-1'i de inhibe ettikleri için daha büyük bir yan etkiye yol açar. COX-1 inhibisyonu yoluyla gastrointestinal hasarlara neden olduğu için yan etkilerinin azaltılması amacıyla COX-2'ye özgü NSAİİ'lerin geliştirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler geleneksel seçici olmayan NSAİİ'lere kıyasla COX-2 inhibitörlerinin gastroduodenal ülserler ve ülser komplikasyonları ile ilgili olarak daha olumlu sonuçlar göstermiştir (91)

2.4 İndometazin

İndometazin ($C_{19}H_{15}ClN_1O_4$) suda çözünmeyen, alkolde az miktarda çözünen metilli bir indol asetik asit türevi NSAİİ'dir. Antipiretik, antitrombotik ve analjezik etkilere sahip olup, ankilozan spondilit, osteoartrit, romatoid artrit, gut artriti, bursit, tendinit, sinoviti içeren hastalıkların tedavisinde kullanılır. İndometazin gastrointestinal sistemden hızla emilir ve %100 biyoyararlanıma sahiptir. Oral uygulamayı takiben, açlık durumunda bir buçuk saatte doruk plazma

konsantrasyonuna ulaşır. Zayıf bir organik asit olması nedeniyle plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. İndometazin karaciğerde glukuronik asit ile konjugasyon yoluyla metabolize edilir ve idrar, safra yolu ile vücuttan atılır (96)

Seçici olmayan bir COX inhibitörü olan indometazinin en yaygın yan etkisi mide ülseri gibi gastrointestinal sistem hasarıdır (97). İndometazin, esas olarak COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoenzim olan COX inhibisyonuna neden olur (98). İndometazin ile indüklenen mide ülserinin patogeneğinde prostoglandin üretiminin inhibisyonu sonucu HCO_3^- ve mukus gibi koruyucu faktörlerin inhibisyonu, ROS üretimi, inflamatuvar ve apoptotik biyobelirteçlerin üretiminde artış, lipid peroksidasyonu, gastrik hipermotilitenin indüklenmesine bağlı mikrovasküler bozukluklar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren önemli mekanizmalar yer alır. İndometazin ile indüklenen mide ülseri patofizyolojik mekanizmaların ve farmakolojik müdahalelerin incelenmesi için sıklıkla kullanılan deneysel bir modeldir (55, 99, 100).

2.5 Oksidatif Stres, Antioksidan Savunma Sistemleri ve Gastrik Ülser İlişkisi

Oksijen molekülü (O_2) aerobik organizmalar için gerekli olmasının yanı sıra mitokondriyal solunum kompleksleri yoluyla suya indirgenerek ATP üretimini sağlar. Bunun yanında yüksek oranda reaktiftir ve hücrel metabolizmanın yan ürünleri olarak sürekli olarak üretilir. Bu ürünler ROS olarak adlandırılır ve süperoksit radikali (O_2^-), hidroksil radikalleri ($\cdot\text{OH}$), lipid hidroperoksitler gibi radikal bileşikler ve singlet oksijen ($^1\text{O}_2$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit (HOCl) ve ozon (O_3) dahil olmak üzere reaktif radikal olmayan bileşikler içerir. Bu serbest radikaller, dış elektron yörüngesindeki eşlenmemiş elektronları içermesi nedeniyle kararsızdır ve hücrelerin içindeki proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve nükleik asitler üzerinde değişikliklere yol açar ve böylece hücrel hasara neden olur. Vücutta ROS oluşumuna mitokondriyal elektron taşınması, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz (XO), nitrik oksit sentaz, lipooksijenazlar, COX ve MPO enzimlerini içeren kimyasal reaksiyonları katalizleyen enzimler olarak endojen; sigara,

radasyon, kemoterapötik ajanlar, besinler, alkol, aspirin ve ibuprofen ve naproksen gibi NSAİİ'ler, arsenik, civa, krom kodmiyum gibi ağır metaller, pestisitler ve çevre kirliliğini içeren eksojen faktörler yol açar (101).

Hücre proliferasyonu, farklılaşması, yaşlanma ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik süreçler üzerinde etkilere sahip olan ROS'un antioksidan sistemlerle ilişkili olarak aşırı üretimi vücut homeostazının bozulmasına yol açar ve oksidatif stres olarak tanımlanır. Serbest radikaller sürekli olarak üretilse de, vücut hem SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon-redüktaz, CAT'ı içeren endojen enzimatik antioksidanlar; GSH, tioredoksin, melatonini içeren endojen non-enzimatik antioksidanlar, hem de C vitamini, E vitamini, karotenoidler, çinko, bakır, manganez, demir ve selenyum gibi mineraller, polifenoller içeren eksojen antioksidanlardan oluşan ve topluca antioksidan savunma sistemi olarak adlandırılan antioksidanların yardımıyla ROS'un zararlı etkilerine karşı savunur. Antioksidanlar serbest radikalleri sistemden uzaklaştırır ve kendileri oksitlenerek oksidasyonu engellerler. Oksidatif stres, mide ülseri patogenezinde önemli bir rol oynar. Hipoksantin/XOve NADPH oksidaz sistemleri gastrointestinal kanalda ROS oluşturan ana enzimatik reaksiyonlardır. Mide mukozası, çok sayıda fagositik hücre içermesi nedeniyle yüksek miktarda O₂ üretebilen yüksek hipoksantin konsantrasyonlarına sahiptir (102). ROS kaynaklı oluşan oksidatif hasar ve mide mukozasında azalan anjiyogenez, hücre proliferasyonunun durmasına ve ülserasyona neden olur. ROS aracılı lipid peroksidasyonunda artış ve antioksidanlarda azalma mide ülseri patogenezinde rol oynar. Mide mukozası enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunmalara sahip olmasına rağmen, oksidatif stresin patojenik bir faktör haline gelmesi gastrik mukoza hasarı ile sonuçlanır. ROS nedeniyle değişen hücresel ve moleküler mekanizmaların araştırılması oksidatif stresin aracılık ettiği mide ülseri tedavilerinin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir (101, 103). PPI'lerin anti ülser ve mide koruyucu etkileri, oksidatif doku hasarı ve nötrofil infiltrasyonunun önlenmesi mekanizmaları ile ilişkilidir. Bu durum ilaçların antiülser aktivitesi ile ROS'un azalmasının ve antioksidan aktivite ile antiülser etkisi arasındaki ilişkinin önemini gösterir (104)

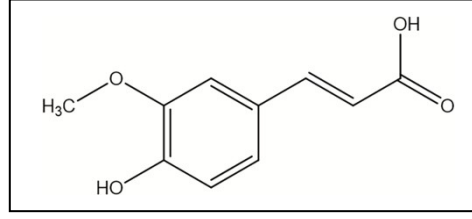
2.6 İnflamasyon ve Gastrik Ülser İlişkisi

İnflamasyon, immün hücrelerden TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin fazla miktarda salgılanması yoluyla doku hasarına karşı karmaşık bir yanıttır. Mide ülseripatogenezinde, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonu kritik bir role sahiptir (105). Gastrik ülser, serbest radikallerin oluşumuna ek olarak, ülser bölgesinde makrofajların ve lökositlerin migrasyonu ve adhezyonunda artış ile karakterizedir. Göç eden makrofajlar, NF- κ B transkripsiyonel regülasyon yoluyla TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediatörleri salgılar ve böylece gastrik inflamasyonlu bölgelerde lökosit miktarını ve göçünü yukarı doğru düzenler (106). NF- κ B, bağışıklık yanıtlarının faktörü olarak kabul edilen önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Normal fizyolojik koşullarda, NF- κ B, sitoplazmada inhibitör protein kB'nin bağlanması yoluyla inaktif durumda kalır. ROS ve inflamatuvar sitokinler gibi farklı tetikleyiciler tarafından indüklenmesi üzerine kB proteini fosforile olur ve bozular. Serbest NF- κ B çekirdeğe yer değiştirir ve proinflamatuvar mediyatörlerin transkripsiyonel aktivasyonunu tetikler. Böylece mide dokusuna zarar verebilecek proinflamatuvar mediatörlerin birikmesine neden olur (105).

2.7 Ferulik Asit

2.7.1 Ferulik asitin kimyasal yapısı

Ferulik asit (4-hidroksi-3-metoksisinnamik asit, FA) ilk kez 1866 yılında kimyager Hlasiwetz Barth tarafından Ferula foetida'dan izole edilmiş ve 1925 yılında ise kimyasal olarak sentezlenmiştir. FA, sinnamik asidin fenolik türevi olup cis ve trans yapılarına sahiptir. FA, oda sıcaklığında suda çözünmez ancak sıcak su, etil asetat, etanol ve etil eterde çözünür (13, 107, 108). Ferulik asidin kimyasal yapısı Şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4. Ferulik asitin kimyasal yapısı (108).

2.7.2 Ferulik asitin doğal kaynakları

FA, hem serbest formda hem de bitkilerin hücre duvarında polissakaritler, glikoproteinler, poliaminler, lignin ve hidroksi yağ asitleri ile kovalent olarak konjuge halde bulunur (109). FA'nın doğal kaynakları arasında pirinç, buğday, yulaf, meyveler, fasulye, kahve tohumları, enginar, fıstık ve fındık yer alırken; *Angelica sinensis*, *Cimicifuga racemosa* ve *Ligusticum chuangxiong* gibi Çin bitkilerinin de bir bileşenidir (110). Besinlerde ve Çin bitkilerinde bulunan FA miktarları Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Bazı besinlerde ve Çin bitkilerinde bulunan FA miktarları (13, 110).

	FA (mg/100 g)
Beyaz ekmek	8.2
Makarna	12
Tahıl kepeği	1351-3300
Domates	6
Patlıcan	7.3-35
Brokoli	4.1
Greyfurt	11
Portakal	9,5
Muz	5,4
Kahve	9.1-14.3
<i>Angelica sinensis</i>	20-175
<i>cimicifuga foetida</i>	25
<i>Ligusticum chuanxiong</i>	106
Kırmızı pancar	25
Soya fasülyesi	12
Fıstık	8.7
Ispanak	7.4
Kırmızı lahana	6.3-6.5

Tablo 3. Bazı besinlerde ve Çin bitkilerinde bulunan FA miktarları (13, 110) (devam)

	FA (mg/100 g)
Turp	4.6
Havuç	1.2-2.8
Taze Yeşil fasulye	1.2
Avokado	1.1
Mısır	313
Tam tahıllı çavdar ekmeği	54
Tam tahıllı yulaf gevreği	25-52
Kahverengi pirinç	24

2.7.3 FA'nın farmakokinetik özellikleri

FA, oral yol ile verildiğinde mide mukozasından hızlıca emilir ve mide asidi tarafından değişikliğe uğramadan ince bağırsağa geçer. Kolonda yaklaşık %90 oranında pasif difüzyon ve çok az miktarda monokarboksilik asit taşıyıcı yoluyla aktif taşıma ile emilir. Serum albümin, FA'nın başlıca taşıyıcı proteindir. Sıçan midesinde FA inkübasyonundan 30 dakika sonra FA'nın %70'nin emilmesi ve gastrik mukoza, kan, safra ve idrarda bulunması FA'nın gastrik absorpsiyonunun hızlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca uygulanan FA'nın sadece % 0.5-0.8'i feçesle atılması FA için çok verimli bir absorpsiyon oranı olduğunu göstermiştir. Sodyum ferulatın oral yoldan verilmesinden 10 dakika sonra insan plazmasında serbest FA'nın saptandığı rapor edilmiştir, bu da serbest FA'nın insanlarda hızlıca emildiğini gösterir. Serbest FA'nın plazma konsantrasyonları oral uygulamadan 24 dakika sonra maksimum seviyelere ulaşmaktadır (109, 110). Oral yoldan verilen FA'nın mide mukozasında %4, kanda %10 ve karaciğer ve böbrek dahil olmak üzere diğer dokularda ise %53'ünün bulunduğu bildirilmiştir (111).

Bitkilerde FA oluşumu, aromatik amino asitlerden L-fenilalanin ve L-tirozin ile başlayan şikimat yolunun metabolik yolu yoluyla gerçekleşir. Fenilalanin ve tirozin, sırasıyla fenilalanin amonyak liyaz ve tirozin amonyak liyaz yardımıyla sinnamik ve p-kumarik aside dönüştürülür. Hidroksilasyon ve metilasyon reaksiyonu ile p-kumarik asit FA'ya dönüştürülür. FA metabolizmasının ana yolu glukuronik asit ve/veya sülfat ile konjugasyon reaksiyonudur. FA konjugasyonu esas olarak karaciğerde

sülfotransferazlar ve üridin difosfat glukuronosil transferazların aktiviteleri yoluyla gerçekleşirken, küçük miktarda da bağırsak mukozasında ve böbrekte gerçekleşir. Plazmada modifiye edilmemiş FA'nın yalnızca düşük bir yüzdesi (~%9-20) bulunurken, en çok miktarda bulunan FA metabolitleri glukuronid (~%3-20) ve sülfoglukuronid (~%60-90)'dir. Hem FA hem de metabolitleri serbest FA ve glukuronik konjugatları olarak idrar yoluyla böbreklerden atılır. FA'nın yarı ömrü, doz ve uygulama yoluna bağlı olarak sıçanlarda 10 ila 30 dakika arasında değişir. FA'nın düşük toksisiteye sahip olması yarı ömrünün kısa olmasından kaynaklanır (13, 109). Sıçanda ve insanda FA'nın ana farmakokinetik parametreleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Sıçanda ve insanda FA'nın ana farmakokinetik parametreleri (110).

FA'nın Farmakokinetik Parametreleri						
	Biyoyararlanım (%)	Plazma proteinine bağlanma	Plazma doruk konsantrasyonuna ulaşma süresi (dakika)	Plazma doruk konsantrasyonu (UM)	Yarılanma Ömrü (dakika)	Metabolizma Atım
Sıçan	9-20	-	5-15	Yaklaşık 25 (70 mg/kg dozunda FA'dan sonra)	30	Karaciğer [glukuronid (%3-20) ve sülfoglukuronid (%60-90) türevleri] İdrar
İnsan	Yaklaşık 20	%70	24	2-3 (4,3 µmol/kg dozunda FA'dan sonra)	42	Karaciğer (glukuronid, sülfoglukuronid ve glisin türevleri) İdrar

2.7.4 Ferulik asitin genel etkileri

1987 yılında pirinç yağından ekstrakte edilen FA esterlerinin antioksidan özelliklerinin keşfedilmesi ile birlikte birçok biyolojik kullanımı dikkat çekmiştir. FA, antioksidan, antiinflamatuvar, antialerjik, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikanserojenik (akciğer, meme, kolon ve cilt kanseri), antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör, antitrombotik, antidiyabetik dahil olmak üzere geniş spektrumlu etkilere sahiptir. Ayrıca cilt bakım formülasyonlarında fotokoruyucu bir bileşen ve gıda endüstrisinde lipid peroksidasyonunu önlemek için bir gıda katkı maddesi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (13, 15, 112, 113).

2.7.5 Ferulik asitin antioksidan etki mekanizması

FA'nın antioksidan özellikleri ilk olarak Japon araştırmacılar tarafından pirinç yağından ekstrakte edilen FA ile keşfedilmiştir (114). Fenolik çekirdek ve karboksilik yan zincire sahip, rezonans stabilize bir fenoksi radikali olan FA'nın antioksidan etki mekanizması, doğrudan kimyasal yapısı ile ilgilidir (15). FA'nın benzen halkası üzerindeki 4-hidroksil grubu ve 3-metoksi grupları serbest radikallerin doğrudan temizlenmesi ve serbest radikalleri temizlemekten sorumlu olan antioksidan enzim aktivitesini ve fonksiyonunun artırılmasında rol oynayan yapısal kısımlardır (107, 110). Doymamış C-C çift bağına bitişik terminal karboksil grubu FA'nın lipid tabakasına bağlanmasıyla rol oynayarak lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlar (115). Bir serbest radikale karşı reaksiyona girerken, FA'nın hidrojen atomu kolayca radikale transfer edilir ve oldukça kararlı bir fenoksi radikali oluşur (17). FA serbest radikallerin oluşumunun inhibisyonu, serbest radikallerin temizlenmesi, demir ve bakır gibi metal iyonlarının şelatlanması ve lipid peroksidasyonunun önlenmesinde rol oynar. Sadece bir serbest radikal süpürücü değil, aynı zamanda serbest radikal oluşumunu katalize eden enzimleri inhibe etmeye yeteneğine sahip bir antioksidandır (15). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ferulik asidin oksidatif serbest radikalleri temizleyerek, ROS oluşumunu engelleyerek ve çeşitli sinyal yollarına katılarak antioksidan rolünü göstermiştir (108).

2.7.6 Ferulik asitin antiinflamatuvar etki mekanizması

FA, inflamasyonda merkezi bir rol oynayan immün hücreleri ve makrofajları uyurarak ROS, proinflamatuvar sitokinler ve inflamatuvar mediatörlerin düzenlenmesinde rol alır (112). FA, IL-6, IL-1 β , TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak, antiinflamatuvar sitokinlerin, belirli genlerin ekspresyonunu ve hücre sinyal yollarını modüle eden bazı antioksidan molekülleri artırarak çeşitli patofizyolojik durumlarda bir antiinflamatuvar ajan olarak rol oynar (17). Birçok alışmada, FA'nın endometrit, akut respiratuvar distres sendromu, Alzheimer hastalığı, karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu gibi çeşitli hastalıklarda güçlü bir

antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. FA'nın antiinflamatuvar etkisi çeşitli moleküler yollar yoluyla ilgili inflamatuvar faktörlerin salgılanmasını ve ekspresyonunu inhibe etmesi ile gerçekleşir (108).

Bu bilgiler ışığında FA'nın daha önce indometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde etkisinin araştırılmamış olması ve bu modele eşlik eden inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde iyileştirici etkisinin değerlendirilmemiş olması nedeniyle bu çalışmada FA'nın indometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde rolünün araştırılması amaçlanmaktadır.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma için Acıbadem Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu HADYEK-2020-26 sayılı etik kurul izni alındı ve çalışma Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (ACU-DEHAM) gerçekleştirildi (EK-1). ACU DEHAM'da yetiştirilen 6-8 haftalık, 200-250 g ağırlığında, 40 adet Sprague-Dawley türü erkek sıçan kullanıldı. Örneklem büyüklüğü; G Power 3.1 programı ile 0.95 güç için, alpha 0.05 olarak kabul edildiğinde grup başına 8, toplam 40 sıçan olacak şekilde belirlendi. Deneyden önce sıçanlar bir haftalık adaptasyon süreci geçirdi. Sıçanlar oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde dörderli olarak kafeslerde rahat hareket edebilecekleri şekilde tutuldu. Sıçanlara su ve yem (standart pellet formdaki ticari yem) ad libidum olarak verildi. Deney başlangıcından sonuna kadarki süre boyunca ACU-DEHAM laboratuvarında havalandırma ile diğer temizlik kurallarına dikkat edilerek ve laboratuvar hayvanları bakım kılavuzlarına uygun olarak bakım yapıldı. Deneye başlamadan önce hayvanların ağırlıkları ölçüldü ve grup dağılımları rastgele olarak ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde 5 eşit gruba ayrılarak sağlandı. Adaptasyon fazından sonra su ulaşımına sınırlama getirilmeden 24 saatlik gece açlığı sağlandı.

3.2 Deney Grupları

Hayvanlar aşağıdaki şekilde randomize olarak gruplara ayrıldı.

I. Kontrol grubu: (n=8) Bu gruba 24 saat açlığı takiben %5 sodyum bikarbonat (NaHCO_3) (0.1 mL/) subkutan yolla uygulandı, 15 dakika sonra bir kez Tween 80 (1 mL) intragastrik yol ile verildi.

II. Gastrik Ülser Grubu (n=8): Bu gruba gastrik ülser oluşumu için 24 saat açlığı takiben %5 sodyum bikarbonat (NaHCO_3) içinde çözünen indometazin (25 mg/kg)

(116) subkutan yolla uygulandı. İndometazin uygulandıktan 15 dakika sonra bir kez Tween 80 (1 mL) intragastrik yol ile verildi.

III. Gastrik Ülser + FA 100 mg/kg Grubu (GÜ+FA100): (n=8) Bu gruba gastrik ülser oluşumu için 24 saat açlığı takiben %5 NaHCO₃ içinde çözünen indometazin (25 mg/kg) subkutan yolla uygulandı. İndometazin uygulandıktan 15 dakika sonra bir kez Tween 80 (1 mL) içinde 100 mg/kg FA süspansiyon şeklinde intragastrik yol ile verildi.

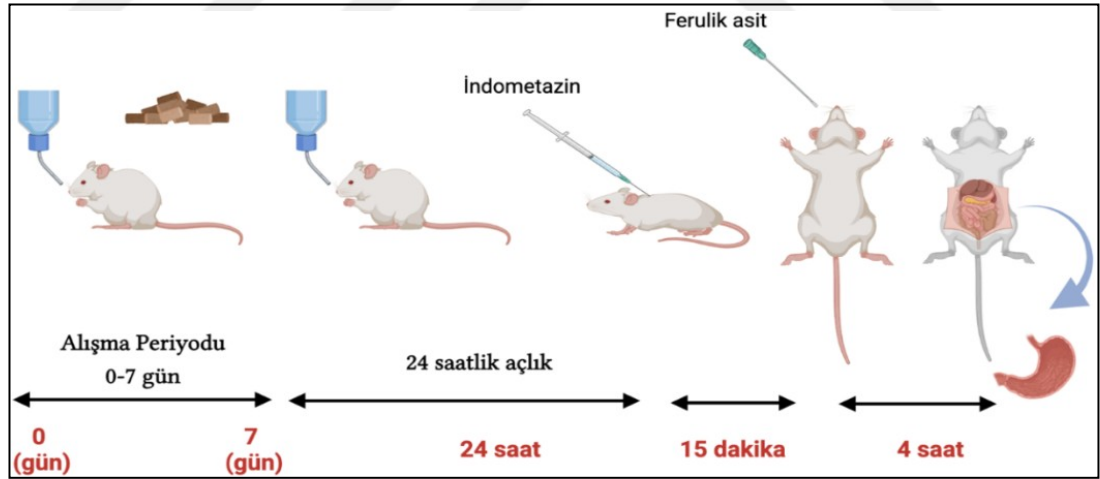
IV. Gastrik Ülser + FA 250 mg/kg Grubu (GÜ+FA250): (n=8) Bu gruba gastrik ülser oluşumu için 24 saat açlığı takiben %5 NaHCO₃ içinde çözünen indometazin (25 mg/kg) subkutan yolla uygulandı. İndometazin uygulandıktan 15 dakika sonra Tween 80 (1 mL) içinde 250 mg/kg FA (117) süspansiyon şeklinde intragastrik yol ile verildi.

V. Gastrik Ülser + FA500 mg/kg Grubu (GÜ+FA500): (n=8) Bu gruba gastrik ülser oluşumu için 24 saat açlığı takiben %5 NaHCO₃ içinde çözünen indometazin (25 mg/kg) subkutan yolla uygulandı. İndometazin uygulandıktan 15 dakika sonra Tween 80 (1 mL) içinde 500 mg/kg FA süspansiyon şeklinde intragastrik yol ile verildi.

3.3 Deney Protokolü

Bir haftalık adaptasyon fazından sonra deney öncesi sıçanlar su ulaşımına sınırlama getirilmeden midenin tamamen boşaltılması ve kaprofajinin önlenmesi amacıyla ızgara tel yerleştirilmiş kafeslerde 24 saatlik gece açlığına bırakıldı. İndometazin (Cayman Chemical, CAS No:53-86-1) %5 NaHCO₃ çözeltisi içerisinde çözülerek stok çözelti hazırlandı. Stok çözülmüş haldeki indometazinin sıçan ağırlığına göre verilecek miktarı hesaplandı. Kontrol grubu dışında tüm sıçanlara gastrik ülser oluşumu için 24 saat açlığı takiben 25 mg/kg indometazin subkutan yolla uygulandı. Kontrol grubu sıçanlarına ise aynı hacimde %5 NaHCO₃ subkutan yol ile uygulandı. Sıçanlara indometazin uygulanmasından sonra 15 dakika beklendi ve bir

kez ilaç ya da çözücü intragastrik olarak verildi. FA'nın gastrik ülser üzerindeki rolünü ve etkin dozunu belirlemek amacıyla üç grup oluşturularak sıçanlara 100 mg/kg, 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarındaki FA (4-Hydroxy-3-methoxycinnamic acid) (Acros Organics, CAS No: 1135-24-6) bir kez gavaj yolu ile verildi. Kontrol ve ülser grubuna ise indometazin uygulamasından 15 dakika sonra bir kez Tween 80 (Merck, CAS No: 9005-65-6) intragastrik yol ile verildi. İndometazin (25 mg/kg) ve FA (250 mg/kg) dozları önceki çalışmalara göre belirlendi (116, 117). Sıçanlar, indometazin uygulamasından 4 saat sonra isofloran anestezisi altında egzanguinasyon ile ötanazi edildi. Orta hat kesisini takiben sıçanların mide dokuları makroskopik değerlendirme için disseke edildi. Mide doku örnekleri %0,9'luk fizyolojik tuzlu su ile yıkandıktan sonra mukozadaki hemorajik lezyonlar makroskopik analiz için milimetrik cetvel kullanılarak ölçüldü. Toplanan mide dokuları histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit çözeltilisinde (Sigma-Aldrich), biyokimyasal analizler ve ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ölçümleri için -80°C buzdolabında saklandı. Uygulanan deney protokolü Resim 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Resim 1. Deney protokolü.

3.4 Mide Doku Hasarının Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi

Mide örnekleri bütünlük ve yapısındaki değişikliklerin gözlenmesi için siyah renkli kanama bölgeleri ülseratif lezyonlar açısından değerlendirildi. Tüm mide örneklerinde var olan lezyonların herbirinin uzunluğu milimetrik cetvel ile ölçüldü ve semikantitatif bir ölçek üzerinden ülser indeksi belirlendi. Her sıçan için ülser indeksi (UI), Tablo 5'te belirtildiği gibi hesaplandı.

Tablo 5. Ülser indeksi belirleme kriterleri (118).

Ülser İndeksi	Değerlendirme
0	Normal mukoza/lezyon yok
1	1-4 küçük peteşi
2	5 veya daha fazla peteşi veya 4 mm'e kadar hemorajik çizgiler
3	5 mm'den fazla erozyon veya bitişik kanamalar

3.5 Mide Dokusunda Biyokimyasal Ölçümler

3.5.1 Mide dokusunda MPO analizi

Mide doku örnekleri 0.70-0.80 g arası olacak şekilde tartıldı. 1.7418 g potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4) (Sigma-Aldrich, CAS No: 7778-77-0) (50 mM) ve 1 gr (%0.5) heksadesil trimetil amonyum bromür (HETAB) (Sigma-Aldrich, CAS No:57-09-0) 200 ml distile su içerisinde çözdürüldü (pH:6). Doku örneklerine ağırlıklarının 10 katına denk gelen miktarda bu solüsyondan eklendi. 10 kez sulandırılarak homojenize edilip, 12.000 rpm'de, 4°C'de 10 dk. santrifüj edildi. Bu sırada banyo 37°C'ye ayarlandı. 1.7418 KH_2PO_4 (50 mM) 200 ml distile su içerisinde çözdürüldü (pH:6) ve ardından bu solüsyondan 2900 μl santrifüj sırasında plastik tüplere eklendi ve banyoya konuldu. Tüp sayısına ek olarak ölçümün kör olması amacıyla için bir tüp eklendi. 1.7418 g KH_2PO_4 (50 mM), 1 gr HETAB (%0.5) ve 0,585 gr Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) (10 mM) (Sigma-Aldrich, CAS No:60-00-4) 200 ml distile su

içerisinde (pH:6) çözdürüldü. Elde edilen pelletten süpernatant uzaklaştırıldıktan sonra kalan çökelti üzerine 750 µl bu solüsyondan eklendi ve tekrar homojenize edildi. 11.4 µl H₂O₂ (20 mM) 5 ml distile su içerisinde çözdürüldü. Her bir tüpe reaksiyon oluşması amacıyla 60 µl bu solüsyon eklendi. Ardından 50 mg O-dianizidin 2,5 ml distile su içerisinde çözdürüldü ve 30 µl bu solüsyon eklendi. Daha sonra 50 µl örnek koyularak reaksiyon başlatıldı. Reaksiyon 30 sn'de bir örnek eklenerek 3 dk boyunca yapıldı. 100 mg sodyum azid (20 mM) 5 ml distile su içerisinde çözdürüldü. Su banyosunda 37°C'de 3 dk. süren reaksiyon bu solüsyon ile durduruldu. Doku MPO aktivitesi analizi MPO tarafından oksitlenen H₂O₂'in O-dianizidin hidroklorid ile redüklenmesi ve bu redüklenmiş ürünün 460 nm'de absorbansının ölçülmesi esasına dayanır (119). Elde edilen supernatantlar 460 nm'de spektrofotometrede (Shimadzu, UV-2600/UV-VIS/Spectrophotometer) ölçüldü ve sonuçlar gram doku başına ünite olarak ifade edildi (U/g).

3.5.2 Mide dokusunda MDA seviyesi ölçümü

10 gr triklor asetik asit (TCA) (Merck, CAS No: 76-03-9) 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü ve ardından 900 ml distile su eklenerek %10'luk çözelti oluşturuldu. Mide doku örnekleri ağırlıklarının 10 katına denk gelen miktarda %10'luk TCA eklenerek her bir tüp 30 saniye boyunca homojenize edildikten sonra 3.000 rpm'de ve 4°C'de 15 dk. santrifüj edildi. Süpernatantlar her birinden 2 ml olacak şekilde plastik tüplere nakledilip ayrılarak bir kez daha 9.000 rpm'de 8 dk. santrifüj edildi. 0,67 gr tiyobarbitürik asit (TBA) (Sigma-Aldrich CAS No: 504-17-6) 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü. Doku homojenatları uzun cam tüplere 750 µl aktarılarak üzerlerine 750 µl TBA eklendi ve cam tüpler 20 dakika 100 °C'de kaynatıldı. MDA analizi MDA'nın asidik ortamda TBA ile oluşturduğu rengin spektrofotometrede 532 nm'de absorbans değerinin ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı. Soğutma işleminin ardından kaynatılarak elde edilen renk değişimi spektrofotometrede (Shimadzu, UV-2600/UV-VIS/Spectrophotometer) kuartz kuvvetlerde köre karşı (1.5 ml TCA) 532 nm dalga boyunda okundu. Elde edilen

absorbans $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı ile çarpılarak lipid peroksidasyon düzeyi MDA cinsinden belirlendi (116) MDA konsantrasyonu nmol/g doku olarak ifade edildi.

3.5.3 Mide dokusunda GSH düzeyi analizi

10 gr TCA (Merck, CAS No: 76-03-9) 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü ve ardından 900 ml distile su eklenerek %10'luk çözelti oluşturuldu. Mide doku örnekleri ağırlıklarınının 10 katına denk gelen miktarda %10'luk TCA eklenerek her bir tüp 30 saniye boyunca homojenize edildikten sonra 3.000 rpm'de ve 4°C'de 15 dk. santrifüj edildi. Süpernatantlar her birinden 2 ml olacak şekilde plastik tüplere nakledilip ayrılarak bir kez daha 9.000 rpm'de 8 dk. santrifüj edildi. 8,5176 gr disodyum fosfat (Na_2HPO_4) (Sigma Aldrich CAS No:7558-79-4) 200 ml distile su içerisinde çözdürüldü. 1 gr sodyum sitrat monobazik (Sigma Aldrich CAS No: 18996-35-5) 100 ml distile su içerisinde çözdürüldü ve 40 mg 5,5'- ditiyobis-2-nitrobenzoik asit (DTNB) (Sigma-Aldrich CAS No: 69-78-3) eklendi. Doku homojenatları uzun cam tüplere 250 µl aktarılarak üzerlerine 1000 µl Na_2HPO_4 ve 125 µl DTNB eklendi. Ardından cam tüpler 10 dakika boyunca karanlık ortamda folyo ile sarısı şekilde oda ısısında bekletildi. Elde edilen renk değişimi spektrofotometrede (Shimadzu, UV-2600/UV-VIS/Spectrophotometer) kuartz kuvvetlerde köre karşı (1.5 ml TCA) 412 nm dalga boyunda okundu (120). Değerler µmol/g şeklinde ifade edildi.

3.5.4 Mide dokusunda SOD seviyesi ölçümü

Ötanazi sonrasında toplanan mide doku örnekleri -80°C'de muhafaza edildi. Ölçüm gününde mide dokusundan 0,1 gram hassas terazide tartılıp doku 0,9 ml Potasyum Klorür (KCl) tamponu (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol KCl) ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm +4°C de 5 dk santrifüj (Mikro 200R, Hettich) edildi. Ardından SOD Seviyesi ticari kit (RELASSAY) kullanılarak otoanalizör (Mindray,

BS-400) yardımı ile kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Değerler U/ml cinsinden ifade edildi.

3.5.5 Mide dokusunda CAT seviyesi ölçümü

Ölçüm gününde mide dokusundan 0,1 gram hassas terazide tartılıp doku 0,9 ml KCl tamponu (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol KCl) ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm +4°C de 5 dk santrifüj (Mikro 200R, Hettich) edildi. Ardından CAT Seviyesi ticari kit (RELASSAY) kullanılarak otoanalizör (Mindray, BS400) yardımı ile kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Değerler U/L cinsinden ifade edildi.

3.5.6 Mide dokusunda TNF- α seviyesi ölçümü

Ölçüm gününde mide dokusundan 0,1 gram hassas terazide tartılıp doku 0,9 ml KCl tamponu (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol KCl) ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm +4°C de 5 dk santrifüj (Mikro 200R, Hettich) edildi. Alınan mide dokusu örneklerinden TNF- α ticari kit (Sıçan TNF- α ELISA Kit (Katalog No: E-EL-R2856, Elabscience, Houston, Texas), yardımı ile üreticinin talimatları doğrultusunda analiz edildi. Ardından optik yoğunluk (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak (ELx800 Microplate Reader, Biotek, Vermont, USA) ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak TNF- α konsantrasyonu hesaplandı ve buna göre sitokin seviyeleri milimetre başına pikogram olarak ifade edildi (pg/mL).

3.5.7 Mide dokusunda IL-1 β seviyesi ölçümü

Ölçüm gününde mide dokusundan 0,1 gram hassas terazide tartılıp doku 0,9 ml KCl tamponu (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol KCl) ile homojenize edildikten sonra

7000 rpm +4°C de 5 dk santrifüj (Mikro 200R, Hettich) edildi. Alınan mide dokusu örneklerinden IL-1 β seviyesi ELISA ticari kit (Sıçan IL-1 β ELISA Kit (Katalog No: E-EL-R0012, Elabscience, Houston, Texas) yardımı ile üreticinin talimatları doğrultusunda analiz edildi. Ardından optik yoğunluk (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak (ELx800 Microplate Reader Biotek, Vermont, USA) ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak IL-1 β konsantrasyonu hesaplandı ve tüm ölçümler milimetre başına pikogram olarak ifade edildi (pg/mL).

3.5.8 Mide dokusunda IL-6 seviyesi ölçümü

Ölçüm gününde mide dokusundan 0,1 gram hassas terazide tartılıp (WTC 200, Radwag) doku 0,9 ml KCl tamponu (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol KCl) ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm +4°C de 5 dk santrifüj (Mikro 200R, Hettich) edildi. IL-6 seviyesi ELISA ticari kit (Sıçan IL-6 ELISA Kit (Katalog No: E-EL-R0015, Elabscience, Houston, Texas) yardımı ile üreticinin talimatları doğrultusunda analiz edildi. Ardından optik yoğunluk (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak (ELx800 Microplate Reader, Biotek, Vermont, USA) ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak IL-6 konsantrasyonu hesaplandı ve tüm ölçümler milimetre başına pikogram olarak ifade edildi (pg/mL).

3.5.9 Mide dokusunda NF- κ B seviyesi ölçümü

Ölçüm gününde mide dokusundan 0,1 gram hassas terazide tartılıp (WTC 200, Radwag) doku 0,9 ml KCl tamponu (0,1 gr doku: 0,9ml 140 mmol KCl) ile homojenize edildikten sonra 7000 rpm +4°C de 5 dk santrifüj (Mikro 200R, Hettich) edildi. Alınan mide dokusu örneklerinden NF- κ B p65 seviyesi ELISA ticari kit (Sıçan NF- κ B ELISA Kit (Katalog No: E-EL-R0674, Elabscience, Houston, Texas) yardımı ile üreticinin talimatları doğrultusunda analiz edildi. Optik yoğunluk (OD), 450 nm \pm 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak (ELx800 Microplate Reader Biotek, Vermont,

USA) ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak NF-κB konsantrasyonu hesaplandı ve tüm ölçümler milimetre başına pikogram olarak ifade edildi (pg/mL).

3.6 Mide Doku Hasarının Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Mide dokuların mikroskopik incelemeye tabi tutulması doku takip aşaması etil alkol serileri (dehidrasyon), ksilol serileri (şeffaflaştırma) ve parafin serileri (infiltrasyon) olmak üç temel işlem ile gerçekleştirildi. %10'luk formaldehit içinde fikse olan mide dokuları takip işleminden önce formaldehiti uzaklaştırmak için çeşme suyunun içinde bir gece bekletildi. Yükselen etil alkol serisi ile dehidrasyon ve ksilenle saydamlaştırma aşamalarından geçirildi. Dokular daha sonra sıvı parafinde bekletildi. Parafin bloklar kalıplardan çıkarılıp, mikrotoma yerleştirildi. Mikrotom cihazı (Rotary, Thermo Scientific) ile 5 µm kalınlığında doku kesitleri alındı. Daha sonra kesitler boyama işlemi için lamalar üzerine alındı ve bir gece kurumaya bekletildi. Kesitler ışık mikroskobu altında histopatolojik değişiklikleri göstermek amacıyla hematoxilen-eozin (H&E) ile boyandı. Elde edilen preparatlarındaki doku iyileşme/hasar derecesinin histopatolojik değerlendirilmesi için iyileşme ve hasar alanlarında her preparat saat yönünde kaydırarak rastgele seçilen 5 benzer alanda, x400 büyütme altında yüzey epitelinde dökülme, mukozal hemoraji, glandüler hasar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu bakımından 0-3 (0, yok; 1, hafif; 2, orta; ve 3, şiddetli) arasında puan (maksimum 12 puan) olacak şekilde semikantitatif olarak değerlendirildi (121). Gastrik hasar Tablo 6'da gösterilen kriterlere göre skorlandı.

Tablo 6. Mide lezyonlarını mikroskopik olarak skorlama kriterleri (121).

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yüzey epitelinde dökülme	0	1	2	3
Kanama, fokal nekroz ve mukozal konjesyon	0	1	2	3
Glandular hücre dejenerasyonu	0	1	2	3
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	0	1	2	3

Boyanan tüm kesitler deneyimli histolog tarafından ışık mikroskobu (Zeiss Axio Scope.A1 AX10) kullanılarak incelendi ve floresan ataçmanlı kamera (Zeiss AxioCam MRc 5) ile fotoğraflandı.

3.6.1 Taramalı elektron mikroskopik preparasyon

Alınan doku örnekleri %2,5' luk 0.1 M fosfat tamponlu salin (PBS) (pH 7.2) glutaraldehit fiksatifinde 4°C' de 4 saat fiksasyonu yapıldı, tamponda yıkamadan sonra, %1'lik osmiyum tetroksitle 1 saat postfiksasyon yapıldı. Yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi. Dehidratasyon sonrası 3/1, 1/1 ve 3/3 alkol/amilasetat serilerini takiben saf amilasetata konulacak olan örnekler kritik nokta kurutucusuna konulduktan sonra altınla kaplandı ve taramalı elektron mikroskobunda (Thermo Fischer, Quattro S) incelendi.

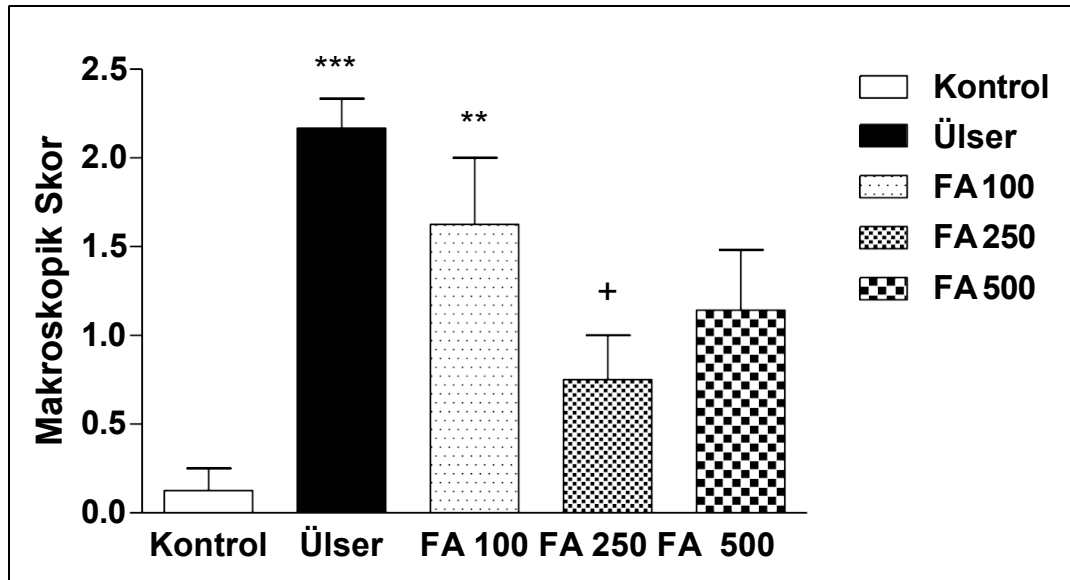
3.7 İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Deney grupları 5 grubun birbiri ile karşılaştırılması yoluyla tek yönlü ANOVA kullanılarak yapıldı ile Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi ve Student t testi kullanıldı. Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizi GraphPad Prism 6.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) programı kullanılarak yapıldı ve p değerinin 0,05'den küçük olması ($p < 0,05$) durumunda veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Mide Dokusunun Makroskopik Bulguları

Kontrol grubunda incelenen mide dokularının normal anatomik görünümde olduğu, indometazin grubunda incelenen mide dokularında ise mide mukozasında ülserasyon ve koyu kırmızı-siyah renkte kanama alanları gözlemlendi. FA100, FA250 ve FA500 grubunda incelenen mide dokusu örneklerinde kanama ve ülserasyonun indometazin grubuna göre azaldığı belirlendi. Makroskopik bulgular, anti ülser etkisini değerlendirmek için verilen FA tedavilerinin indometazin ile gastrik ülser oluşturulan gruba göre gastrik mukozal hasarlanmayı düşürdüğünü göstermiştir. Makroskopik skorlamada ülser indeksinin kontrol grubuna kıyasla (0,125) mide ülseri ve FA100 gruplarında (sırasıyla $2,167 \pm 0,167$; $p < 0,001$, $1,63 \pm 0,38$, $p < 0,01$) belirgin şekilde yüksek skora sahip olduğu belirlendi. Ülser indeksi mide ülseri grubuna kıyasla FA250 grubunda ($1,75 \pm 0,25$; $p < 0,05$) anlamlı olarak belirgin bir şekilde düşüş sağladığı saptandı. Mide doku örneklerinde ülser indeksi değerlerinin gruplara göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



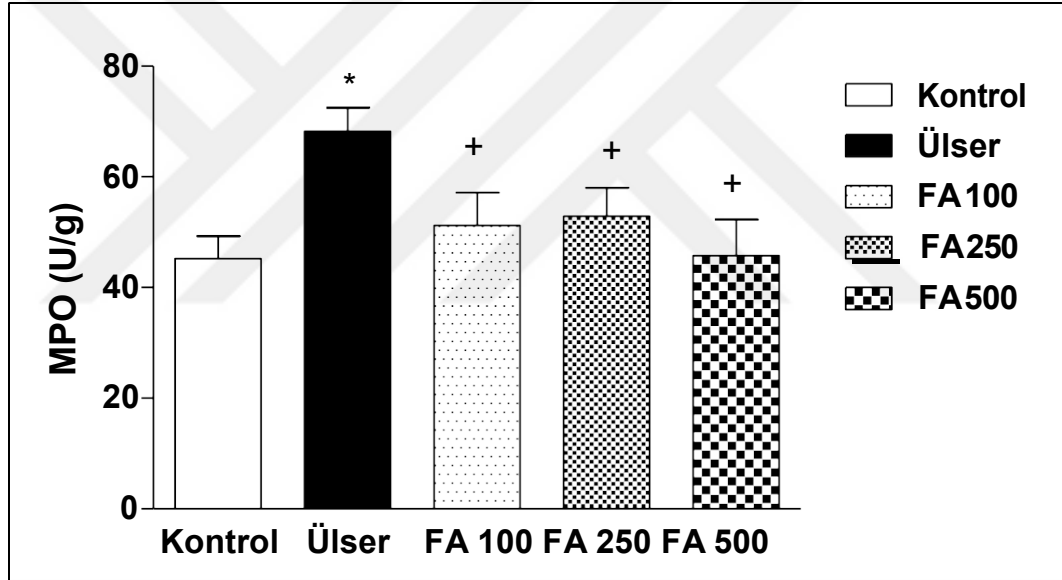
FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg. ** $p < 0,01$ ve *** $p < 0,001$ kontrol grubuna kıyasla; + $p < 0,05$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 5. Mide doku örneklerinde ülser indeksi değerlerinin gruplara göre dağılımı.

4.2 Mide Dokusunun Biyokimyasal Bulguları

4.2.1 Mide dokusunda MPO aktivitesi

Nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olan MPO enzim aktivitesinin mide ülseri grubunda ($68,23 \pm 4,25$ U/g), kontrol grubuna kıyasla ($45,22 \pm 4,11$ U/g; $p<0,05$) anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Mide ülseri grubuna göre FA100, FA250 ve FA500 gruplarında MPO düzeylerinin (sırasıyla $51,20 \pm 5,96$ U/g; $p<0,05$, $52,91 \pm 5,11$ U/g; $p<0,05$, $45,76 \pm 6,51$ U/g; $p<0,05$) anlamlı olarak düştüğü saptandı. Mide doku örneklerinde MPO düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.

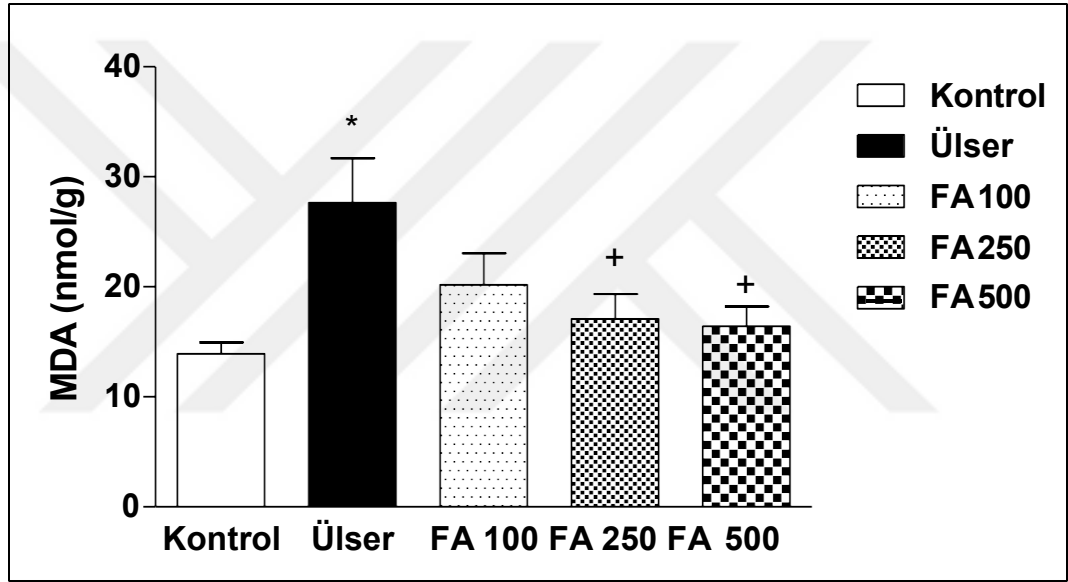


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
* $p<0,05$ kontrol grubuna kıyasla; + $p<0,05$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 6. Mide doku örneklerinde MPO düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.2 Mide dokusunda MDA seviyesi

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyinin mide ülseri grubunda ($27,66 \pm 4,023$ nmol/g), kontrol grubuna kıyasla ($13,91 \pm 1,033$ nmol/g; $p<0,05$) anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi. Mide ülseri grubuna göre FA100, FA250 ve FA500 gruplarında MPO düzeylerinin (sırasıyla ($20,18 \pm 2,856$ nmol/g, $17,1 \pm 2,257$ nmol/g; $p<0,05$, $16,42 \pm 1,81$ nmol/g; $p<0,05$) düştüğü saptandı. Mide doku örneklerinde MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 7’de gösterilmiştir.

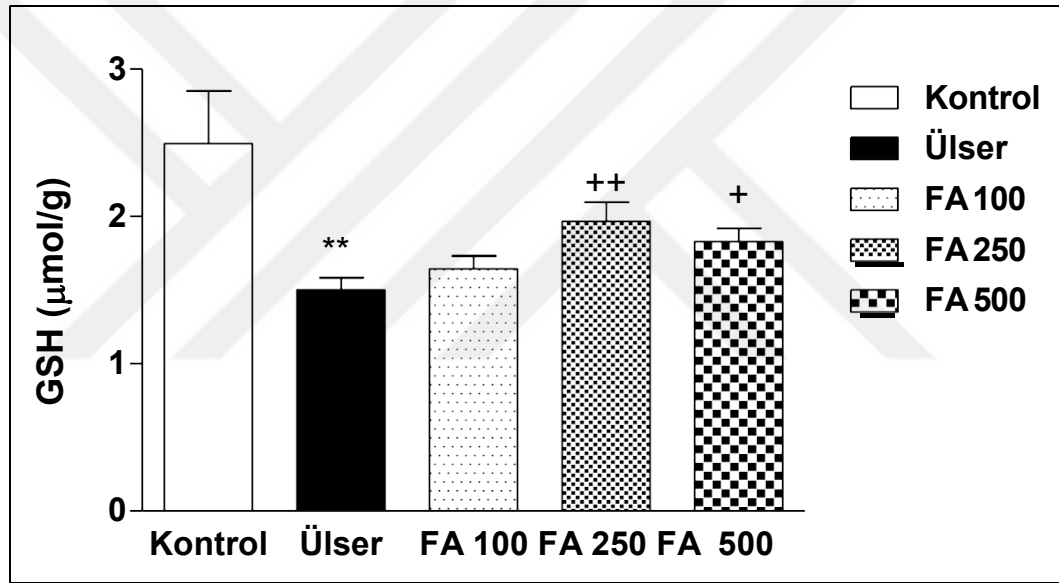


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
* $p<0,05$ kontrol grubuna kıyasla; + $p<0,05$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 7. Mide doku örneklerinde MDA düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.3 Mide dokusunda GSH düzeyi

GSH düzeyinin mide ülseri grubunda ($1,501 \pm 0,081 \mu\text{mol/g}$), kontrol grubuna kıyasla ($2,495 \pm 0,357 \mu\text{mol/g}$; $p < 0,001$) anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi. Mide ülseri grubuna göre FA100, FA250 ve FA500 gruplarında ise GSH düzeylerinin (sırasıyla $1,643 \pm 0,088 \mu\text{mol/g}$, $1,967 \pm 0,128 \mu\text{mol/g}$, $1,829 \pm 0,088 \mu\text{mol/g}$) arttığı saptandı. Mide ülseri grubuna göre FA250 ve FA500 gruplarında (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,05$) GSH düzeylerinin anlamlı olarak arttığı belirlendi. Mide doku örneklerinde GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 8’de gösterilmiştir.

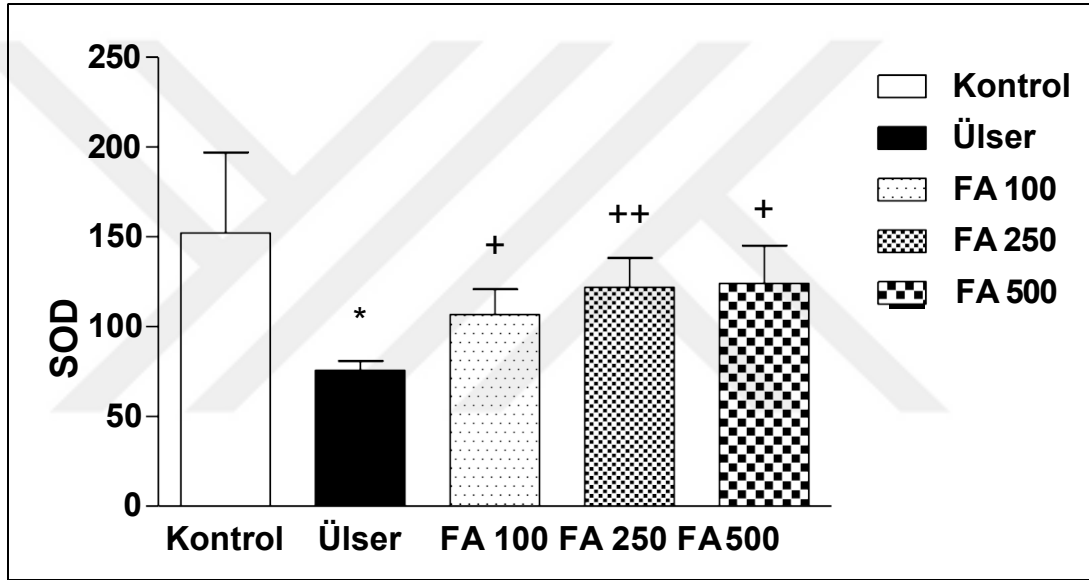


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
** $p < 0,01$ kontrol grubuna kıyasla; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,01$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 8. Mide doku örneklerinde GSH düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.4 Mide dokusunda SOD aktivitesi

Mide ülseri grubundaki mide dokularında süperoksit radikallerinin süpürücü SOD aktivitesi ($75,70 \pm 5,18$ U/ml), kontrol grubuna kıyasla ($152,3 \pm 44,63$ U/ml; $p < 0,05$) anlamlı olarak düşük bulundu. Mide ülseri grubuna göre FA100, FA250 ve FA500 gruplarında SOD düzeylerinin (sırasıyla $106,7 \pm 14,17$ U/ml; $p < 0,05$, $122 \pm 16,20$ U/ml; $p < 0,01$, $124 \pm 21,03$ U/ml; $p < 0,05$) anlamlı olarak arttığı saptandı. Mide doku örneklerinde SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 9’da gösterilmiştir.

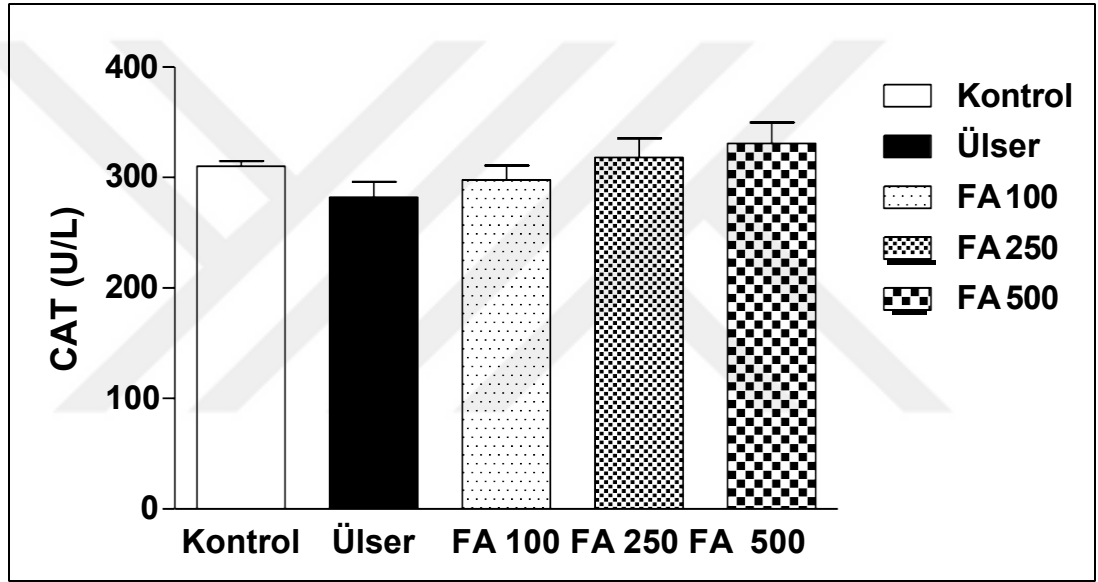


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
* $p < 0,05$ kontrol grubuna kıyasla; + $p < 0,05$ ve ++ $p < 0,01$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 9. Mide doku örneklerinde SOD düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.5 Mide dokusunda CAT aktivitesi

Mide ülseri grubundaki mide dokularında hidrojen persoksitin parçalanmasında görev alan antioksidan enzim CAT aktivitesi ($282 \pm 14,11$ U/L), kontrol grubuna kıyasla ($310,2 \pm 4,76$ U/L) düşük bulundu. FA100, FA250 ve FA500 gruplarında ise SOD düzeylerinin mide ülseri grubuna göre (sırasıyla $297,7 \pm 13,03$ U/L, $253,18 \pm 17,39$ U/L, $330,9 \pm 19,07$ U/L) arttığı saptandı. Mide doku örneklerinde CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 10'da gösterilmiştir.

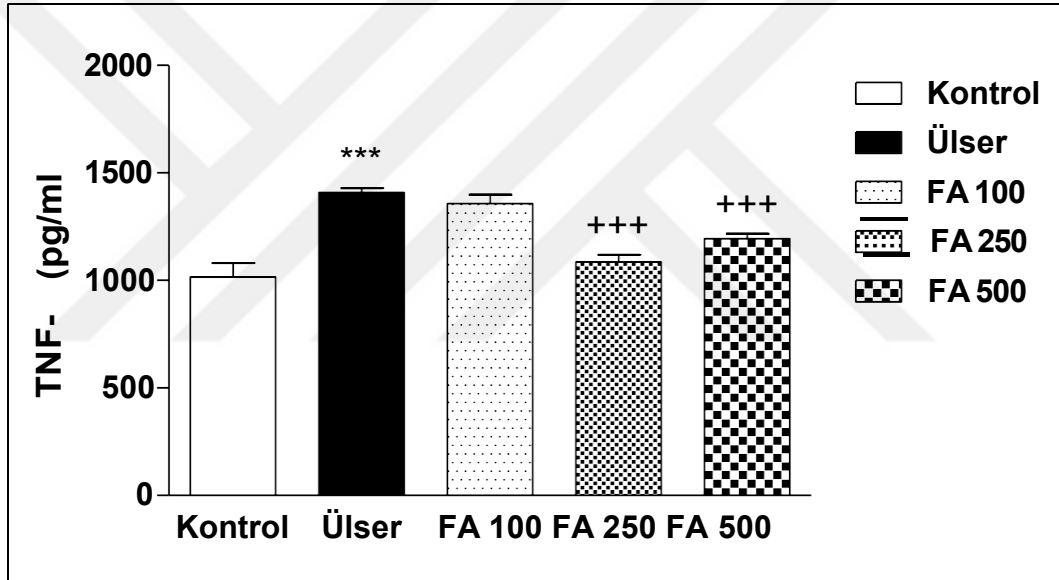


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.

Şekil 10. Mide doku örneklerinde CAT düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.6 Mide dokusunda TNF- α seviyesi

Mide ülseri grubundaki mide dokularında inflamatuvar markerlardan biri olan TNF- α düzeyleri ($1.409 \pm 19,66$ pg/ μ l), kontrol grubuna kıyasla ($1.016 \pm 65,54$ pg/ μ l; $p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Mide ülseri grubuna göre FA100 grubunda TNF- α düzeyleri ($1.357 \pm 41,93$ pg/ μ l) düşük ölçüldü. Mide ülseri grubuna göre FA250 ve FA500 gruplarında TNF- α düzeyleri (sırasıyla $1.086 \pm 32,18$ pg/ μ l; $p < 0,001$, $1.194 \pm 23,49$ pg/ μ l; $p < 0,001$) anlamlı olarak düşük saptandı Mide doku örneklerinde TNF- α düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 11’de gösterilmiştir.

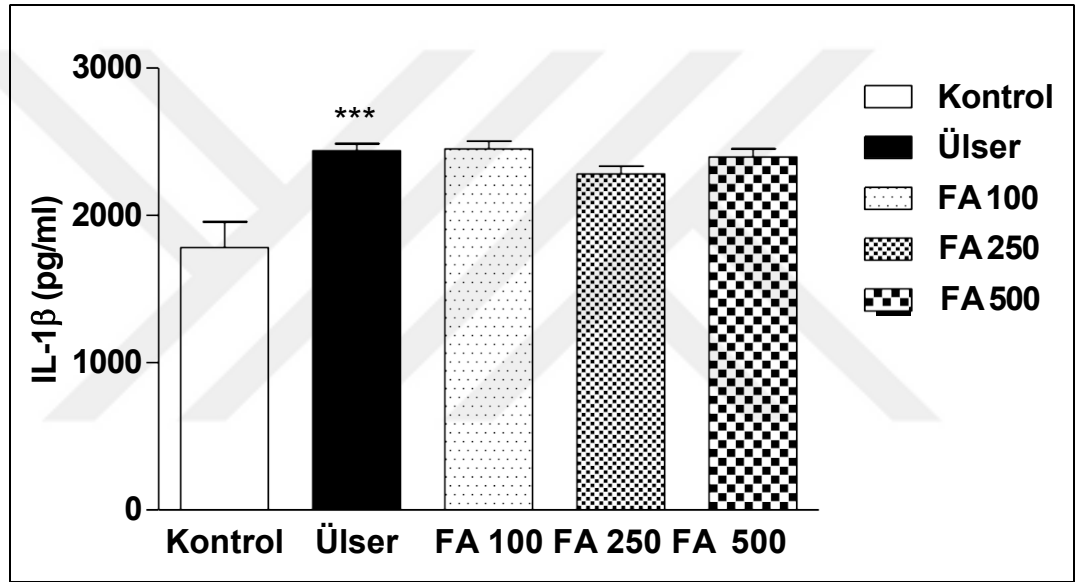


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg. *** $p < 0,001$ kontrol grubuna kıyasla; +++ $p < 0,001$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 11. Mide doku örneklerinde TNF- α düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.7 Mide dokusunda IL-1 β seviyesi

Mide ülseri grubundaki mide dokularında IL-1 β düzeyleri ($2.439 \pm 46,66$ pg/dl), kontrol grubuna kıyasla ($1.780 \pm 176,2$ pg/dl); $p < 0,001$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Mide ülseri grubuna göre FA100, FA250 ve FA500 gruplarında IL-1 β düzeylerinin (sırasıyla $2.451 \pm 53,09$ pg/dl, $2.281 \pm 52,90$ pg/dl, $2.397 \pm 53,72$ pg/dl) düştüğü saptandı. Mide doku örneklerinde IL-1 β düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 12’de gösterilmiştir.

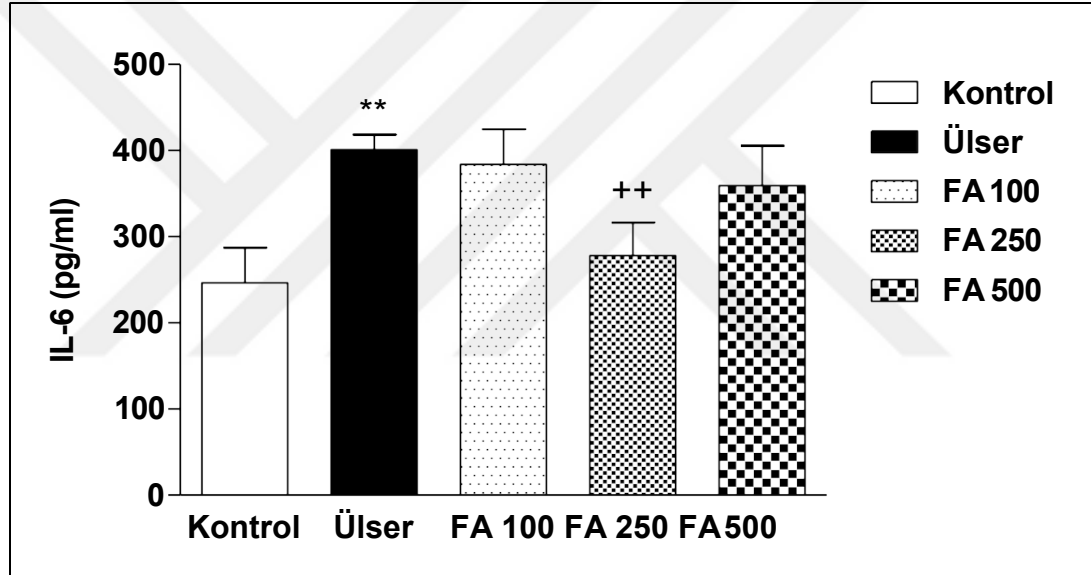


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
*** $p < 0,001$ kontrol grubuna kıyasla.

Şekil 12. Mide doku örneklerinde IL-1 β düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.8 Mide dokusunda IL-6 seviyesi

Mide ülseri grubundaki mide dokularında IL-6 düzeyleri ($400,9 \pm 17,71$ pg/ml), kontrol grubuna kıyasla ($246,4 \pm 40,93$ pg/ml); $p < 0,01$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Mide ülseri grubuna göre FA100 ve FA500 gruplarında IL-6 düzeylerinin (sırasıyla $384 \pm 40,81$, $359,2 \pm 46,55$) düştüğü saptandı. FA250 grubunda IL-6 düzeylerinin mide ülseri grubuna göre ($278,3 \pm 38,21$ pg/ml; $p < 0,01$) anlamlı olarak düştüğü belirlendi. Mide doku örneklerinde IL-6 düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 13'te gösterilmiştir.

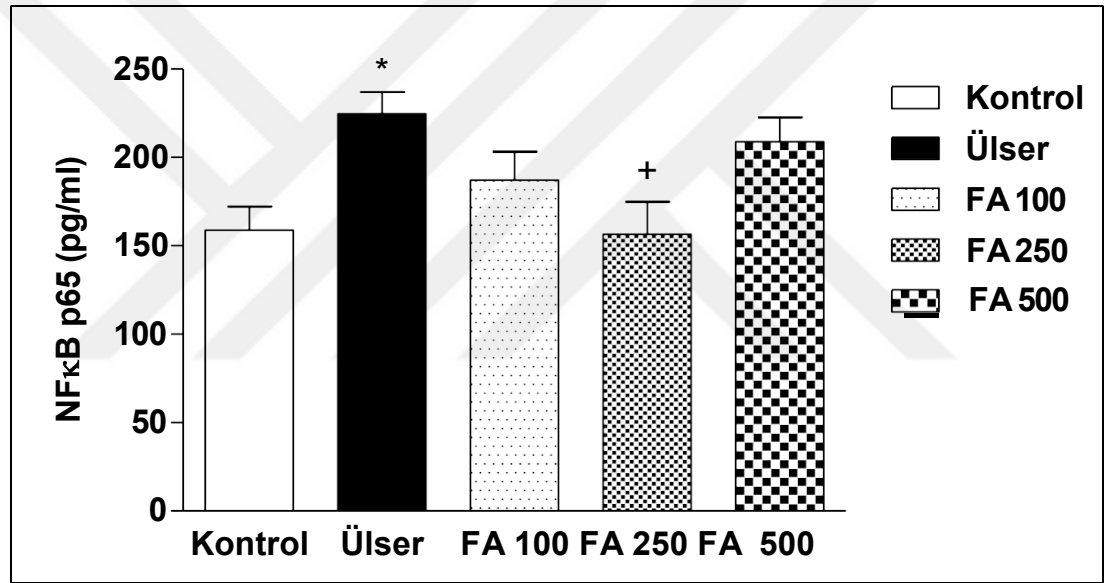


FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
** $p < 0,01$ kontrol grubuna kıyasla; ** $p < 0,01$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 13. Mide doku örneklerinde IL-6 düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.2.9 Mide dokusunda NF-κB seviyesi

Mide ülseri grubundaki mide dokularında NF-κB p65 düzeyleri ($224,7 \pm 12,34$ pg/ml), kontrol grubuna kıyasla ($159 \pm 13,31$ pg/ml); $p < 0,05$) anlamlı olarak yüksek bulundu. Mide ülseri grubuna göre FA100 ve FA500 gruplarında NF-κB düzeylerinin (sırasıyla $187,1 \pm 16,09$, $208,9 \pm 13,63$) düştüğü saptandı. FA250 grubunda NF-κB düzeylerinin mide ülseri grubuna göre ($156,5 \pm 18,40$ pg/ml; $p < 0,05$) anlamlı olarak düştüğü belirlendi. Mide doku örneklerinde NF-κB düzeyinin gruplara göre dağılımı Şekil 14’te gösterilmiştir.



FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
* $p < 0,05$ kontrol grubuna kıyasla; + $p < 0,05$ ülser grubuna kıyasla.

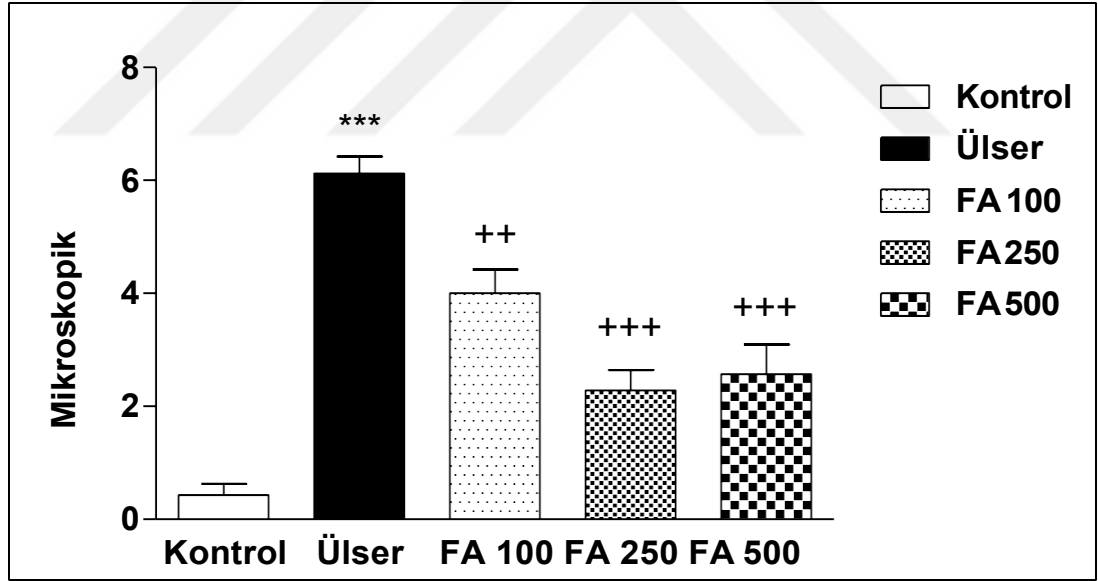
Şekil 14. Mide doku örneklerinde NF-κB düzeyinin gruplara göre dağılımı.

4.3 Mide Doku Hasarının Mikroskopik Düzeyde İncelenmesi

Mide dokuları yüzey epitelinde dökülme, mukozal hemoraji, glandüler hasar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu bakımından 0-3 (0, yok; 1, hafif; 2, orta; ve 3, şiddetli) arasında puan (maksimum 12 puan) olacak şekilde semikantitatif olarak değerlendirildi (121). Mide dokusu örneklerinde kontrol grubunda normal morfoloji

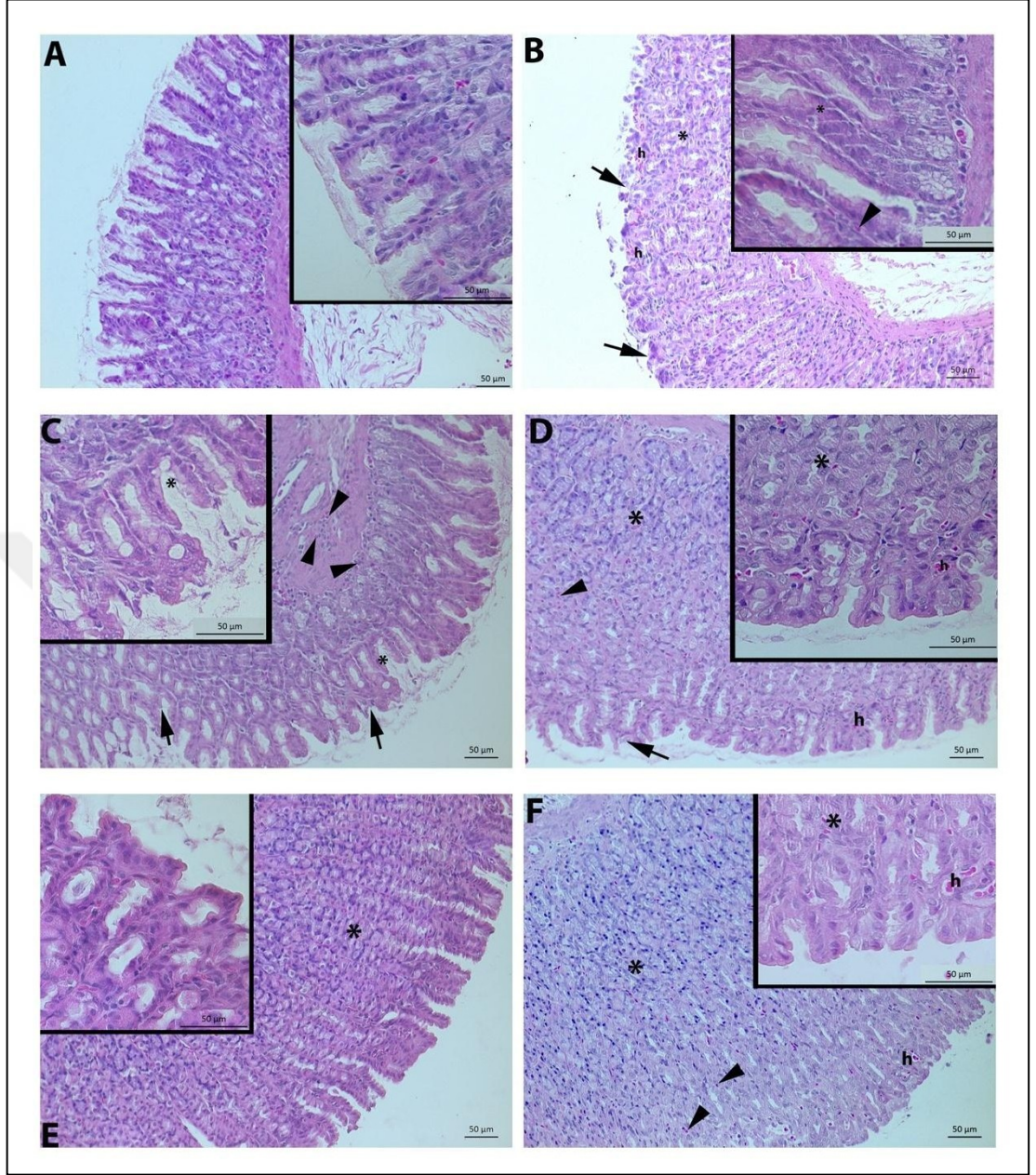
gözlenirken indometazin verilen mide ülser grubunda belirgin şekilde yüzey epitel hasarı, mukozal kanama ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren histopatolojik değişiklikler meydana geldi. FA100, FA250 VE FA500 gruplarında ise indometazin neden olabileceği hasar baskılandı ve hafif düzeyde yüzey epitelinde dökülme ve az sayıda nötrofil infiltrasyonu gözlemlendi.

Mide lezyonlarının mikroskopik skor değerlendirmesine göre mide ülseri grubunun ($6,125 \pm 0,295$) kontrol grubuna kıyasla ($0,429 \pm 0,202$ $p < 0,001$) belirgin şekilde yüksek skora sahip olduğu belirlendi. Mikroskopik skorun mide ülseri grubuna kıyasla FA100, FA250 ve FA500 gruplarında (sırasıyla $4 \pm 0,423$; $p < 0,01$, $2,286 \pm 0,395$; $p < 0,001$, $2,571 \pm 0,528$; $p < 0,001$) anlamlı olarak belirgin bir şekilde düşüş sağladığı saptandı. Mide doku örneklerinde mikroskopik skor değerlerinin gruplara göre dağılımı Şekil 15’de gösterilmiştir.



FA100, Ferulik Asit 100 mg/kg; FA250, Ferulik Asit 250 mg/kg; FA500, Ferulik Asit 500 mg/kg.
*** $p < 0,001$ kontrol grubuna kıyasla; ++ $p < 0,01$ ve +++ $p < 0,001$ ülser grubuna kıyasla.

Şekil 15. Mide doku örneklerinde mikroskopik skor değerlerinin gruplara göre dağılımı.

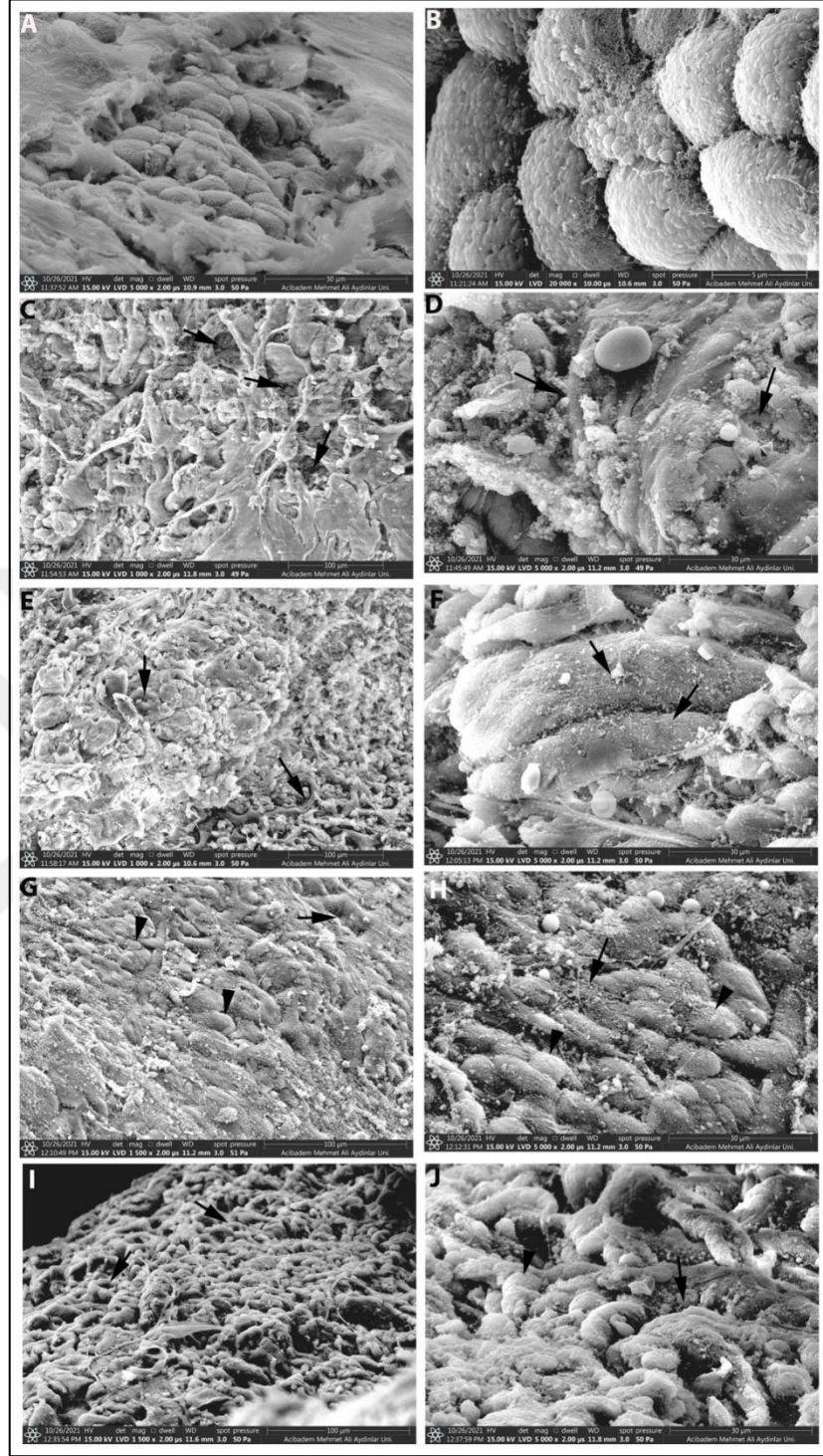


Kontrol grubunda (A), yüzey epiteli ve gastrik bez yapısı eşliğinde normal morfolojiyi yansıtan gastrik mukoza. Ülser grubunda (B ve C) yüzey epitelinde yoğun hasar (ok), bez yapısında bozukluk (*), hemoraji (h) ve mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok ucu). FA100 grubunda (D) çoğu alanda yüzey epitelinde hasar (ok), gastrik bezlerde dejenerasyon (*) ve mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok ucu). FA250 grubunda (E) düzenli yüzey mukozası ve hafif şiddette bez dejenerasyonu. FA500 grubunda (F) mukozada bez yapısında bozukluk (*), hemoraji (h) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok ucu).

Resim 2. Deney gruplarında mide dokusuna ait ışık mikroskobu mikrografları.

Mide dokusu örneklerinde kontrol grubunda (Resim 2A) yüzey epiteli ve gastrik bez yapısı eşliğinde normal morfolojiye sahip mukoza gözlenirken, indometazin

verilen mide ülser grubunda (Resim 2B ve Resim 2C) mide yüzey epitelinde yoğun hasar, gastrik bez morfolojisinde ileri derecede bozukluk, hemoraji ve mukozada belirgin inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren histopatolojik değişiklikler gözlemlendi. FA100 grubunda (Resim 2D) yüzey epitelinde hasar, gastrik bez morfolojisinde dejenerasyon ve mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlendi. FA250 grubunda (Resim 2E) normale yakın morfolojide mukoza ve gastrik bez morfolojisinde hafif dejenerasyon gözlemlendi. FA500 grubunda (Resim 2F) ise mukozada bozukluk, hemoraji ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşliğinde gözlemlendi. FA uygulamasının, özellikle 250 mg/kg FA dozunun indometazinin neden olduğu histopatolojik hasara karşı mide doku bütünlüğünün korunmasında rol oynadığı saptanmıştır. Işık mikroskobu bulguları histopatolojik skorlama verilerini destekler niteliktedir.



Kontrol grubunda (A ve B) normal topografiyi yansıtan yüzey epiteli. Ülser grubunda (C ve D) yüzey epitelinde hasar (ok) ve açığa çıkmış bazal lamina. FA100 (E ve F) grubunda yüzey epitelinde bölgesel hasar (ok). FA250 grubunda (G ve H) yüzey epitelinde sınırlı bölgelerde hasar (ok) görülmekle birlikte normal topografide epitel hücreleri (ok başı). FA500 grubunda (I VE J) yüzey epitelinde bozukluklar (ok) ve yer yer normal morfolojide yüzey epiteli (ok başı).

Resim 3. Deney gruplarında mide dokusuna ait taramalı elektron mikroskobu mikrografları

Ultra ince kesitler incelendiğinde kontrol grubu (Resim 3A ve Resim 3B), mide dokularında yüzey epiteli normal topografiyi yansıtırken, tek doz indometazin ile ülser oluşturulan ülser grubunda (Resim 3C ve Resim 3D) yüzey epitelinde hasar gözlemlendi. FA100 (Resim 3E ve Resim 3F) ve FA500 (Resim 3I ve Resim 3J) gruplarında indometazinin neden olduğu yüzey epitelindeki hasarın FA250 grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlenirken FA250 grubunda (Resim 3G ve Resim 3H) yer yer epitel hasarı gözlemlendi. FA100 ve FA 500 gruplarına nazaran FA250 grubunda normale yakın morfolojide yüzey epiteli ve bazal lamina bütünlüğü gözlemlendi.



5 TARTIŞMA

Çalışmada, sıçanlarda indometazin ile mide ülseri oluşturulmuş ve FA ile tedavi uygulanmıştır. FA'nın olası gastroprotektif etkileri ve mekanizmasının biyokimyasal, makroskopik, mikroskopik, histopatolojik yöntemlerle incelenmiştir. Çalışma sonucunda indometazin ile oluşturulan mide ülserinde her üç FA ile yapılan tedavinin antioksidan ve antiinflamatuvar etki gösterdiği ve en etkili dozun 250 mg/kg belirlenmiştir.

Mide ülseri dünya nüfusunun yaklaşık %10'unu etkileyen en yaygın gastrointestinal sistem hastalıklarından biridir (122). Agresif faktörler (HCl, pepsin, NSAİİ kullanımı, sigara, ROS, H. pylori enfeksiyonu, alkol, stres) ile koruyucu faktörler (prostoglandin sentezi, mukus bariyeri, HCO₃⁻ üretimi, mukozal kan akışı, antioksidan seviyelerinde artış) arasındaki dengesizlik etioloji ile ilişkilendirilir (123). Mide ülseri gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir ancak ağrı, ateş ve inflamasyonu tedavi etmedeki etkinlikleri nedeniyle dünya çapında yaygın olarak kullanılan NSAİİ'ler mide mukozasının bozulması, çoklu gastrointestinal hasarlara ve gastrik ülsere yol açması nedeniyle bu faktörler arasında merkezi bir role sahiptir (124). NSAİİ kullanımı mide ülseri vakalarının %25'inden sorumludur (125).

İndometazin, yaygın olarak kullanılan diğer NSAİİ'lere kıyasla daha fazla ülserojenik potansiyeli nedeniyle gastrik hasara neden olur ve deneysel mide ülserini indüklemek amacıyla kullanılan en yaygın NSAİİ'dir (125). İndometazin gastrointestinal sistemden kolayca emilir ve karaciğer tarafından metabolize edilir ve aktif metabolitlere dönüştürülür. Klinikte indometazin kullanımı, gastrointestinal ülserasyon ve kanamaya yol açar. İndometazin, COX enzimlerinin seçici olmayan bir şekilde inhibisyonu gastrik mukozal savunmada kilit rol oynayan prostaglandin sentezini azaltır. İndometazin ile indüklenen mide ülserinin patogeneğinde yer alan önemli mekanizmalar, PGE₂, gastrik mukozal kan akışı, HCO₃⁻ ve mukus gibi koruyucu faktörlerin salınımının inhibisyonu, oksidatif ve anti-oksidatif durumun dengesizliği, lipid peroksidasyonu, inflamatuvar biyobelirteçlerin üretiminde artış ve nötrofil aktivasyonu ile inflamatuvar hücre infiltrasyonudur (126).

Mide ülseri patogenezi birçok faktörü içermekle birlikte, yıllar boyunca bu hastalığın tedavisinin ana hedefi mide asidi salgılanması olarak kabul edilmektedir. Günümüzde mide ülserini tedavi etmek için H2RA blokerleri (simetidin, ranitidin, nizatidin, famotidin), PPI (omeprazol, Pantoprazol), misoprostol kullanılmaktadır (125, 127). Ancak mide ülseri tedavisinde mevcut çeşitli farmakolojik stratejiler kullanılarak tam iyileşme olmaması ve bu ilaçların sürekli kullanımından kaynaklanan, çoğu ilacın klinik kullanımını engelleyen hipersensitivite, aritmi, hipomagnezemi, jinekomasti ve mide kanseri gibi yan etkilerin olması mide koruyucu etkilere sahip sebze ve meyvelerden elde edilen güvenli, etkili ve toksik olmayan yeni bir tedavi belirlemeyi araştırma hedefi haline getirmiştir (5, 123).

FA, pirinç, buğday, yulaf, meyveler, fasulye, kahve tohumları, enginar, yer fıstığında bulunan bir sinnamik asidin fenolik bir türevidir (110). FA gastrik absorpsiyonu hızlıdır ve mide asidi tarafından değişikliğe uğramadan ince bağırsağa geçer. FA'nın yarı ömrü, doz ve uygulama yoluna bağlı olarak sıçanlarda yaklaşık 30 dakikadır ve bu nedenle düşük toksisiteye sahiptir (13, 109). FA, antiinflamatuvar, antioksidan, antitrombotik, antidiyabetik antialerjik, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nöroprotektif, antikanserojenik, antimikrobiyal, antiviral, vazodilatör etkilere sahiptir (112). FA, ROS temizlenmesi, demir ve bakır gibi metal iyonlarının şelatlanması ve lipid peroksidasyonunun önlenmesinde rol oynar. Serbest radikal süpürücü etkisinin yanında serbest radikal oluşumunu katalize eden enzimlerin inhibitör yeteneğine sahip bir antioksidandır (15). Doymamış karbon bağları FA'nın lipid tabakasına bağlanmasını sağlayarak lipid peroksidasyonuna karşı korur (115). Son yıllarda yapılan çalışmalar, ferulik asidin oksidatif serbest radikalleri temizleyerek, ROS oluşumunu engelleyerek antioksidan rolünü göstermiştir (108). Chowdhury ve arkadaşları (112) diyabetik sıçanlarda FA uygulamasının (50 mg/kg) serbest radikallerin üretimini önemli ölçüde azalttığını, hücre içi ROS seviyesinin artışını engellediğini ve SOD, MDA, CAT'ı içeren oksidatif stres seviyelerini düzenlediğini göstermiştir. Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda FA uygulaması pankreas dokusu ve miyokarda serbest radikal aracılı hasarın önlenmesinde görev alan SOD ve CAT seviyelerinin korunmasında yardımcı olduğu ortaya konmuştur (17). FA, birçok doku veya hücre tipinde hem doğrudan serbest radikal temizleme

aktivitesi hem de SOD ve CAT'nin yukarı regülasyonu yoluyla ROS kaynaklı hasarı önleyerek hücrel lipit, protein ve nükleik asidin serbest radikal kaynaklı hasarını önler ve korur (110). FA, proinflatuvar sitokinleri (TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi) azaltarak, antiinflatuvar sitokinlerin ve hücre sinyal yollarını modüle eden bazı antioksidan molekülleri artırarak çeşitli patofizyolojik durumlarda bir antiinflatuvar ajan olarak görev alır (17). FA'nın çeşitli organlar üzerindeki anti inflamatuvar etkileri gösterilmiştir. FA, formaldehit ile indüklenen hepatositik inflamasyon (128), TNF- α ile indüklenen aort iltihabı (129), mono-sodyum kristali ile indüklenen inflamasyon (130) ve trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile indüklenen ülseratif kolit (131) üzerinde iyileştirici etki göstermiştir. FA, proinflatuvar sitokin sinyal yolunun kilit bir aracısı ve oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlarda rol oynayan NF- κ B'nin ekspresyonunu azaltıcı etki gösterir (108). Diosbulbin B uygulanan farelerde FA uygulaması (80 mg/kg) kappa B inhibitörünün (I κ B) ekspresyonunu ve NF κ B'nin p65 alt biriminin nükleer translokasyonunu azalttığı gösterilmiştir (132). Nikotin uygulanan sıçanlarda akciğer ve karaciğerde NF- κ B ekspresyonundaki artışın FA tarafından azaltıldığı belirtilmiştir (133). TNBS ile indüklenen ülseratif kolitte FA uygulaması sitokin, iNOS, COX-2 ve apoptozdaki azalma ile iyileştirici etki göstermiştir (131).

İndometazinin ülserojenik etkisi, ROS oluşumu, lipid peroksidasyonu, antioksidan parametrelerin seviyelerinin azalması, lökositlerin infiltrasyonu, apoptozun uyarılması ve prostaglandinlerin inhibisyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklanır. COX aktivitesinin bloke edilmesi nedeniyle prostaglandin seviyesi ve mukus ve HCO₃⁻ sekresyonu, mukozal kan akışında azalma, nötrofil infiltrasyonu, mikrovasküler yapıların değişmesi ve asit sekresyonlarında artışa yol açar (134). Çeşitli çalışmalar ile indometazinin mukozal hasara ait ülser indeksinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (135-137). FA'nın indometazin ile indüklenen gastrik hasarda siyah renkli kanama bölgeleri incelenerek semikantitatif bir ölçek üzerinden ülser indeksi üzerindeki etkisi ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Bu bağlamda indometazin ile indüklenen gastrik hasarda sıçanların mide mukozasında ülserasyon ve koyu kırmızı-siyah renkte kanama alanları gözlenmiş ve ülser indeksinde artış belirlenmiştir. Ülser grubuna kıyasla anti ülser ajan olarak verilen üç

FA dozunun da gastrik mukozal hasarlanmayı azalttığı ve ülser indeksini düşürdüğü saptanırken gastrik ülser indeksini azaltmada en iyi mide koruyucu etkinin ise 250 mg/kg FA dozu olduğu belirlenmiştir. İndometazin uygulamasını takiben ülser indeksindeki bu önemli artış ROS seviyesinde artış ve prostaglandin sentezinin inhibisyonundan kaynaklanabilir. Prostaglandin düzeyinde azalma, mukozal ülserasyon etiolojisinde kritik rol oynayan gastroproteksiyonda bozulmaya ve gastrik sekresyonda artışa dayanır (138).

Nötrofiller, indometazin ile indüklenen mukozal lezyonların patogeneğinde kritik bir rol oynar. İndometazin, periferik kandaki polimorfonükleer lökositleri aktive eder ve bu hücrelerden ROS salınımını artırır. Böylece oksidatif hasara neden olur ve mukozal kan akışında azalma ile ülserasyona yol açar (139). Aktive nötrofiller gastrik mukozal hasara neden olan MPO gibi birçok prooksidatif ve proinflamatuvar enzim üretir (140). MPO, aşırı ROS üretimine neden olan fagositik hücrelerde bulunan bir enzim olup, H₂O₂'nin yüksek oranda reaktif HOCl üretimini katalize eden ardından inflamasyona ve apoptoz indüksiyonuna neden olan nötrofil infiltrasyonunun ana belirteçidir (141). Çeşitli çalışmalarda indometazin ile ilişkili mukozal hasarın MPO düzeyinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum, indometazin ile indüklenen gastrik hasarda nötrofil infiltrasyonunun rol oynadığını gösterir (142, 143). Yapılan çalışmalarda akut karaciğer yetmezliği (132, 144), nöropatik ağrı (145) ve nefrotoksisiteye (146) sahip hayvanlarda antiinflamatuvar özelliği olan FA tedavisinin serum ve doku MPO aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da mide dokusunda bulunan MPO enzim aktivitesi araştırılmıştır. Bu bağlamda sıçanların gastrik dokularında indometazin ile indüklenen gastrik hasarda nötrofil infiltrasyonunun bir belirteci olarak MPO aktivitesinde artış saptanmıştır. Bu sonuç, sıçanlarda indometazin subkutan uygulamasına yanıt olarak mukozaya önemli ölçüde nötrofil akışı olduğunu gösterir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir. Ülser grubuna kıyasla anti ülser ajan olarak FA tedavisinin MPO aktivitesi üzerinde inhibe edici etki sağlamıştır. FA'nın MPO'yu baskılayıcı etkisinin doza bağlı olmadığı bulunmuştur. Ülser grubunda artmış gastrik MPO aktivitesinin FA uygulaması ile önemli oranda azalması, FA'nın nötrofil toplanmasını inhibe etme yolu ile gerçekleştirdiğini göstermektedir.

Serbest radikal oluşumu ve temizleme kapasitesinin arasındaki dengesizlik, çeşitli patolojik durumlara yol açan oksidatif stresle sonuçlanır (147). Oksidatif stres, mide dokularında ROS seviyelerinin artış sonucu üretilir; bu ROS proteinler, DNA ve lipidler gibi zarlara ve hücrel biyomoleküllere zarar vererek mide dokusunda hasara neden olur (125). Lipid peroksidasyonunda oksidatif stres nedeniyle artış gerçekleşir. MDA, lipid peroksidasyonunun ürünlerinden biridir ve hücre ve doku hasarında oksidatif stres durumunun ölçülmesinde en yaygın kullanılan biyobelirteçtir (148). Lipid peroksidasyonunun ürünü olan MDA düzeyindeki artış, indometazin de dahil olmak üzere NSAİİ'lerin neden olduğu serbest radikal seviyelerinde bir artışa işaret eden gastrik mukozal hasarın önemli bir nedenidir (149). NSAİİ'ler oksidatif ve anti oksidatif mekanizmada dengesizlik oluşturur, lipid peroksidasyonunu artırarak oksidatif stres düzeyini artırır ve böylece mide hasarı oluşumuna neden olur. Çalışmalarla NSAİİ grubu ilaçlardan biri olan indometazinin mide dokusunda MDA düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir (150, 151). Streptozotosin ile indüklenen diyabet (152), yüksek yağ ile indüklenen hiperlipidemi (153), pankreas oksidatif hasarı (154) modellerinde FA tedavisinin koruyucu etki gösterdiği, serum ve doku MDA düzeylerinde azalma sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde indometazin ile indüklenen gastrik hasarda doku MDA düzeylerinde önemli bir artış belirlenmiş ve FA'nın özellikle 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarının MDA düzeylerini azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Bu sonuç FA'nın ROS'un neden olduğu oksidatif gastrik hasarın azalmasına katkıda bulunan düşük lipid oksidasyon seviyeleri ile sonuçlanan ROS süpürme yeteneğinden kaynaklanır.

ROS normal koşullar altında sürekli olarak üretilir ve savunma amaçlı üretilen ROS, GSH, CAT ve SOD gibi endojen antioksidan hücrel sistem tarafından uzaklaştırılır (155). ROS, hücrel antioksidan sistemini aştığında veya antioksidan savunma sistemi oksidanları nötralize etmek için yeterli olmadığı durumda oluşan oksidatif stres doku hasarına neden olur (156). Deneysel çalışmalar ile doku oksidasyon aktivasyonunun indometazin dahil NSAİİ'lerin neden olduğu en önemli yan etkilerden biri olduğu gösterilmiştir. Gastrik mukozal hasarın patogeneğinde oksidatif hasar ülserasyon, erozyon ve kanamaya neden olur (157). ROS kaynaklı mide dokusu hasarını azaltabilen veya önleyebilen SOD, GSH ve CAT dahil olmak üzere

enzimatik ve enzimatik olmayan savunmalar mevcuttur (9). GSH, mukozal bütünlüğün korunmasında önemli bir rol oynayan endojen bir antioksidan savunma mekanizmasıdır ve mide mukozasını serbest radikal kaynaklı doku hasarından korur (158). GSH eksikliği oksidatif stres ile ilişkilidir ve birçok hastalığın patogenezinde anahtar rol oynar (126). İndometazin uygulamasının mide dokusunda GSH düzeylerini azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (134, 159). Yapılan çalışmalarda nefrotoksisite (160), kardiyak toksisite (161), hepatotoksisite (162) modellerinde FA tedavisinin serum ve doku GSH düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada sıçanların gastrik dokularında indometazin ile indüklenen gastrik hasarda GSH seviyesinde azalma saptanmıştır. Bu sonuç, sıçanlarda indometazin uygulamasının antioksidan ve oksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak gelişen mide mukozasında serbest radikal kaynaklı doku hasarı oluştuğunu gösterir. İndometazin kaynaklı GSH seviyesindeki azalma daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir. Ülser grubuna kıyasla antioksidan özellik gösteren FA tedavisinin GSH seviyelerini artırmış olup, en etkin dozunun 250 mg/kg olduğu belirlenmiştir. Midede GSH tüketiminin engellenmesi, oksidatif stres ile ilişkili mide ülserine karşı önemli bir savunma mekanizması oluşturabilir (163).

Mide mukozası, normal koşullar altında koruyucu faktörler (müsin, prostaglandin ve antioksidanlar dahil) ve agresif faktörler (mide asidi ve pepsin gibi) arasındaki karmaşık, çok faktörlü etkileşimler yoluyla işlevini ve yapısal bütünlüğünü korur (164). Deneysel çalışmalar ile mide ülseri patogenezinde NSAİİ'lerin antioksidan enzimlerdeki azalma yoluyla ROS oluşumunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (99). Enzimatik savunma mekanizmalarına katkıda bulunan antioksidan enzimlerden biri olan SOD ROS'a karşı ilk savunma hattı olarak yüksek oranda reaktif O_2^- 'yi daha az reaktif H_2O_2 'ye dönüştürerek mide dokusunu hasara karşı korur (158). Daha önce yapılan çalışmalara göre, indometazin uygulamasından sonra mide mukozal dokusunda SOD ekspresyonunda bir düşüş meydana geldiği gösterilmiştir (8, 100, 165, 166). FA tedavisinin diyabetik nefropati (152), hepatotoksisite (167), renal iskem/reperfüzyon hasarı (168) modellerinde serum ve doku SOD düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada mide dokusunda ROS'a karşı ilk savunma hattı olarak SOD seviyesi incelenerek FA'nın SOD üzerine etkisi gösterilmiştir.

İndometazin ile indüklenen gastrik hasarda SOD seviyesinde azalma belirlenirken, ülser grubuna kıyasla antioksidan özellik FA tedavisinin SOD seviyelerini artırmış olup, en etkin dozunun 250 mg/kg olduğu saptanmıştır. İndometazin nedeniyle SOD seviyesindeki azalma daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile uyum göstermektedir. Mide dokularında SOD'u içeren antioksidan mekanizmaları aktive etmek indometazine karşı yapısal ve fonksiyonel mukozal bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur (164).

SOD enzimi tarafından O_2 'nin H_2O_2 'ye dönüştürülmesinin ardından CAT enzimi H_2O_2 'yi oksijen ve suya dönüştürerek detoksifiye eder (169) ve ROS'un neden olduğu hücre hasarını önler (170). Daha önce yapılan çalışmalara göre indometazin uygulamasından sonra mide mukozal dokusunda CAT enzim aktivitesinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (171, 172). Gentamisin kaynaklı nefrotoksisite (173) ve kardiyotoksisite (174) modellerinde FA tedavisinin serum ve doku CAT düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada gastrik dokuda ülser gelişiminde OH^- detoksifikasyonunda kritik rol oynayan CAT seviyesi incelenmiştir. İndometazin ile indüklenen gastrik hasarda CAT aktivitesinde azalma belirlenirken ülser grubuna kıyasla FA'nın tüm dozlarında CAT seviyelerini artırdığı saptanmıştır. Hücre içi enzimatik antioksidanların aktivitesini artırılması hücre zarı korunmasında stratejilerinden biridir (123).

TNF- α , esas olarak aktive makrofajlar tarafından salınan proinflamatuvar bir sitokindir (134). Aktive nötrofiller, çeşitli inflamatuvar faktörler ve ROS üretimi yoluyla gastrik hasara neden olur (140). TNF- α , mide ülserinde nötrofil infiltrasyonu, NF κ B aktivasyonu, apoptoz dahil olmak üzere birçok patofizyolojik role sahiptir (170). TNF- α , inflamasyonun akut fazı ve ülser derecesi ile yakından ilişkili olması nedeniyle gastrik ülser şiddetini değerlendirmek için belirteç olarak kabul edilir (124). TNF- α , indometazin ile indüklenen gastrik mukozal inflamasyon ve hasarın başlamasında, ilerlemesinde ve kalıcılığında gastrik mukozada nötrofil birikimine aracılık etmek amacıyla adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve aktivasyonunu tetiklemesi ve lökositlerin toplanmasına yol açması nedeniyle anahtar rol oynar. İndometazin mide epitel hücrelerinde çekirdeğe yer değiştiren ve proinflamatuvar

sitokinlerin ekspresyonunu destekleyen NF- κ B'nin aktivasyonunu indüklemesi nedeniyle TNF- α gibi bir dizi proinflamatuvar sitokinin üretimini tetikler. Nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin gastrik mukozaya sızmasına ve başta TNF- α olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna yol açar (125, 175). Normalde TNF- α üretimi PGE₂ tarafından inhibe edilir (176). Hem in vivo hem de in vitro olarak indometazinin PGE₂ sentezini inhibe ederek TNF- α konsantrasyonlarını artırdığı gösterilmiştir (134). Mukozal PGE₂ içeriğinde azalma ve ardından gastrik TNF- α düzeyinde bir artış, nötrofil infiltrasyonu ile gastrik mukozal hasar üretir (177). Ayrıca TNF- α , mide mukozasına kan akışını azaltması ve mide mukozasında gastrin ve vasküler EGF gen ekspresyonunu artırması nedeniyle ülser iyileşme sürecini engeller (163). Çeşitli çalışmalar ile indometazin uygulamasından sonra ülserogenezde agresif faktörlerden biri olan TNF- α seviyesinin arttığı bildirilmiştir (134, 178). TNBS ile indüklenen ülseratif kolit (131), akut karaciğer yetmezliği (179), obezite (180), diyabetik nöropati (181) hayvan modelleri çalışmalarında FA tedavisinin serum ve doku TNF- α düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada gastrik dokuda inflamasyonun akut fazı ile oldukça ilişkili olan aktive makrofajlar tarafından salınan proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α seviyesi incelenmiştir. İndometazin ile indüklenen gastrik hasarda TNF- α düzeyi artış göstermiştir. Bu sonuç, indometazinin gastrik mukozal TNF- α seviyesini önemli ölçüde arttırdığını gösteren önceki verilerle uyumludur. Ülser grubuna kıyasla özellikle 250 mg/kg FA ve 500 mg/kg FA dozlarının TNF- α düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır. TNF- α 'daki bu azalma, nötrofil infiltrasyonunu inhibe ederek gastrik ülserasyona karşı gastroprotektif etki sağlayabilir (182).

Ülser sürecinde nötrofiller ve mononükleer hücreler mide mukozasına sızarak IL-1 β gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve sentezini modüle eder. IL-1 β ve TNF- α inflamasyonun akut fazı ve mide ülserinin şiddeti ile yakından ilişkilidir (157). TNF- α ve IL-1 β sistemik inflamasyonda yer alır, sinerjistik olarak hareket eder ve akut faz reaksiyonunu uyarır (127). Çeşitli çalışmalar ile indometazin uygulaması ile IL-1 β seviyesinin arttığı bildirilmiştir (10, 183, 184). Non alkolik steatohepatit (185), TNBS ile indüklenen ülseratif kolit (131), streptozotosin ile indüklenen diyabet (186) modellerinde FA tedavisinin serum ve doku IL-1 β

seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada gastrik dokuda aktive edilmiş nötrofillerden salınan proinflamatuvar sitokin olan IL-1 β düzeyi araştırılmıştır. Ülser grubunda IL-1 β düzeyinin artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu sonuç, indometazin ile indüklenen gastrik ülser çalışmalarında IL-1 β düzeyini önemli ölçüde arttırdığını gösteren veriler ile uyumludur. Ülser grubuna kıyasla başta 250 mg/kg FA dozu olmak üzere IL-1 β düzeyinin düştüğü saptanmıştır. FA'nın indometazin kaynaklı mide hasarına karşı koruyucu etkisi antiinflamatuvar etkisine bağlanabilir.

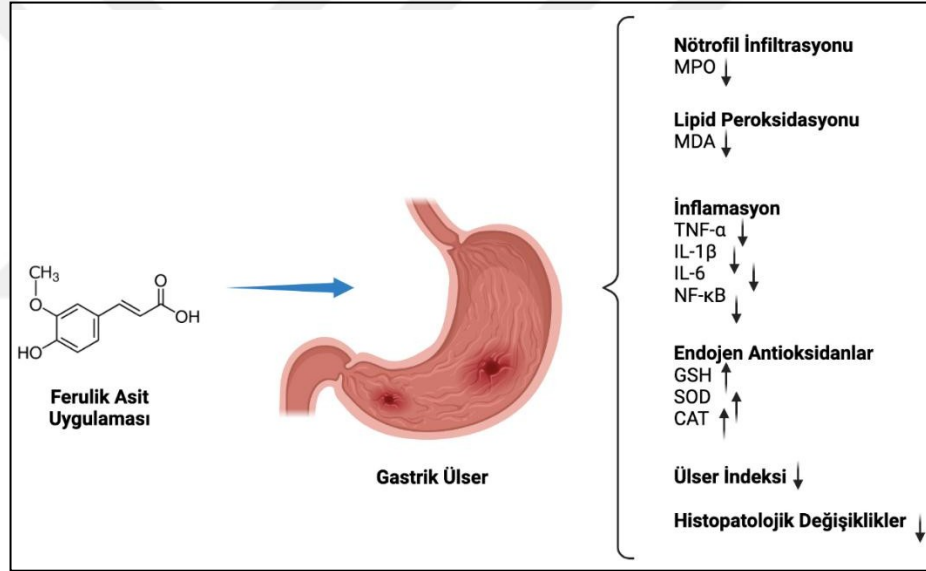
IL-6, inflamatuvar bölgede lenfositleri, makrofajları ve nötrofilleri uyaran ve gastrik ülser sırasında doku hasarından sorumlu oksidatif yolu tetikleyen başka bir önemli proinflamatuvar sitokindir (163, 170). İnflamasyonun ilerlemesini şiddetlendirmede önemli bir rol oynar (187). Çeşitli çalışmalar ile indometazin uygulaması ile IL-6 seviyesinin arttığı bildirilmiştir (9, 170). Yüksek yağ ile indüklenen obezite (188), tip 2 diyabet (189), formaldehit ile indüklenen hepatotoksiste (128) modellerinde FA tedavisinin serum ve doku IL-1 β seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada gastrik dokuda inflamasyonun progresyonunun şiddetlenmesinde önemli bir proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 seviyesi incelenmiştir. İndometazin ile indüklenen gastrik hasarda IL-6 düzeyi artarken, ülser grubuna kıyasla başta 250 mg/kg FA dozu olmak her üç FA dozunun gastrik inflamatuvar hücre infiltrasyonunu baskıladığı ve böylece doku IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağladığı saptanmıştır. Bu FA'nın antiinflamatuvar rolü olduğunu gösterir. Fazla miktardaki proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etmek ve inflamatuvar faktörlerin dengesini sağlamak, indometazinin neden olduğu gastrik mukozal hasar üzerinde terapötik hedeflerden biri olabilir (187).

Önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B, birçok proinflamatuvar parametrenin ekspresyonunu düzenlemesi sebebiyle immün ve inflamatuvar süreçte merkezi bir rol oynar (190). NF- κ B p65, p105, p50, p52 olmak üzere farklı izoformları kodlayan dört transkript varyantı tanımlanmıştır (191). Bu çalışmada inflamasyona yüksek katkıda bulunması nedeniyle NF- κ B p65 varyantı araştırılmıştır. Dinlenme durumunda NF- κ B sitozolde NF- κ B inhibitörü (I κ B) proteinine bağlı inaktif bir dimer olarak tutulur. I κ B kinaz (IKK) bu inhibitör protein I κ B'yi fosforile eder ve TNF- α

veya IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler, oksidan stres ve modifiye proteinler gibi aktivatörler tarafından aktive edildiğinde ubiquitination ve degradasyon sürecini tamamlayan aktive edilmiş NF- κ B çekirdeğe yer değiştirir. Böylece hedef genlerdeki spesifik bir diziyeye bağlanarak gen transkripsiyonu ve protein ekspresyonunu başlatır. İndometazin NF- κ B'yi aktive eder ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 dahil olmak üzere birçok inflamatuvar gen ekspresyonunu indükler (192). Önceki çalışmalar ile NF- κ B sinyal yolunun gastrik ülserin patogenezi ve progresyonu ile ilişkili olduğu (193) ve inhibisyonunun gastrik ülser gelişiminde koruyucu fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (194, 195). SOD, CAT ve GSH seviyelerinin artışı ve MDA seviyelerinin azalması, NF- κ B yolunun inhibisyonu ile ilişkilidir (190). Metotreksat nefrotoksisitesi (196), lipopolisakkarit ile indüklenen akut böbrek hasarı (197), diyabetik nefropati (152) modellerinde FA tedavisinin doku NF- κ B seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada indometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde TNF- α , IL-1 β dahil olmak üzere birçok inflamatuvar gen ekspresyonunu indüklenmesinde rol oynayan NF- κ B p65 düzeyi ilk kez araştırılmıştır. Ülser grubunda NF- κ B düzeyinin artış gösterdiği saptanırken, ülser grubuna kıyasla başta 250 mg/kg FA dozu olmak üzere NF- κ B düzeyinin düştüğü belirlenmiştir. NF- κ B, oksidatif strese bağlı mide hasarına karşı mideyi korumada çok önemli bir rol oynayabilir (192).

Makroskopik olarak ülser indeksi açısından skorlanan mide dokuları ayrıca H&E ile boyama yapılarak yüzey epitelinde dökülme, mukozal hemoraji, glandüler hasar ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu bakımından semikantitatif olarak histopatolojik skorlamaya da tabi tutulmuştur (121). Bu bağlamda kontrol grubunun normal morfolojiye sahip olduğu gözlenirken, indometazin ile indüklenen mide ülser grubunda ise mikroskopik skor değerlendirmesine göre belirgin şekilde yüksek skora sahip olduğu ve mide yüzey epitelinde yoğun hasar, gastrik bez morfolojisinde ileri derecede bozukluk, yer yer hemoraji ve mukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar indometazin ile oluşturdukları gastrik ülser çalışmalarındaki histopatolojik bulgular ile benzerlik göstermektedir (176, 198, 199). Mide ülseri grubuna kıyasla anti ülser ajan olarak verilen üç FA dozunun, özellikle 250 mg/kg, mikroskopik skorlamada anlamlı olarak ciddi bir şekilde düşüş sağladığı ve yüzey epitelinde hasar,

mukozal hemoraji, gastrik bez morfolojisinde bozukluk ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren indometazin neden olduğu histopatolojik hasarlara karşı gastroprotektif rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca taramalı elektron mikroskopisi verileri kontrol grubu mide dokularının normal topografiyi yansıttığı, ülser grubunda ise yüzey epitelinde hasar ve bazal lamina yapısında bozulma olduğunu göstermiştir. İndometazin neden olduğu hasara karşı mikroskopik skorlamada belirgin bir şekilde düşüş sağlayan 250 mg/kg FA dozunun taramalı elektron mikroskopisinde epitel hücrelerinin normal topografi yansıttığı bulunmuştur. Histopatolojik skorlama, ışık mikroskobu verileri ve taramalı elektron mikroskopisi verileri birbirini desteklemiş ve uyumlu bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen tüm veriler Resim 4’de özetlenmiştir.



Resim 4. Ferulik asitin indometazin ile indüklenen gastrik ülserle karşı sonuçları

6 SONUÇ

Bu çalışma indometazin ile indüklenen mide mukozal hasarına karşı FA'nın gastrik mukozayı koruduğunu gösteren ilk çalışmadır. FA'nın gastrik hasara karşı koruyucu etkisi indometazin ile indüklenen oksidatif stres ve inflamasyon düzeylerini azaltıcı etkisi ile ilişkilidir. FA, indometazin kaynaklı mide ülserine karşı gastroprotektif etkilerini nötrofil infiltrasyonunu inhibe ederek oksidatif stresi azaltma, indometazinden kaynaklanan ROS'un neden olduğu lipid peroksidasyonunu baskılama, mide mukozasını serbest radikal kaynaklı doku hasarından koruyan, doku düzeyinde hasarı azaltan, mukozanın yapısal bütünlüğünün sağlanmasında rol oynayan antioksidan savunma mekanizmasını destekleme ve birçok proinflamatuvar parametrenin ekspresyonunu düzenleyen NF- κ B transkripsiyon faktörünün inhibe etmesi ile proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu engelleme yoluyla gerçekleştirir. Bu çalışmada FA ile yapılan tedavinin özellikle 250 mg/kg FA dozunun antioksidan özellik göstererek oksidatif stresi, çeşitli sitokin düzeylerini düşürerek inflamasyonu inhibe ettiği saptanmış ve mide ülserinde iyileştirici etki gösterdiği belirlenmiştir. FA, indometazin kaynaklı gastrik ülser tedavisi için potansiyel bir aday olabilir.

7 KAYNAKLAR

1. El-Din MIG, Youssef FS, Said RS, Ashour ML, Eldahshan OA, Singab ANB. Chemical constituents and gastro-protective potential of *Pachira glabra* leaves against ethanol-induced gastric ulcer in experimental rat model. *Inflammopharmacology*. 2021;29(1):317-32.
2. He H, Li X, Yu H, Zhu S, He Y, Komatsu K, et al. Gastroprotective effect of araloside A on ethanol-and aspirin-induced gastric ulcer in mice: involvement of H⁺/K⁺-ATPase and mitochondrial-mediated signaling pathway. *Journal of natural medicines*. 2019;73(2):339-52.
3. Paradee N, Koonyosying P, Kusirisin W, Janthip R, Kanjanapothi D, Pattanapanyasat K, et al. Analgesic, anti-inflammatory and anti-ulcer properties of Thai *Perilla frutescens* fruit oil in animals. *Bioscience reports*. 2021;41(1):BSR20203166.
4. Li Q, Hu X, Xuan Y, Ying J, Fei Y, Rong J, et al. Kaempferol protects ethanol-induced gastric ulcers in mice via pro-inflammatory cytokines and NO. *Acta biochimica et biophysica Sinica*. 2018;50(3):246-53.
5. AbdelAziz EY, Tadros MG, Menze ET. The effect of metformin on indomethacin-induced gastric ulcer: Involvement of nitric oxide/Rho kinase pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2021;892:173812.
6. Almasaudi SB, El-Shitany NA, Abbas AT, Abdel-dayem UA, Ali SS, Al Jaouni SK, et al. Antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer potential of manuka honey against gastric ulcer in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016.
7. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(5):821-47.
8. Abdel-Tawab MS, Tork OM, Mostafa-Hedeab G, Hassan ME, Elberry DA. Protective Effects of Quercetin and Melatonin on Indomethacin Induced Gastric Ulcers in Rats. *Reports of biochemistry & molecular biology*. 2020;9(3):278.
9. AlKreathy HM, Alghamdi MK, Esmat A. Tetramethylpyrazine ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Impact on oxidative, inflammatory, and angiogenic machineries. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(8):916-26.
10. Eraslan E, Tanyeli A, Güler MC, Kurt N, Yetim Z. Agomelatine prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacological Reports*. 2020;72(4):984-91.
11. Kwon D-A, Kim YS, Baek SH, Kim S-K, Kim HK, Jo S-K, et al. Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin-and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models. *Pharmaceutical biology*. 2019;57(1):543-9.
12. Sistani Karampour N, Arzi A, Rezaie A, Pashmforoosh M, Kordi F. Gastroprotective effect of zingerone on ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Medicina*. 2019;55(3):64.
13. Kumar N, Pruthi V. Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Reports*. 2014;4:86-93.

14. Chen Y, Xue F, Han C, Yang H, Han L, Li K, et al. Ferulic acid ameliorated placental inflammation and apoptosis in rat with preeclampsia. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019;41(6):524-30.
15. Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, Rotsztein H. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application. *Skin pharmacology and physiology*. 2018;31(6):332-6.
16. Chowdhury S, Ghosh S, Das AK, Sil PC. Ferulic acid protects hyperglycemia-induced kidney damage by regulating oxidative insult, inflammation and autophagy. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:27.
17. Ghosh S, Basak P, Dutta S, Chowdhury S, Sil PC. New insights into the ameliorative effects of ferulic acid in pathophysiological conditions. *Food and Chemical Toxicology*. 2017;103:41-55.
18. Marieb E, Keller S. *Essentials of Human Anatomy & Physiology, Global Edition*. Always Learning; 2017.
19. Drake R, Vogl AW, Mitchell AW, Tibbitts R, Richardson P. *Gray's Atlas of Anatomy E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
20. Sherwood L. *Introduction to human physiology: Brooks/Cole*; 2013.
21. John E. Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier. 2015;20:220-4.
22. Barrett KE. *Ganong's Review of Medical Physiology*.
23. Widmaier E. *Vander's Human Physiology*.
24. Raff H, Strang KT, Vander AJ. *Vander's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*: McGraw-Hill; 2014.
25. Saladin KS, Porth C. *Anatomy & physiology: the unity of form and function*: McGraw-Hill New York, NY, USA.; 2010.
26. Al M. *Junqueira's basic histology: text and atlas*. McGraw-Hill Education/Medical; 2013.
27. Monnet E. *Anatomy and Physiology of the Stomach. Gastrointestinal Surgical Techniques in Small Animals*. 2020:129-34.
28. Kierszenbaum AL, Tres L. *Histology and cell biology: an introduction to pathology E-book*: Elsevier Health Sciences; 2015.
29. Barrett KE. *Ganong's review of medical physiology*. 2019.
30. Wilson RL, Stevenson CE. *Anatomy and physiology of the stomach. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*: Elsevier; 2019. p. 634-46.
31. Chai J. *Peptic ulcer disease: BoD—Books on Demand*; 2011.
32. Lowe JS, Anderson PG, Anderson S. *Stevens & Lowe's Human Histology-E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2018.
33. Tkacs N, Herrmann L, Johnson R. *Advanced Physiology and Pathophysiology: Essentials for Clinical Practice*: Springer Publishing Company; 2020.
34. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017;390(10094):613-24.
35. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management*: Elsevier health sciences; 2020.

36. Yeo S-H, Yang C-H. Peptic ulcer disease associated with *Helicobacter pylori* infection. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2016;67(6):289-99.
37. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World Journal of Emergency Surgery*. 2020;15(1):1-24.
38. Deding U, Ejlskov L, Grabas MPK, Nielsen BJ, Torp-Pedersen C, Bøggild H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):1-12.
39. García-Rayado G, Navarro M, Lanás A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs. *Expert review of clinical pharmacology*. 2018;11(10):1031-43.
40. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;10(6):723-33.
41. Ahmed M. Peptic ulcer disease. *Digestive System-Recent Advances: IntechOpen*; 2019.
42. Reshetnyak VI, Burmistrov AI, Maev IV. *Helicobacter pylori*: Commensal, symbiont or pathogen? *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(7):545.
43. Li J, Perez-Perez GI. *Helicobacter pylori* the latent human pathogen or an ancestral commensal organism. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:609.
44. Uyanikoğlu A, Danalioğlu A, Akyüz F, Ermiş F, Güllüoğlu M, Kapran Y, et al. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2012;23(2):99-103.
45. Li L, Chan R, Lu L, Shen J, Zhang L, Wu W, et al. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: the causal relationship and underlying molecular mechanisms. *International journal of molecular medicine*. 2014;34(2):372-80.
46. Lim YJ. Genetic Susceptibility of Gastrointestinal Disease in Ethnic and Regional Diversity. *Gut and liver*. 2014;8(6):575.
47. Mayerle J, den Hoed CM, Schurmann C, Stolk L, Homuth G, Peters MJ, et al. Identification of genetic loci associated with *Helicobacter pylori* serologic status. *Jama*. 2013;309(18):1912-20.
48. Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: Beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *Journal of Psychosomatic Research*. 2006.
49. Rumiko Suzuki I SS, Yoshio Yamaoka. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*. 2012.
50. Ahmed M. Management of Digestive Disorders- Peptic Ulcer Disease 2019.
51. Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infection, Genetics and Evolution*. 2012;12(2):203-13.
52. Chung WC, Jeon EJ, Kim DB, Sung HJ, Kim Y-J, Lim ES, et al. Clinical characteristics of *Helicobacter pylori*-negative drug-negative peptic ulcer bleeding. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(28):8636.
53. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *The lancet*. 2009;374(9699):1449-61.

54. Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents. *Ulcers*. 2013;2013.
55. Baiubon P, Kunanusorn P, Khonsung P, Chiranthanut N, Panthong A, Rujjanawate C. Gastroprotective activity of the rhizome ethanol extract of *Zingiber simaoense* YY Qian in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2016;194:571-6.
56. Pineda-Peña EA, Martínez-Pérez Y, Galicia-Moreno M, Navarrete A, Segovia J, Muriel P, et al. Participation of the anti-inflammatory and antioxidative activity of docosahexaenoic acid on indomethacin-induced gastric injury model. *European journal of pharmacology*. 2018;818:585-92.
57. Simões S, Lopes R, Campos MCD, Marruz MJ, da Cruz MEM, Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal models and experimental medicine*. 2019;2(2):121-6.
58. Viana AFS, Lopes MTP, Oliveira FTB, Nunes PIG, Santos VG, Braga AD, et al. (-)-Myrtenol accelerates healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats and in human gastric adenocarcinoma cells. *European journal of pharmacology*. 2019;854:139-48.
59. Bi W-P, Man H-B, Man M-Q. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(45):17020.
60. Périco LL, Rodrigues VP, Ohara R, Bueno G, Nunes VVA, Dos Santos RC, et al. Sex-specific effects of *Eugenia punicifolia* extract on gastric ulcer healing in rats. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(38):4369.
61. Xue Z, Shi G, Fang Y, Liu X, Zhou X, Feng S, et al. Protective effect of polysaccharides from *Radix Hedysari* on gastric ulcers induced by acetic acid in rats. *Food & function*. 2019;10(7):3965-76.
62. Aziz RS, Siddiqua A, Shahzad M, Shabbir A, Naseem N. Oxyresveratrol ameliorates ethanol-induced gastric ulcer via downregulation of IL-6, TNF- α , NF- κ B, and COX-2 levels, and upregulation of TFF-2 levels. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;110:554-60.
63. Shumin Qin JY, Shaogang Huang, Jingyu Lin, Zhigang Fang, Yunsong Zhou, Keer Huang. Astragaloside IV Protects Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury by Preventing Mitochondrial Oxidative Stress and the Activation of Mitochondrial Pathway Apoptosis in Rats. *Front Pharmacol*. 2019.
64. Monteiro CES, Sousa JAO, Lima LM, Barreiro EJ, da Silva-Leite KES, de Carvalho CMM, et al. LASSBio-596 protects gastric mucosa against the development of ethanol-induced gastric lesions in mice. *European journal of pharmacology*. 2019;863:172662.
65. Zhao D-Q, Xue H, Sun H-J. Nervous mechanisms of restraint water-immersion stress-induced gastric mucosal lesion. *World journal of gastroenterology*. 2020;26(20):2533.
66. Guo S, Gao Q, Jiao Q, Hao W, Gao X, Cao J-M. Gastric mucosal damage in water immersion stress: mechanism and prevention with GHRP-6. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2012;18(24):3145.

67. Lu S, Wu D, Sun G, Geng F, Shen Y, Tan J, et al. Gastroprotective effects of Kangfuxin against water-immersion and restraint stress-induced gastric ulcer in rats: roles of antioxidation, anti-inflammation, and pro-survival. *Pharmaceutical biology*. 2019;57(1):770-7.
68. Michael Buenor Adinortey CA, Isaac Galyuon, and Alexander Nyarko. In vivo models used for evaluation of potential antigastroduodenal ulcer agents. *Ulcers*. 2013.
69. Azlina MFN, Qodriyah MS, Chua KH, Kamisah Y. Comparison between tocotrienol and omeprazole on gastric growth factors in stress-exposed rats. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(32):5887.
70. Araruna ME, Silva P, Almeida M, Rêgo R, Dantas R, Albuquerque H, et al. Tablet of Spondias mombin L. Developed from Nebulized Extract Prevents Gastric Ulcers in Mice via Cytoprotective and Antisecretory Effects. *Molecules*. 2021;26(6):1581.
71. Kim Y-S, Park HJ, Kim H, Song J, Lee D. Gastroprotective effects of paeonia extract mixture HT074 against experimental gastric ulcers in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019;2019.
72. Zaghlool S, Shehata B, Abo-Seif A, El-Latif H. Comparison between the protective effects of famotidine, ginger and marshmallow on pyloric ligation-induced peptic ulcer in rats. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2015;7(4):1.
73. Saxena B, Krishnamurthy S, Singh S. Gastroprotective potential of risperidone, an atypical antipsychotic, against stress and pyloric ligation induced gastric lesions. *Chemico-biological interactions*. 2011;190(2-3):155-64.
74. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, Palatty PL, Fayad R, Baliga MS. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food & function*. 2013;4(6):845-55.
75. Şener G, Bç Y. İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Derg*. 2009;22(3):5-14.
76. Ohara R, Périco LL, Rodrigues VP, Bueno G, Zanatta AC, Dos Santos LC, et al. Terminalia catappa L. infusion accelerates the healing process of gastric ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2020;256:112793.
77. Odukanmi OA, Salami AT, Ashaolu OP, Adegoke AG, Olaleye SB. Kolaviron attenuates ischemia/reperfusion injury in the stomach of rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(1):30-7.
78. Omayone TP, Salami AT, Olopade JO, Olaleye SB. Attenuation of ischemia-reperfusion-induced gastric ulcer by low-dose vanadium in male Wistar rats. *Life Sciences*. 2020;259:118272.
79. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*. 2012;11(1):52-64.
80. Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Current opinion in gastroenterology*. 2018;34(3):175-82.

81. Gunter B, Butler K, Wallace R, Smith S, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017;42(1):27-38.
82. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020:114147.
83. Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2014;41(4):803-21.
84. Aronson JK. *Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*: Elsevier; 2015.
85. Conaghan PG. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*. 2012;32(6):1491-502.
86. Côté S, Carmichael P-H, Verreault R, Lindsay J, Lefebvre J, Laurin D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2012;8(3):219-26.
87. Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Jung S, Yamauchi M, Liao X, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *Jama*. 2013;309(24):2563-71.
88. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanas A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert review of clinical pharmacology*. 2011;4(5):605-21.
89. Schjerning A-M, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(9):574-84.
90. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Dolores Pilloni M, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Current drug metabolism*. 2012;13(4):474-90.
91. Lee I, Cryer B. Epidemiology and role of nonsteroidal antiinflammatory drugs in causing gastrointestinal bleeding. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2011;21(4):597-612.
92. Musumba C, Pritchard D, Pirmohamed M. cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(6):517-31.
93. Kangwan N, Park JM, Hahm KB. Development of GI-safe NSAID; progression from the bark of willow tree to modern pharmacology. *Current opinion in pharmacology*. 2014;19:17-23.
94. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13(5):906-12. e2.
95. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. *Drug safety*. 2012;35(12):1127-46.

96. Lucas S. The pharmacology of indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2016;56(2):436-46.
97. Boyacioglu M, Kum C, Sekkin S, Yalinkilinc HS, Avci H, Epikmen ET, et al. The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Clinical nutrition*. 2016;35(2):428-35.
98. Qi-Juan L, Zhan-Guo W, Yu X, Qiao L, Hui-Ling H, Yong-Xiang G. Mechanistic evaluation of gastro-protective effects of KangFuXinYe on indomethacin-induced gastric damage in rats. *Chinese journal of natural medicines*. 2020;18(1):47-56.
99. Pineda-Peña EA, Orona-Ortiz A, Velázquez-Moyado JA, Tavares-Carvalho JC, Chávez-Piña AE, Balderas-López JL, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and gastro-protective mechanism of 3 α -hydroxymasticadienoic acid and diligustilide combination on indomethacin gastric damage. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2020;393(8):1501-13.
100. Tamaddonfard E, Erfanparast A, Farshid AA, Imani M, Mirzakhani N, Salighedar R, et al. Safranal, a constituent of saffron, exerts gastro-protective effects against indomethacin-induced gastric ulcer. *Life sciences*. 2019;224:88-94.
101. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological reviews*. 2014;94(2):329-54.
102. Contreras-Zentella ML. *Gastric Mucosal Injury and Oxidative Stress*. 2017.
103. Contreras-Zentella ML, Olguín-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Hernández-Muñoz R. *Gastric Mucosal Injury and Oxidative Stress*. *Gastrointestinal Tissue: Elsevier*; 2017. p. 65-79.
104. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*. 2010;33(4):224-34.
105. Wu X, Huang Q, Xu N, Cai J, Luo D, Zhang Q, et al. 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;2018.
106. Kang J-W, Yun N, Han H-J, Kim J-Y, Kim J-Y, Lee S-M. Protective effect of flos *Ionicerae* against experimental gastric ulcers in rats: mechanisms of antioxidant and anti-inflammatory action. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
107. Alam M. Anti-hypertensive effect of cereal antioxidant ferulic acid and its mechanism of action. *Frontiers in nutrition*. 2019;6:121.
108. Li D, Rui Y-x, Guo S-d, Luan F, Liu R, Zeng N. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. *Life Sciences*. 2021;284:119921.
109. Gupta A, Singh AK, Loka M, Pandey AK, Bishayee A. Ferulic acid-mediated modulation of apoptotic signaling pathways in cancer. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2021;125:215-57.
110. Mancuso C, Santangelo R. Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology*. 2014;65:185-95.

111. Zhao Z, Moghadasian MH. Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*. 2008;109(4):691-702.
112. Chaudhary A, Jaswal VS, Choudhary S, Sharma A, Beniwal V, Tuli HS, et al. Ferulic acid: a promising therapeutic phytochemical and recent patents advances. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2019;13(2):115-23.
113. Wang E-J, Wu M-Y, Lu J-H. Ferulic Acid in Animal Models of Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Cells*. 2021;10(10):2653.
114. Yagi K, Ohishi N. Action of ferulic acid and its derivatives as antioxidants. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 1979;25(2):127-30.
115. Srinivasan M, Sudheer AR, Menon VP. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2007;40(2):92-100.
116. Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, Ozdemir-Kumral ZN, Yuksel M, Sirvanci S, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms. *Journal of surgical research*. 2015;193(1):111-8.
117. De Barros MP, Lemos M, Maistro EL, Leite MF, Sousa JPB, Bastos JK, et al. Evaluation of antiulcer activity of the main phenolic acids found in Brazilian Green Propolis. *Journal of ethnopharmacology*. 2008;120(3):372-7.
118. Matah Marte VM, Ateufack G, Mbiantcha M, Atsamo AD, Adjouzem CF, Djuichou Nguemngang SF, et al. Methanolic Extract of *Distemonanthus benthamianus* (Caesalpiniaceae) Stem Bark Suppresses Ethanol/Indomethacin-Induced Chronic Gastric Injury in Rats. *Gastroenterology Research and Practice*. 2020;2020.
119. Pazar A, Kolgazi M, Memisoglu A, Bahadir E, Sirvanci S, Yaman A, et al. The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage. *Journal of pineal research*. 2016;60(1):74-83.
120. Kolgazi M, Uslu U, Yuksel M, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Alican I. The role of cholinergic anti-inflammatory pathway in acetic acid-induced colonic inflammation in the rat. *Chemico-biological interactions*. 2013;205(1):72-80.
121. Cevik H, Erkanli G, Ercan F, Işman CA, Yeğen BC. Exposure to continuous darkness ameliorates gastric and colonic inflammation in the rat: both receptor and non-receptor-mediated processes. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(2):294-303.
122. Sharmila S, Devi P, Divyapriya S. Gastroprotective effect of aqueous extract of *Aegle marmelos* unripe fruit in albino rats. *Int J Med Pharma Sci*. 2013;3(1):21-6.
123. Athaydes BR, Alves GM, de Assis ALEM, Gomes JVD, Rodrigues RP, Campagnaro BP, et al. Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Food Research International*. 2019;119:751-60.
124. Sallam A-AM, Darwish SF, El-Dakrouy WA, Radwan E. Olmesartan niosomes ameliorates the Indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Insights on MAPK and Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Pharmaceutical Research*. 2021:1-18.

125. El-Ashmawy NE, Khedr EG, El-Bahrawy HA, Selim HM. Nebivolol prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of immunotoxicology*. 2016;13(4):580-9.
126. Aleid IS, Alfheaid HA, Aljutaily T, Alhomaïd RM, Alharbi HF, Althwab SA, et al. Gastroprotective Effects of *Spirulina platensis*, Golden Kiwifruit Flesh, and Golden Kiwifruit Peel Extracts Individually or in Combination against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats. *Nutrients*. 2021;13(10):3499.
127. Salem NA, Wahba MA, Eisa WH, El-Shamarka M, Khalil W. Silver oxide nanoparticles alleviate indomethacin-induced gastric injury: a novel antiulcer agent. *Inflammopharmacology*. 2018;26(4):1025-35.
128. Gerin F, Erman H, Erboga M, Sener U, Yilmaz A, Seyhan H, et al. The effects of ferulic acid against oxidative stress and inflammation in formaldehyde-induced hepatotoxicity. *Inflammation*. 2016;39(4):1377-86.
129. Gerin F. The Effects of Ferulic Acid Against Oxidative Stress and Inflammation in Formaldehyde-Induced Hepatotoxicity. 2016.
130. Doss HM, Dey C, Sudandiradoss C, Rasool MK. Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats. *Life sciences*. 2016;148:201-10.
131. Sadar SS, Vyawahare NS, Bodhankar SL. Ferulic acid ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis through modulation of cytokines, oxidative stress, iNOs, COX-2, and apoptosis in laboratory rats. *EXCLI journal*. 2016;15:482.
132. Niu C, Sheng Y, Zhu E, Ji L, Wang Z. Ferulic acid prevents liver injury induced by Diosbulbin B and its mechanism. *Bioscience trends*. 2016.
133. Sudheer AR, Muthukumaran S, Devipriya N, Devaraj H, Menon VP. Influence of ferulic acid on nicotine-induced lipid peroxidation, DNA damage and inflammation in experimental rats as compared to N-acetylcysteine. *Toxicology*. 2008;243(3):317-29.
134. Abbas AM, Sakr HF. Effect of selenium and grape seed extract on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 2013;69(3):527-37.
135. Alkushi AGR, Elsayy NAM. Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia morphologica*. 2017;76(2):252-61.
136. Inas Z, Hala A, Gehan HH. Gastroprotective effect of *Cordia myxa* L. fruit extract against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *Life Sci J*. 2011;8(3):433-45.
137. Kim J-H, Kim B-W, Kwon H-J, Nam S-W. Curative effect of selenium against indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2011;21(4):400-4.
138. Goma AM, Abd El-Mottaleb NA, Aamer HA. Antioxidant and anti-inflammatory activities of alpha lipoic acid protect against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;101:188-94.
139. Jung J, Nam Y, Sohn UD. Inhibitory effects of ECQ on indomethacin-induced gastric damage in rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2012;16(6):399-404.

140. Wang T, Zhao S, Wang Y, Yang Y, Yao L, Chu L, et al. Protective effects of escin against indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Toxicology mechanisms and methods*. 2014;24(8):560-6.
141. Katary M, Salahuddin A. Gastroprotective effect of vanillin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats: protective pathways and anti-secretory mechanism. *Clin Exp Pharmacol*. 2017;7(2):2161-1459.1000232.
142. Pozzoli C, Menozzi A, Grandi D, Solenghi E, Ossiprandi MC, Zullian C, et al. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin-induced lesions in the rat small intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2007;374(4):283-91.
143. Son M, Kim HK, Kim WB, Yang J, Kim BK. Protective effect of taurine on indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Archives of Pharmacal Research*. 1996;19(2):85-90.
144. Cao L, Li Z, Yang Z, Wang M, Zhang W, Ren Y, et al. Ferulic acid positively modulates the inflammatory response to septic liver injury through the GSK-3 β /NF- κ B/CREB pathway. *Life Sciences*. 2021;277:119584.
145. Vashistha B, Sharma A, Jain V. Ameliorative potential of ferulic acid in vincristine-induced painful neuropathy in rats: an evidence of behavioral and biochemical examination. *Nutritional Neuroscience*. 2017;20(1):60-70.
146. Bami E, Ozakpınar OB, Ozdemir-Kumral ZN, K roglu K, Ercan F, Cirakli Z, et al. Protective effect of ferulic acid on cisplatin induced nephrotoxicity in rats. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2017;54:105-11.
147. Sabiu S, Garuba T, Sunmonu TO, Sulyman AO, Ismail NO. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Ameliorative roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. *Pharmaceutical biology*. 2016;54(1):180-6.
148. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical biochemistry*. 2017;524:13-30.
149. Kwon H-W, Kim D-J. Protective effects of BK-1202 on the indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *The Journal of Korean Medicine*. 2015;36(4):42-55.
150. Halici Z, Polat B, Cadirci E, Topcu A, Karakus E, Kose D, et al. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chemico-biological interactions*. 2016;258:266-75.
151. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslan A, Bayir Y, Halici M, et al. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2006;103(1):59-65.
152. Qi M-y, Wang X-t, Xu H-l, Yang Z-l, Cheng Y, Zhou B. Protective effect of ferulic acid on STZ-induced diabetic nephropathy in rats. *Food & function*. 2020;11(4):3706-18.
153. Jain PG, Surana SJ. Isolation, characterization and hypolipidemic activity of ferulic acid in high-fat-diet-induced hyperlipidemia in laboratory rats. *EXCLI journal*. 2016;15:599.

154. Salau VF, Erukainure OL, Koorbanally NA, Islam MS. Ferulic acid promotes muscle glucose uptake and modulate dysregulated redox balance and metabolic pathways in ferric- induced pancreatic oxidative injury. *Journal of Food Biochemistry*. 2021:e13641.
155. de Barros M, Da Silva LM, Boeing T, Somensi LB, Cury BJ, de Moura Burci L, et al. Pharmacological reports about gastroprotective effects of methanolic extract from leaves of *Solidago chilensis* (Brazilian arnica) and its components quercitrin and afzelin in rodents. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2016;389(4):403-17.
156. Tahir M, Rahman MA, Khushtar M. Gastroprotective effect of *Hyssopus officinalis* L. leaves via reduction of oxidative stress in indomethacin-induced gastric ulcer in experimental rats. *Drug and chemical toxicology*. 2019:1-10.
157. Luo C, Chen H, Wang Y, Lin G, Li C, Tan L, et al. Protective effect of coptisine free base on indomethacin-induced gastric ulcers in rats: characterization of potential molecular mechanisms. *Life sciences*. 2018;193:47-56.
158. Liu Y-H, Zhang Z-B, Zheng Y-F, Chen H-M, Yu X-T, Chen X-Y, et al. Gastroprotective effect of andrographolide sodium bisulfite against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *International immunopharmacology*. 2015;26(2):384-91.
159. Zaghlool SS, Abo-Seif AA, Rabeh MA, Abdelmohsen UR, Messiha BA. Gastro-protective and anti-oxidant potential of *Althaea officinalis* and *solanum nigrum* on pyloric ligation/indomethacin-induced ulceration in rats. *Antioxidants*. 2019;8(11):512.
160. Erseçkin V, Mert H, İrak K, Yildirim S, Mert N. Nephroprotective effect of ferulic acid on gentamicin-induced nephrotoxicity in female rats. *Drug and chemical toxicology*. 2020:1-7.
161. Aswar U, Mahajan U, Kandhare A, Aswar M. Ferulic acid ameliorates doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2019;392(6):659-68.
162. Roghani M, Kalantari H, Khodayar MJ, Khorsandi L, Kalantar M, Goudarzi M, et al. Alleviation of liver dysfunction, oxidative stress and inflammation underlies the protective effect of ferulic acid in methotrexate-induced hepatotoxicity. *Drug design, development and therapy*. 2020;14:1933.
163. Nabil M, El Raey MA, Abdo W, Abdelfattah MA, El-Shazly AM, Sobeh M, et al. Gastro-Protective Effects of *Albizia anthelmintica* Leaf Extract on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Wistar Rats: In Silico and In Vivo Studies. *Antioxidants*. 2021;10(2):176.
164. Kim Y-S, Nam Y, Song J, Kim H. Gastroprotective and healing effects of *polygonum cuspidatum* root on experimentally induced gastric ulcers in rats. *Nutrients*. 2020;12(8):2241.
165. Karakus B, Odabasoglu F, Cakir A, Halici Z, Bayir Y, Halici M, et al. The effects of methanol extract of *Lobaria pulmonaria*, a lichen species, on indometacin- induced gastric mucosal damage, oxidative stress and neutrophil infiltration. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 2009;23(5):635-9.

166. Pérez Y, Oyárbabal A, Mas R, Molina V, Jiménez S. Protective effect of D-002, a mixture of beeswax alcohols, against indomethacin-induced gastric ulcers and mechanism of action. *Journal of natural medicines*. 2013;67(1):182-9.
167. Yuan J, Ge K, Mu J, Rong J, Zhang L, Wang B, et al. Ferulic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity through down-regulating the cytochrome P 2E1 and inhibiting toll-like receptor 4 signaling-mediated inflammation in mice. *American journal of translational research*. 2016;8(10):4205.
168. Awadalla A, Hussein AM, Yousra M, Barakat N, Hamam ET, El-Sherbiny M, et al. Effect of zinc oxide nanoparticles and ferulic acid on renal ischemia/reperfusion injury: possible underlying mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;140:111686.
169. Hatware KV, Sharma S, Patil K, Shete M, Karri S, Gupta G. Evidence for gastroprotective, anti-inflammatory and antioxidant potential of methanolic extract of *Cordia dichotoma* leaves on indomethacin and stress induced gastric lesions in Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;103:317-25.
170. Antonisamy P, Arasu MV, Dhanasekaran M, Choi KC, Aravinthan A, Kim NS, et al. Protective effects of trigonelline against indomethacin-induced gastric ulcer in rats and potential underlying mechanisms. *Food & function*. 2016;7(1):398-408.
171. Koriem KM, Gad IB, Nasiry ZK. Protective effect of *Cupressus sempervirens* extract against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Interdisciplinary toxicology*. 2015;8(1):25.
172. Shin S, Jeong HM, Chung SE, Kim TH, Thapa SK, Song CH, et al. Simultaneous analysis of acetylcarnitine, proline, hydroxyproline, citrulline, and arginine as potential plasma biomarkers to evaluate NSAIDs-induced gastric injury by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2019;165:101-11.
173. El-Ashmawy NE, Khedr NF, El-Bahrawy HA, Helal SA. Upregulation of PPAR- γ mediates the renoprotective effect of omega-3 PUFA and ferulic acid in gentamicin-intoxicated rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;99:504-10.
174. Yogeeta SK, Raghavendran HRB, Gnanapragasam A, Subhashini R, Devaki T. Ferulic acid with ascorbic acid synergistically extenuates the mitochondrial dysfunction during β -adrenergic catecholamine induced cardiotoxicity in rats. *Chemico-biological interactions*. 2006;163(1-2):160-9.
175. Ruiz-Hurtado PA, Garduño-Siciliano L, Dominguez-Verano P, Martinez-Galero E, Canales-Martinez MM, Rodriguez-Monroy MA. Evaluation of the gastroprotective effects of Chihuahua propolis on indomethacin-induced gastric ulcers in mouse. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111345.
176. Thong-Ngam D, Choochuai S, Patumraj S, Chayanupatkul M, Klaikeaw N. Curcumin prevents indomethacin-induced gastropathy in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(13):1479.

177. Yildirim FIA, Uyanik Ö, Özyoğurtçu H, Gürel A, Atukeren P, Gümüştaş K, et al. Aggravating effect of atorvastatin on indomethacin-induced gastric injury: Focus on PGE2, TNF- α , neutrophils and iNOS. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2015;121:53-62.
178. Antonisamy P, Kannan P, Aravinthan A, Duraipandiyan V, Valan Arasu M, Ignacimuthu S, et al. Gastroprotective activity of violacein isolated from *Chromobacterium violaceum* on indomethacin-induced gastric lesions in rats: investigation of potential mechanisms of action. *The scientific world journal*. 2014;2014.
179. Mahmoud AM, Hussein OE, Hozayen WG, Bin-Jumah M, Abd El-Twab SM. Ferulic acid prevents oxidative stress, inflammation, and liver injury via upregulation of Nrf2/HO-1 signaling in methotrexate-induced rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(8):7910-21.
180. De Melo T, Lima P, Carvalho K, Fontenele T, Solon F, Tomé A, et al. Ferulic acid lowers body weight and visceral fat accumulation via modulation of enzymatic, hormonal and inflammatory changes in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2017;50.
181. Dhaliwal J, Dhaliwal N, Akhtar A, Kuhad A, Chopra K. Beneficial effects of ferulic acid alone and in combination with insulin in streptozotocin induced diabetic neuropathy in Sprague Dawley rats. *Life Sciences*. 2020;255:117856.
182. Taye A, Saad AH. Role of rosiglitazone as a gastroprotective agent against indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats. *Gastroenterology research*. 2009;2(6):324.
183. Allam MM, El-Gohary OA. Gastroprotective effect of ghrelin against indomethacin-induced gastric injury in rats: possible role of heme oxygenase-1 pathway. *General physiology and biophysics*. 2017;36(3):321-30.
184. Yan XM, Joo MJ, Lim JC, Whang WK, Sim SS, Im C, et al. The effect of quercetin-3-O- β -D-glucuronopyranoside on indomethacin-induced gastric damage in rats via induction of mucus secretion and down-regulation of ICAM-1 expression. *Archives of pharmacal research*. 2011;34(9):1527-34.
185. Wei Z, Xue Y, Xue Y, Cheng J, Lv G, Chu L, et al. Ferulic acid attenuates non-alcoholic steatohepatitis by reducing oxidative stress and inflammation through inhibition of the ROCK/NF- κ B signaling pathways. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2021;147(1):72-80.
186. Roy S, Metya SK, Sannigrahi S, Rahaman N, Ahmed F. Treatment with ferulic acid to rats with streptozotocin-induced diabetes: effects on oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, and apoptosis in the pancreatic β cell. *Endocrine*. 2013;44(2):369-79.
187. Wei Y, Wang R, Ren S, Liu X, Jing M, Li R, et al. Zuojin Pill ameliorates inflammation in indomethacin-induced gastric injury via inhibition of MAPK pathway. *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;275:114103.

188. Luna-Vital D, Luzardo-Ocampo I, Cuellar-Nuñez ML, Loarca-Piña G, de Mejia EG. Maize extract rich in ferulic acid and anthocyanins prevents high-fat-induced obesity in mice by modulating SIRT1, AMPK and IL-6 associated metabolic and inflammatory pathways. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2020;79:108343.
189. Vellai RD, Chandiran S, Pillai SS. GTF-231, a mixture of gymnemic acid, trigonelline and ferulic acid significantly ameliorates oxidative stress in experimental type 2 diabetes in rats. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42(3):237-44.
190. Piao X, Li S, Sui X, Guo L, Liu X, Li H, et al. 1-Deoxynojirimycin (DNJ) Ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer in mice by affecting NF-kappaB signaling pathway. *Frontiers in pharmacology*. 2018;9:372.
191. Mahmoud MF, Nabil M, Abdo W, Abdelfattah MA, El-Shazly AM, El Kharrassi Y, et al. *Syzygium samarangense* leaf extract mitigates indomethacin-induced gastropathy via the NF-κB signaling pathway in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111675.
192. El Badawy SA, Ogaly HA, Abd-Elsalam RM, Azouz AA. 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 & Function*. 2021.
193. Mahmoud-Awny M, Attia AS, Abd-Ellah MF, El-Abhar HS. Mangiferin mitigates gastric ulcer in ischemia/reperfused rats: involvement of PPAR-γ, NF-κB and Nrf2/HO-1 signaling pathways. *PloS one*. 2015;10(7):e0132497.
194. Akanda MR, Park B-Y. Involvement of MAPK/NF-κB signal transduction pathways: *Camellia japonica* mitigates inflammation and gastric ulcer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;95:1139-46.
195. Chang X, Luo F, Jiang W, Zhu L, Gao J, He H, et al. Protective activity of salidroside against ethanol-induced gastric ulcer via the MAPK/NF-κB pathway in vivo and in vitro. *International Immunopharmacology*. 2015;28(1):604-15.
196. Mahmoud AM, Hussein OE, Abd El-Twab SM, Hozayen WG. Ferulic acid protects against methotrexate nephrotoxicity via activation of Nrf2/ARE/HO-1 signaling and PPARγ, and suppression of NF-κB/NLRP3 inflammasome axis. *Food & function*. 2019;10(8):4593-607.
197. Mir SM, Ravuri HG, Pradhan RK, Narra S, Kumar JM, Kuncha M, et al. Ferulic acid protects lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by suppressing inflammatory events and upregulating antioxidant defenses in Balb/c mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;100:304-15.
198. Nakajima A, Fukui T, Takahashi Y, Kishimoto M, Yamashina M, Nakayama S, et al. Attenuation of indomethacin-induced gastric mucosal injury by prophylactic administration of sake yeast-derived thioredoxin. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(9):978-87.
199. Yamamoto A, Itoh T, Nasu R, Nishida R. Sodium alginate ameliorates indomethacin-induced gastrointestinal mucosal injury via inhibiting translocation in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(10):2641.

8 EKLER

EK 1. ACU- HADYEK Onay Formu



9 ÖZGEÇMİŞ



