

**KİMYON, TARÇIN VE SUMAK GİBİ
BAHARATLARIN RATLARDA ANTİOKSİDAN
VE ANTİÜLSEROJENİK ÖZELLİKLERİNİN
BELİRLENMESİ VE BİYOKİMYASAL
OLARAK İNCELENMESİ**

Özlem Aydın BERKTAŞ
Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU

Doktora Tezi - 2017

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYON, TARÇIN VE SUMAK GİBİ
BAHARATLARIN RATLARDA ANTİOKSİDAN VE
ANTİÜLSEROJENİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE
BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

Özlem Aydın BERKTAŞ

**Biyokimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU**

**ERZURUM
2017**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KİMYON, TARÇIN VE SUMAK GİBİ
BAHARATLARIN RATLARDA ANTİOKSİDAN VE
ANTİÜLSEROJENİK ÖZELLİKLERİNİN BELİRLENMESİ VE
BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ**

Özlem Aydın BERKTAŞ

Tez Savunma Tarihi : 27.02.2017

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU (Kafkas Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Cavit KAZAZ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mahmut KARAPEHLİVAN (Kafkas Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mesut HALICI (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Fadime Atalay DURLU (Kafkas Üniversitesi)

[Handwritten signatures of the jury members and supervisor]

Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Mehtap TAN
Enstitü Müdürü

**Doktora Tezi
ERZURUM - 2017**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLOLAR DİZİNİ	XII
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Baharatlar.....	5
2.1.1. Tarçın (<i>Cinnamon aromaticum</i>).....	5
2.1.2. Kimyon (<i>Cuminum cyminum</i>).....	6
2.1.3. Sumak (<i>Rhus coraria</i>).....	7
2.2. Mide Ülseri	8
2.3. Antioksidanlar	15
2.3.1. Serbest Radikaller.....	16
2.3.2. Serbest Radikal Çeşitleri	17
2.3.3. Serbest Radikal Kaynakları	22
2.4.3. Serbest Radikallerin Etkileri	26
2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemleri	30
2.4.5. Antioksidan Etki Tipleri	38

3. MATERYAL VE METOT	39
3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasallar	39
3.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar	39
3.3. Tarçın, Kimyon ve Sumak Baharatlarının Su Ekstraktlarının Hazırlanışı	39
3.4. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları	40
3.5. Deney Hayvanları	43
3.6. İndometazin ile Ratlarda Ülserinin Oluşturulması, Famotidin (FAM) ve Baharat Ekstrelerinin Uygulanması	43
3.7. Mide Dokusunun Makroskopik ve Biyokimyasal İncelenmesi	44
3.7.1. Mide Dokusunun Makroskopik İncelenmesi	44
3.7.2. Mide Dokusunun Biyokimyasal İncelenmesi	45
3.8. İstatistiksel Analizler	50
4. BULGULAR	51
4.1. Makroskopik Bulgular	51
4.2. Biyokimyasal Bulgular	53
4.2.1. MPx Aktivitesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri	53
4.2.2. LPO Miktarı Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri	56
4.2.3. CAT Aktivitesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri	59
4.2.4. GSH Miktarı Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri	62
4.2.5. SOD Aktivitesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri	64
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	77

KAYNAKLAR	79
EKLER.....	103
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	103
EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU.....	104



TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmada, lisansüstü eğitim boyunca değerli bilgi ve katkıları ile tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Hocam Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU' na en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca şahsıma büyük desteklerini sağlayan ve yol göstericilerim olan bölümümün saygıdeğer hocalarına ve çalışma arkadaşlarıma, lisansüstü eğitim hayatım boyunca emek ve yardımlarını esirgemeyen Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi nezdinde değerli hocalarıma ve idari personele, ayrıca, hayatımın en önemli parçası olan ve bu günlere gelmemde sonsuz destekçilerim olan aileme, canım eşime ve kızlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özlem Aydın BERKTAŞ

Şubat 2017

ÖZET

Kimyon, Tarçın ve Sumak Gibi Baharatların Ratlarda Antioksidan ve Antiülserojenik Özelliklerinin Belirlenmesi ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

Amaç: Tarçın, kimyon ve sumak adlı baharatların su ekstraktlarının ratlarda indometazin (İND) ile oluşturulan ülser modelindeki koruyucu etkisi (in vivo) ve antioksidan özellikleri belirlenerek biyokimyasal mekanizmalarının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Tarçın, kimyon ve sumak baharatlarının her biri için 50, 100, 200 ve 400 mg/kg, pozitif kontrol famotidin (FAM) 25 mg/kg ve negatif kontrol indometazin (İND) 25 mg/kg dozda oral yolla verilerek deneye alındı. Ratlar, uygulamadan 6 saat sonra sakrifiye edilerek, midelerinde milimetrik kâğıt yardımıyla ülser alanı tespitleri yapıldı. Daha sonra biyokimyasal olarak mide dokularında CAT, SOD, MPx enzim aktiviteleri ile GSH ve LPO miktarları ölçüldü.

Bulgular: İND ile muamele edilen grupta meydana gelen ülserin, uygulanan baharatların her dört dozunda ve pozitif kontrol olan FAM gruplarında önemli oranda ($p<0.05$) azaltıldığı belirlendi. Diğer yandan, antioksidan savunma sistemlerinin antiülserojen aktivite üzerine olan etkilerini açıklamak için, gastrik hasarlı, tarçın, kimyon ve sumak uygulanmış rat mide dokularında SOD, CAT ve MPx enzimlerinin aktiviteleri ile GSH ve LPO miktarları belirlendi. İND uygulanan dokularda LPO miktarları ile CAT ve MPx enzim aktiviteleri kontrol (sağlıklı) gruplarına göre artarken, GSH seviyesi ile SOD' un azaldığı tespit edildi.

Sonuç: Ölçülen enzim aktivitesi farklılıklarıyla bu baharatların antiülserojenik aktiviteye sahip olduğu iddia edilmektedir. Oksidatif / antioksidan parametrelerle belirlenebilen oksidatif stres, tarçın, kimyon ve sumak ekstraktlarıyla azaltılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, kimyon, rat, sumak, tarçın

ABSTRACT

The determination of antiulcerogenic effects and antioxidant properties, and biochemical investigation of the species such as *Cinnamon*, *Cumin* and *Sumac* in rats.

Aim: The gastro-protective effect of water extracts spice of cinnamon, cumin and sumac in indomethacin induced ulcer model in rats was investigated, in vivo and biochemical mechanism of spice extracts were monitored by measuring their antioxidant.

Materyal ve Metot: For each cumin, cinnamon and sumach extracts 50, 100, 200 and 400 mg/kg, positive control FAM 25 mg/kg and negative control IND 25 mg/kg dosage form was orally administered. After awaiting about six hour, rats were sacrificed and ulcer areas in stomach were calculated via milimetric paper. After that CAT, SOD, MPx enzyme activities and GSH, LPO amounts were measured.

Results In IND induced ulcer group, It is determined that each four dosage form of spices and positive control FAM group significantly decreased the ulcer area ($p<0.05$). In addition to this, CAT, SOD, MPx enzyme activities and GSH, LPO amounts were measured in spice extract administered gastric damaged rat stomach tissues in order to explain the effects of antioxidant defense system on antiulcerogenic activity. In IND induced tissues, while LPO, MPx and CAT increased GSH and SOD decreased with respect to the (healthy) control group.

Conclusion: It is claimed by the measured enzyme activity differences that these spices have antiulcerogenic activity. Thus oxidative stress that could be determined by oxidant/antioxidant parameters may be lowered by cinnamon, cumin and sumach extracts.

Key Words: Antioxidant, cinnamon, cumin, rat, sumac

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	: Adenozin di fosfat
AMP	: Adenonin mono fosfat
BSA	: Sığır Serum Albumin
CAT	: Katalaz
CCl₄	: Karbontetraklorür
CC₃	: Triklorometil
COX	: Siklooksijenaz enzimi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FAM	: Famotidin
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HO·	: Hidroksil
HO₂⁻	: Peroksil
LPO	: Lipit peroksidasyonu
İND	: İndometazin
MDA	: Malondialdehit
MPx	: Miyeloperoksidaz
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat
NO·	: Nitrik oksit

NO⁺	: Nitronyum iyonu
NO₂[·]	: Nitrojen dioksit
NSAID	: Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar
NBT	: Nitro blue tetrazolium
O₂^{·-}	: Süperoksit radikali
¹O₂	: Singlet oksijen
PGE	: Prostaglandin
RNA	: Ribonükleik asit
RO[·]	: Alkoksil radikalleri
ROO[·]	: Peroksil radikalleri
ROS	: Reaktif Oksijen türleri
RSO[·]	: Sülfenil
RSO₂[·]	: Tiyol peroksil
SOD	: Süperoksit dismutaz
UA	: Usnik asit
UV	: Ultra viyole

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	Midenin anatomik incelenmesi	8
Şekil 2.2.	Midenin histolojik incelenmesi	8
Şekil 2.3.	Midenin yerleşimi ve ülserli midenin görünümü	9
Şekil 2.4.	Reaktif oksijen radikalleri ile vücut savunmaları arasındaki denge.	15
Şekil 2.5.	Süperoksit radikali oluşumu	17
Şekil 2.6.	Peroksinitrit radikali oluşumu	18
Şekil 2.7.	Hidroksil radikalının oluşumu	18
Şekil 2.8.	Geçiş metallerinin otooksidasyonu.	18
Şekil 2.9.	Hidrojen peroksit oluşumu.	18
Şekil 2.10.	Süperoksit radikalının dismutasyon reaksiyonu.	19
Şekil 2.11.	Haber-Weiss reaksiyonu.....	19
Şekil 2.12.	Ferri demirin ferro demire indirgenme reaksiyonu	20
Şekil 2.13.	Nitrik oksit radikali oluşumu.....	21
Şekil 2.14.	Ksantin oksidaz enzim reaksiyonları.....	23
Şekil 2.15.	Ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşüm reaksiyonları.....	24
Şekil 2.16.	Lipit radikalının oluşumu	27
Şekil 2.17.	Lipit radikalının lipit peroksit radikale dönüşümü ve son olarak lipit peroksitin oluşumu.....	27
Şekil 2.18.	Genel anlamda antioksidan sistem elemanlarını bir arada gösteren şema..	30
Şekil 2.19.	Süperoksit dismutasyon reaksiyonu..	31
Şekil 2.20.	Katalazın hidrojen peroksiti indirgeme reaksiyonu.....	32
Şekil 2.21.	Glutayon peroksitin indirgeme reaksiyonu.	33

Şekil 2.22.	Glutayon peroksidaz ve glutatyon redüktaz reaksiyonları.	34
Şekil 2.23.	Yükseltgenmiş glutatyonun indirgenme reaksiyonu.	35
Şekil 2.24.	Hipoklorik asitten hidroksil radikali oluşumu.	35
Şekil 2.25.	Glutatyonun molekül yapısı.	36
Şekil 2.26.	Glutatyonun sentezi.	36
Şekil 3.1.	Araştırmada kullanılan Wistar rat.	43
Şekil 3.2.	LPO miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik.	47
Şekil 3.3.	GSH miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik.	49
Şekil 3.4.	Süperoksit dismutaz reaksiyonları.	50
Şekil 4.1.	İND (25 mg/kg) tarafından oluşturulan gastrik hasarlı dokudan , tarçın, kimyon ve sumak baharatlarının 400 mg /kg dozundan alınmış rat mideleri.	53
Şekil 4.2.	Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki MPx aktivitelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.	55
Şekil 4.3.	Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki LPO seviyelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.	58
Şekil 4.4.	Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki CAT aktivitelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.	61
Şekil 4.5.	Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki GSH seviyelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.	63

Şekil 4.6. Farklı dozlarda baharat ekstreleri, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki SOD aktivitelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar..... 66



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. İND (25 mg/kg) tarafından oluşturulan gastrik hasar üzerine farklı dozlarda uygulanan baharat ekstraktlarının ve FAM (25 mg/kg) etkilerini gösteren ölçüm sonuçları	52
Tablo 4.2. İND (25 mg/kg), tarçın, kimyon ve sumak (50, 100, 200 ve 400 mg/kg), FAM (25 mg/kg), ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki MPx aktivitelerini gösteren sonuçlar.....	54
Tablo 4.3. İND (25 mg/kg), tarçın, kimyon ve sumak (50, 100, 200 ve 400 mg/kg), FAM (25 mg/kg), ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki LPO seviyelerini gösteren sonuçlar.	57
Tablo 4.4. İND (25 mg/kg), tarçın, kimyon ve sumak (50, 100, 200 ve 400 mg/kg), FAM (25 mg/kg), ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki CAT aktivitelerini gösteren sonuçlar.....	59
Tablo 4.5. İND (25 mg/kg), tarçın, kimyon ve sumak (50, 100, 200 ve 400 mg/kg), FAM (25 mg/kg), ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki GSH seviyelerini gösteren sonuçlar.	62
Tablo 4.6. İND (25 mg/kg), tarçın, kimyon ve sumak (50, 100, 200 ve 400 mg/kg), FAM (25 mg/kg), ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki SOD aktivitelerini gösteren sonuçlar.....	66

1. GİRİŞ

Teknolojinin gelişmesiyle beraber günümüzde tedavisi mümkün olmayan birçok hastalığa karşı birçok farklı tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Fakat sadece teknolojinin gelişmesi tedavi yöntemlerini geliştirmeye yetmeyeceğinden ek olarak bilimsel çalışmalarda gerekmektedir. Son zamanlarda da bu bilimsel çalışmalar çoğunlukla bitkisel araştırmalara ve bitkisel tedavi yöntemlerine doğru kaymaktadır. Bu çalışmalar, sadece tedavisi mümkün olmayan hastalıklara çare aramakla kalmayıp aynı zamanda bilinmeyen bulguların da keşfine öncülük etmektedir. Araştırmaların yoğunlaştığı alanlardan birini de toplumumuzda çok yaygın olarak görülen ülser hastalığı üzerine yapılan çalışmalar oluşturmaktadır. Ülser hastalığı da günümüzde üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir hastalık olup daha kolay iyileşme sağlayan ve daha pratik tedavi çözümleri üretmek üzere yoğun çalışılan bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisi için bitkiler ve bitkisel kaynaklı araştırmalar da yoğun olarak yapılmaktadır.

Ülser; mide ve duodenumda oluşan, pek çok değişkene bağlı olabilen kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığı meydana getiren sebepler arasında en çok dikkat çeken etkenler; asit sekresyonu ve koruyucu mukoza bariyerindeki bozukluklara ek olarak genetik yatkınlık (irsiyet), stres, kortizon türü ilaçlar, aspirin ve indometazin (İND) gibi NSAİİ (Non steroid antienflamatuvar ilaçlar)' ler, *Helicobacter pylori*, Herpes simplex virüsü (Tip I / HSV-1) ile sigara ve alkol kullanımıdır.^{1,2}

Düzenli olarak NSAİİ kullanımı, ülseri meydana getiren en önemli sebeplerdendir. NSAİİ' ler tarafından uyarılan gastrik mukozal ülserasyon, temel olarak sitoprotektif prostaglandinlerin (PG) eksikliğine bağlanır. Bu PG'lerin eksikliği midede gastrik asitlerin, safra tuzlarının ve etil alkolün tahrip edici etkilerini artırmaktadır.

Aspirin ve İND gibi antienflamatuvar ilaçların siklooksijenaz (COX) enzim sistemini inhibe ederek antienflamatuvar aktivite gösterdikleri düşünülmektedir. Bu

ilaçlar, COX enzim sistemini bloke etmesi ile PG biyosentezinin baskılanması ve sonucunda gastrik mukozal bariyerin bozulması ile gastrik hasarın oluşumuna neden olur. Daha önce yapılan araştırmalarda COX enziminin engellenmesi sonucunda araşidonik asit (AA) metabolizmasının 5-lipoksijenaz yolunda bir artış meydana geldiği ve bunun da lökotrienlerin ve hidroperoksieikozatetraenoik asidin oksijeninden türevlenen gastrik mukozada tahribata sebep olan radikallerin aşırı üretimi ile sonuçlandığı gösterilmiştir.³⁻⁷ Yapılan birçok çalışmada belirtildiği üzere; ülser midedeki saldırgan ve koruyucu birçok faktörün etkileşimindeki düzensizlikten meydana gelmektedir.

İND uyarmalı ülser oluşumu temelde COX inhibisyonu ile ilişkilidir. İND' nin COX inhibisyonunda PG biyosentezini baskılayarak gastrointestinal hasara karşı bir savunma faktörü olan mukus oluşumunu engellediği rapor edilmiştir. Fakat hala İND ile meydana gelen mide ülserlerinin mekanizması ayrıntılı olarak aydınlatılamamış olup bu konuda birçok sebep üzerine tartışmalar hala devam etmektedir.⁸⁻¹⁰

İND uyarımlı mide ülserlerinin sebepleri arasında; PG biyosentezinin inhibisyonu, lokal kan akışının azalması, topikal tahriş, yeniden yapılanma ve doku onarımının engellenmesi gibi bazı olaylar gösterilebilir.¹⁰⁻¹⁴ İND gibi NSAİİ'ler tarafından uyarılan akut gastrik deneysel lezyonlarda oksijenden türevlenen serbest radikallerin de önemli rol oynadığını gösteren bazı çalışmalar yapılmıştır.¹⁵⁻²² Bu çalışmalarda önemli miktarlarda üretilen oksijen peroksit anyonlarının da metabolitlerinin ise dokuyu dejenere ederek ülsera sebep oldukları bildirilmiştir.^{7, 23}

Diğer birçok doku hasarı gibi gastrik ülser de mide mukazısındaki süperoksit anyonlarının oluşumuyla yakından ilgilidir. Ayrıca gastrik mukozadaki ülserin

tedavisinde antioksidan enzimlerin koruyucu etkilerine ve karşılıklı olarak bu enzimlerin birbirlerini etkilemelerine de birçok çalışmada dikkat çekilmiştir.²⁴⁻³⁷

Canlı dokulardaki hücreler serbest radikallerin hasarlarını önleyebilecek veya tamir edebilecek pek çok savunma mekanizmasına sahiptir. Serbest radikallerin tahribatları, primer olarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon S-transferaz (GST), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi enzimler ve sekonder olarak da antioksidan vitaminler, glutatyon (GSH), birçok makro ve mikro moleküller tarafından azaltılır.³⁸⁻⁴¹ Şayet süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($HO^{\cdot}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif maddeler aşırı üretilirse, membran lipidlerinin, proteinlerin, nükleik asitlerin ve ekstraselüler matriks glikozaminoglikanlarının zarar görmesine bağlı olarak doku hasarı prosesi başlayabilir. Gastrik ülser oluşumunu tetikleyen mekanizmalardan birisinin de bu mekanizma olabileceği pek çok araştırmacı tarafından da işaret edilmiştir.^{15-17, 20, 25, 29, 35} Serbest radikalleri etkisizleştiren sekonder moleküllerden biri olan GSH, gastro intestinal dokuları makro molekül içeren lipidlerin oksidatif hasarlarından korumada önemli görev üstlenmiştir.^{17, 20, 35, 42-44}

Günümüzde birçok ilacın yapımında temel olarak kullanılan baharat ve şifalı otların faydalı özelliklerine yönelik araştırmalar çoğalmaktadır. Ayrıca uzmanlar baharat ve ilaç arasında doğru ayrımın yapılması gerektiğine özellikle dikkat çekmektedir. Dünya mutfaklarında ayrı bir öneme sahip olan baharatlar, artık Türk mutfağının da geleneksel lezzetinde başrolü oynamaktadır. Gerek lezzetlerinden gerekse gıdalara koku ve tat verici özelliklerinden dolayı yaygın kullanımı olan baharatların, tıp ve kozmetik alanında da kullanımı artmıştır. Dolayısıyla son zamanlarda bilim dünyasının alternatif tıba yönelmesiyle daha da bir önem kazanmıştır.⁴⁵ Baharatların kullanım alanlarını tespit etmek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve antimikrobiyal, antioksidatif, antihipertansif, antispazmolitik, antienflamatuvar, antiallerjik,

antiülserojenik, antipiretik, sedatif, anestezik, anti-tümör, antikolesterolemik ve antiseptik etkileri rapor edilmiştir.⁴⁶⁻⁵¹

Ayrıca çalışmamızın konusu olan tarçın, kimyon ve sumak gibi baharatlar hakkında da bazı literatür kayıtları vardır. Tarçının antialerjik, antiülserojenik, antipiretik, anestezik,⁵¹ antilipidemik,⁴⁹ kabızlığı önleyici, gaz söktürücü, antiseptik⁴⁷ ve antioksidant^{46, 52} özelliklere sahip olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Diğer yandan, antikarsinojenik,⁵³ analjezik ve antienflamatuvar,⁵⁰ antimikrobiyal ve antioksidant sitotoksik^{48, 54} özellikleri ile kimyon hakkında bilgiler mevcuttur. Yine sumak; antimikrobiyal ve antioksidant olarak kullanılmış⁵⁵ ishal, şap, şeker hastalığı, hemoroit, ağız yaraları, göz hastalıkları, el ve ayak çatlaklarının tedavisi için önerilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁸

Bu araştırmada da yapılan bu çalışmalar doğrultusunda ülkemizde de kullanımı yaygın olan ve daha önce antioksidan aktivitesi ekibimiz tarafından belirlenen tarçın, kimyon ve sumak adlı baharatların gastroprotektif etkileri belirlenerek, biyokimyasal etki mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik çalışmalar yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baharatlar

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de birçok bitki yıllardır baharat ya da baharat çayı olarak tüketilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nin 91 ülkede yaptığı araştırmaya göre tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır. Ülkemiz de bitkisel çeşitlilik yönünden oldukça zengin bir bitki örtüsüne sahiptir. Bu bitki örtüsünün aromatik birçok özelliğinden dolayı bitkilerin farklı kısımları baharat olarak kullanılmaktadır.⁵⁹ Gıdalara çeşitli nedenlerle katılan baharatlar, bitkisel ürünler olup ve en çok bu ürünlerin sap, kabuk, yaprak, meyve, tohum ve salgı gibi farklı kısımları baharat olarak kullanılmaktadır.⁶⁰ Özellikle *Labiatae*, *Umbelliferae*, *Zingiberaceae*, *Liliaceae*, *Myrtaceae*, *Lauraceae*, *Cruciferae* gibi bitki familyaları daha çok baharat içerdiğinden bu familya grupları daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.⁶⁰

Baharatın çeşidine göre temel kimyasal bileşimi de farklılıklar göstermektedir. Genel olarak baharatların bileşiminde karbonhidrat özelliğindeki bileşikler, tanenler, organik asitler, vitaminler, mineraller, pigmentler, antimikrobiyal maddeler, reçineler ve % 30'a varan oranda da lipid bileşikleri bulunmaktadır.

Günümüzde baharatların kullanımı, teknolojinin gelişimi ve yeni katkı maddelerin üretimi ile daha kısıtlı hale gelmiştir. Sadece lezzet ve aroma katmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Fakat gıda sektöründe, kimyasal katkı maddelerinin zararları göz önüne alındığında doğal bitki ürünleri olan baharatların kullanımı daha fazla önem kazanmıştır.^{60, 61}

2.1.1. Tarçın (*Cinnamon aromaticum*)

Tarçın Defnegiller familyasına ait olan yaprak dökmeyen kokulu bir ağaç türüdür. Bilimsel adlandırması Yunanca'daki "kinnamomon" kelimesinden gelmekte olup cins adı "*Cinnamomum*" dur. Baharat olarak tarçın; tarçın ağacının kabuklarının dış kısmı iç

kısından ayrılarak kurutulup iç kısmının öğütölmesiyle elde edilir. Kokusu keskin, kuvvetli ve uzun süreli olup, tadı tatlımsı ve yakıcıdır.⁶²

Tarçın, halk arasında “Darwin”, “Loğusa”, “Şerbet Kokusu” gibi adlarla bilinir. Güney ve Güneydoğu Asya’ da yetişen tarçının ölkemizde üretimi yoktur. Ölkemizde; Çin Tarçını ve Seylan Tarçını olmak üzere iki cins tarçın bitkisi bulunmakta ve genellikle ölkemizde bu bitkilerin kabukları kullanılmaktadır. Her iki tarçın da % 1-2 oranında uçucu yağ ve değişik miktarlarda tanen içermektedir. Tarçın ailesinin antialerjik, antiölserojenik, antipiretik, anestezik,⁵¹ antitümöral ve kolesterol düşürücü,⁴⁹ kabızlığı önleyici, gaz söktürücü ve antiseptik özellikleri kaydedilmiştir.⁴⁷ Tarçının güçlü bir antioksidan oluşu gıda maddeleri içerisinde sıklıkla kullanımını artırmaktadır.⁴⁶

2.1.2. Kimyon (*Cuminum cyminum*)

Maydanozgiller (*Apiaceae*) familyasına ait olan kimyon 40-60 cm boyunda beyaz ve pembemsi renkte çiçek açan tek yıllık otsu bir bitkidir. Gövdesi dik yaprakları tüysüzdür. Meyvesi 4-5 mm boylarında köşeli ve oval şekillidir.⁶⁰

Kimyon meyveleri, % 2.5-6 uçucu yağ, % 10-23 sabit yağ, % 15-25 protein, tanen, flavonoid, reçine ve zamlk içerir.⁶⁰

Deniz seviyesinden uzak olan her yerde yetişebilme kabiliyetine sahip olup kurak bölgelerde meyveleri küçük, yağış alan yerlerde ise meyvelerinin büyük olduğu tespit edilmiştir.⁶³

Kimyon baharatının uçucu yağları fenolik bileşikleri ve antioksidan özelliklerinin incelendiği bazı çalışmalar literatürlere de kaydedilmiştir.^{48, 54} Bu baharatın antimikrobiyal, anti-karsinojenik ve sitotoksik etkiye sahip olduğu literatürlere rapor edilmiştir.^{48, 53} Ayrıca; kimyonun halk tıbbında gaz söktürücü, süt artırıcı, periyodik kanamayı geciktirici, ishal kesici, kas ağrısını giderici (analjezik ve myorelaksan etki),

romatizma tedavisi (antienflamatuvar etki), diş ağrısı (analjezik ve antienflamatuvar etki), farenjit (antienflamatuvar etki), karın ağrısı (antispazmodik etki), diüretik ve idrar yollarının tıkanıklıklarını açma (antienflamatuvar etki) gibi amaçlarla kullanıldığı bildirilmiştir.^{64, 65}

2.1.3. **Sumak** (*Rhus coriaria* L.,)

Sumak, *Anacardiaceae* familyasından *Rhus* cinsi olarak adlandırılır ve en yaygın türü *Rhus coriaria* 'dır. Dünyada 150'den fazla türü bulunmaktadır.⁶⁶

Sumak baharatının yaprakları tanence zengin olup fazla miktarda flavon, antosiyanin ve organik asit içermektedir.⁶⁷ Meyvelerinde uçucu ve sabit yağlar fazla miktarda olduğundan yapılan çalışmalar genellikle yaprağındaki tanen ve flavonoit içeriği üzerinedir.⁶⁸

Sumak baharatının içerdiği fitokimyasal bileşiklerin antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri vardır.^{55, 69} Fizyolojik özellikleri dikkate alındığında günümüzde çok sık kullanılan fonksiyonel gıdalar kavramı içinde değerlendirmek doğru olur. Fonksiyonel gıdalar ise besinlere sonradan ilave edilmekte olan ve hastalık iyileştirici veya önleyici özelliği bulunan gıdalar şeklinde ifade edilir.⁵⁵

Bitkinin yaprak ve meyveleri, içerdikleri çeşitli maddelerden dolayı uzun yıllardır ilaç ham maddesi olarak kullanılmış hatta bazı tıp bilim adamları ishal, hemoroit, ağız yarasında, göz rahatsızlıklarında, el ve ayak çatlaklarının tedavisinde kullanılmak üzere önermişlerdir.⁵⁶⁻⁵⁸

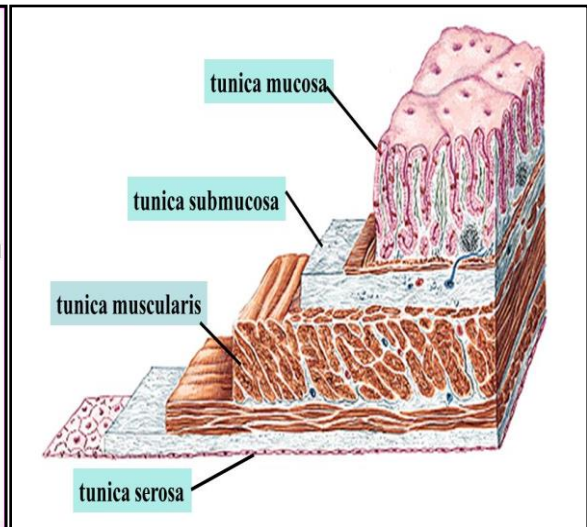
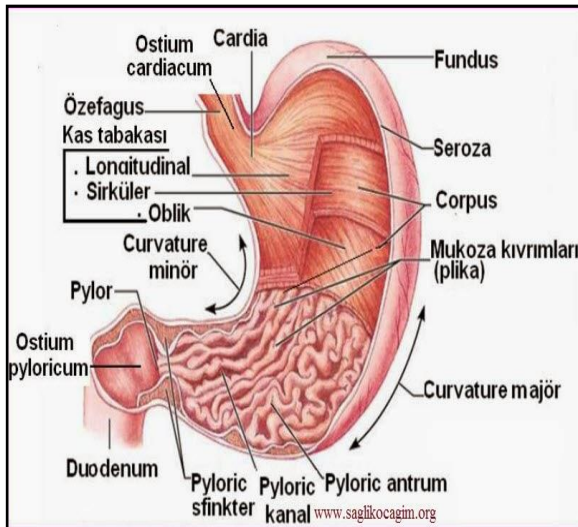
Her üç baharat (kimyon, tarçın, sumak) hakkında bilimsel araştırmaların oldukça kısıtlı olduğu hatta etki mekanizmalarına yönelik araştırmalara da nadiren rastlandığı söylenilebilir. Bu nedenle bu baharatların tedavi edici özelliklerinin bilimsel metodlarla belirlenmesi ve etki mekanizmaları hakkında çalışmalar yapılması çok önem arz etmektedir. Bu araştırmaların yapılması bu baharatların daha bilinçli kullanılması

konusunda yol gösterici olacaktır. Mevcut çalışma bu amaçla dizaynedilmiştir. Literatüre ve kullanıma yönelik büyük bir boşluğu dolduracağı kanaatindeyiz.

2.2. Mide Ülseri

Mide; göğüsle karın boşluğunu birbirinden ayıran diyaframın alt kısmında kalan sindirim sisteminin en geniş bölümüdür.⁷⁰ Yemek borusu ile barsakların arasında kalan mide sindirime hazırlanan gıdaların depo edildiği yerdir. Ağıza alınan gıdalar tükürük ile yumuşatılarak mideye aktarılır ve burada bir seri işleme tabi tutularak barsakların birinci kısmına aktarılır.⁷¹ Belirli bir şekli yoktur fakat içi orta derecede dolu olan sarkık bir torbaya benzetilebilir. Midenin iç hacmi yaşa göre; yeni doğanda 30 cm³, pubertede 1000 cm³ ve erişkinde 1500 cm³ kadar değişiklik gösterebilir.⁷⁰

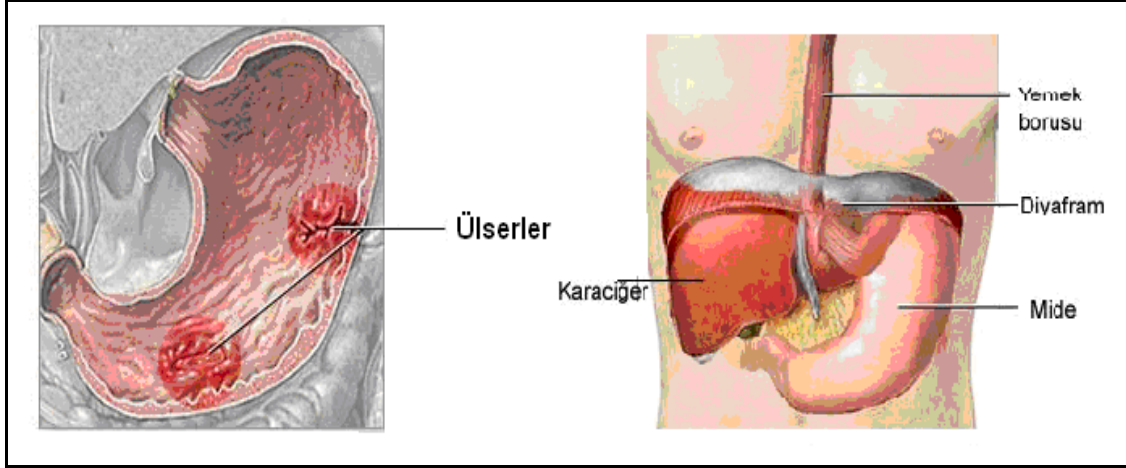
Mide fizyolojik olarak, besinlerin sindiriminde önemli rol oynayan ve sindirim enzimleri, hormonlar, hidroklorik asit, B₁₂ vitamininin ince bağırsağın son kısmından emilmesi için varlığı şart olan intrinsik faktör gibi salgıları yapan, hem ekzokrin (salgılarını kanallar aracılığıyla vücut boşluklarına veya dışarı salan bez sistemleri) hem de endokrin (salgılarını bir kanal sistemi olmaksızın doğrudan kan akımına veren bez sistemi) bir organdır. Histolojik olarak mide dört kısımda (kardia, fundus, korpus ve pilor) incelenir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Midenin anatomik incelenmesi⁷²

Şekil 2.2. Midenin histolojik incelenmesi⁷²

İçten dışa doğru ise tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere 4 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.2.).⁷²



Şekil 2.3. Midenin yerleşimi ve ülserli midenin görünümü⁷³

Korpus midenin ana bölümüdür. Bu bölümün üst kısmına doğru kubbe şeklinde diyaframın alt kısmına gömülü bölümüne fundus adı verilir. Besinlerin alınması esnasında içeriye giren hava, midenin fundus kısmında toplanır. Mide korpusunun alt kısmı daralan bir yapıya sahiptir. Burası düz kas liflerinden oluşan kuvvetli bir duvara sahip pylorus kısmıdır.

Midenin iç yüzü önemli salgı bezlerini bulunduran ince bir mukoza örtüsü tarafından döşenmiştir.⁷¹ Midenin; besin maddelerini depolama, kimüs haline getirme ve kimüsün ince barsaklardan geçişini kontrol etme gibi üç temel fonksiyonu vardır. Cerrahi bakımından proksimal mide ve distal mide olarak iki kısımdan meydana gelir.⁷⁴

Midenin yapısı torbaya benzediğinden şekli; kıvrılma hareketlerine, duruş pozisyonuna, diğer organların pozisyonuna göre ve doluluk durumuna göre değişmektedir. Boş ve doluluk durumlarına göre mide yüzleri anterosuperior ve anteroinferior olarak adlandırılır.^{75, 76}

Mide direkt olarak dış ortamla ilişkisi olan ve dışardan oral olarak alınan tüm besin ve kimyasal maddelerin ilk temas ettiği organdır (Şekil 2.3). Bu nedenle gastrointestinal sistemin (GİS) en önemli organlarından olan midede birçok koruma mekanizması bulunmakla beraber birçok fizyopatolojik olayın da gelişmesi olasıdır. Ayrıca GİS direkt olarak otonom sistemle kontrol edildiği için sinirsel veya emosyonel tüm değişiklikler öncelikle mideyi etkileyecektir. Tüm bu sebeplerden dolayı mideyi etkileyen birçok sistemik hastalık bulunmakla beraber en sık mide ülseri karşımıza çıkmaktadır. Mide ve duodenumu etkileyen patolojilerin etyolojisi farklı olmakla beraber sonuç olarak enflamasyon meydana gelmekte ve peptik ülser oluşmaktadır.^{73, 76}

Peptik ülser; mide mukozasının ve duodenumun multifaktöriyel-kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. GİS'in herhangi bir yerinde asidin pepsinle temas ettiği yerlerde hasarlanma sonucunda ortaya çıkan derin yaralar şeklinde de tanımlanmaktadır. Toplumda orta ve hafif düzeyde ülser hastalığı oldukça fazla görülmektedir. Özellikle erişkinlerin ileri yaşlarında daha yaygınlaşır. Gastritte enflamasyon yüzeysel olduğundan çok zararlı değildir. Oysaki ülserde mide sıvısı görev ve fonksiyonu sonunda mukozada enflamasyon alanı daha derindir.⁷⁶ Gastrointestinal ülserasyonda enflamatuvar cevap genellikle yıkıcıdır. Çünkü hepsi doku nekrozu ve gastrik ülserasyon patogenezinin yol açan lipid türevli eikosanoidlerin yanı sıra lokal enflamasyon aracılarının salınımıyla birlikte görülür. Çalışmalar parental lökotrien uygulamasının gastrik vazokonstriksiyon, vasküler permeabilitede artış, gastrik mukozada yıkım, asit ve pepsin sekresyonunda artış meydana getirdiğini göstermiştir.⁴

Eğer vasküler hasar varsa, süperfisyal mukozal kapiller kan akımı yavaşlar ve dolaşımdan plazma sızar. Bu durum mukozal kan damarlarında dolaşımın tamamen durması sonucu konjesyonu hızlandırır. Nekrotik yüzey epitelinin dökülmesi ile oluşan erozyon, hipoksik ortamda genişler ve böylece hemorajik derin erozyon ve ülser

meydana gelir. Şayet vasküler hasar minimal derecede ise veya yoksa kan akımı devam eder ve süperfisyal mukozal hücre hasarına rağmen gastrik pitdeki proliferatif zon çabucak hasarı karşılar ve hücre proliferasyonu gelişir. Eğer vasküler hasar yoksa veya az ise süperfisyal epitelin % 95'i etanolla yıkıldığı halde hasardan 15–60 dakika sonra derindeki kübik hücreler yüzeyi kaplar. Vasküler hasar ve derin hemorajik erozyon veya ülserlerin yokluğunda, gastrik mukozanın epitelyal yenilenmesi son derece hızlı ve yeterlidir. Başka bir deyişle eğer vasküler hasarı farmakolojik olarak dikkate alırsak, gastrik mukozal epitel doğal ve yeterli tamir kapasitesinden dolayı kendi kendine iyileşir.^{77, 78}

Belirtildiği üzere gastrik hasarın midedeki savunma ve yıkıcı faktörlerin etkileşim sürecindeki düzensizlikten ileri geldiği iyi bilinmektedir. Gastrik hasar; mide ve duodenumda mukus, bikarbonat, PG sentezi gibi mukozal koruma mekanizmaları ile mukozaya zarar verebilen asit-pepsin arasındaki dengenin bozulması ile ortaya çıkar. Asit sekresyonu ve koruyucu mukoza bariyerindeki bozukluklara ilave olarak genetik yatkınlık (irsiyet), stres, travma, sepsis, hemorajik şok, yanıklar, pulmoner ve karaciğer hastalıkları, rezerpin, epinefrin, steroidler, sigara kullanımı, alkol, aspirin ve İND gibi NSAİİ'ler, *Helicobacter pylori* ve *Herpes simplex* virüsü (Tip I/HSV-1) hastalığı meydana getiren faktörlerdir. Hastaların yaklaşık % 60-80'inde etyolojik faktör bilinmemekle beraber hastalık gelişimindeki fizyopatoloji birbirlerine benzerdir.^{1, 3, 6, 7,}

⁷⁹ Bunun yanı sıra, insanlarda kronik ülserlerin % 75-85'inin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile meydana geldiği gösterilmiş olup, bu bakteri polimorfonükleer lökositlerin oksidatif baskısına yol açar. Bunun sonucunda önemli miktarda oksijen metabolitleri üretilir ve bu metabolitler ise dokuyu dejenere ederek ülsera sebep olur.^{6, 7}

Hayvanlarla yapılan araştırmalarda, ülser hastalığının sadece insanlarda değil aynı zamanda rat, kedi, köpek, sığır, domuz, kuzu ve tavuklarda da görüldüğünü

göstermiştir. Ülser hayvanlar arasında en yaygın olarak kedi, köpek gibi evcil hayvanlarda görülmektedir. Kedi ve köpeklerde gastrik hasar oluşmasının birçok nedeni olmakla beraber dengesiz yağ, karbohidrat ve protein içeren besin maddelerinin alınması ve çevresel stres yapıcı ajanların etkisinin de rolünün olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tavuk ve domuzlarda da çevresel stres ve beslenme faktörlerinin gastrik hasara neden olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan günümüzde ülser modeli için tercih edilen hayvanlar grubunda genellikle ratlar çok elverişli bulunmuştur ve antiülserojenik araştırmalarda tercih edilen hayvanlar olmuşlardır. Bu yüzden ratlarda⁸⁰⁻⁸² ve sığırlarda iklim, yaş ve sütten kesimin gastrik hasar oluşmasını etkilediği aynı zamanda beslenmenin, parazitik faktörlerin, savunma ve saldırgan faktörlerdeki değişikliklerin gastrik hasar oluşumu ile paralellik gösterdiği görülmektedir.⁸³⁻⁸⁵

NSAİİ'lerin günümüzde özellikle enflamatuvar menşeyli rahatsızlıklarda kullanımı fazladır. Bu ilaçların kullanımına bağlı olarak duodenum, mide, özofagus ve böbrekte önemli yan etkiler görülebilmektedir.⁸⁶ Endoskopik tarama sonuçları NSAİİ kullanan bireylerin % 35-60'ında midede erozyonlar ve submukozal kanamalar ile % 10-25'inde mide ve duodenumda ülserleri göstermektedir. Özellikle yaşlı kesimde bu oran daha da artmaktadır.^{86, 87} Yine bu ilaçları kullananların yaklaşık % 10'unun ölüm ile sonuçlandığı bildirilmiştir. NSAİİ'lere bağlı olarak meydana gelen hasar akut olarak 1-2 hafta içinde, kronik olarak ise dört hafta ve sonrasında meydana gelir.⁸⁶

Bütün bunlardan anlaşılacağı üzere ülseri meydana getiren önemli sebeplerden biri de NSAİİ kullanımıdır. NSAİİ kullanımı gelişen toplumlarda kullanım sıklığı oldukça artan ilaç gruplarından biridir. Ayrıca sosyoekonomik şartların daha iyiye gitmesi sonucu artan ortalama insan ömrü nüfustaki yaşlı oranını artırmış olup kronik hastalıklara bağlı NSAİİ kullanımını artıran bir başka neden haline gelmiştir. NSAİİ'lerin ülser yapıcı etkileri, enflamatuvar bozukluklardaki kullanımlarının en

büyük dezavantajı olmaya devam etmektedir. NSAİİ'ler tarafından uyarılan gastrik hasarların oluşum mekanizması ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Gastrik hasarların oluşum mekanizmasına yönelik olarak; PG biyosentezinin inhibisyonu, lokal kan akışında bir azalmanın olması, topikal tahriş, yeniden yapılanma ve doku onarımının engellenmesine yönelik çalışmalar da mevcuttur.^{10, 12, 14}

İND'nin COX enzim sistemini inhibe ederek antienflamatuvar aktivite gösterdiği belirlenmiştir. 1990'lı yıllara kadar COX enziminin tek tip olduğu bilinmekteydi fakat daha sonra iki izozimi olduğu anlaşılmıştır. COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoziminin genetik kodları da farklıdır.⁸⁸⁻⁹¹ Hatta COX-3 olarak adlandırılan 3. izoenzim üzerine de çalışmalar yapılmaktadır. COX-1 vücutta, damar endoteli, mide mukozası, böbrek, kalp ve trombositlerde bulunan predominant bir enzimdir. Fizyolojik uyarılarla aktive olur. COX-2 ise makrofajlarda ve diğer enflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri ile indüklenebilir. Enflamatuvar uyarılarla aktive olur.⁹² NSAİİ'lerin gastrik yan etkilerinden COX-1 inhibisyonu, antienflamatuvar etkilerinden ise daha çok COX-2 inhibisyonu sorumludur.⁹³ Aspirin ve İND, COX-1'e olan selektiviteleri COX-2'ye göre nispeten daha yüksektir. Hâlbuki flurbiprofen COX-2'yi COX-1'e göre daha fazla inhibe eder. COX-2 etkileri COX-1'e göre daha fazla olan NSAİİ'lerden meloksikam, tenoksikam ve nabumeton halen tıbbi kullanımı yaygın olan ilaçlardır.^{77, 91}

İND gibi antienflamatuvar ilaçların COX enzim sistemini bloke etmesi ise PG biyosentezinin baskılanması ve gastrik mukozal bariyerin bozulması sonucu gastrik hasarın oluşumuna neden olur. Yapılan araştırmalarda COX enziminin inhibisyonu sonucunda AA metabolizmasında bazı değişiklikler olduğu belirtilmiştir. 5-lipooksijenaz yolunda bir artış meydana gelir ve bu artış da gastrik mukozada hasara sebep veren serbest radikallerin üretilmesine neden olur.^{3, 4}

Oksijen radikallerinin stres, etanol ya da NSAİİ'lerle oluşturulan akut deneysel gastrik lezyonların patogenezindeki rolü hakkında çok sayıda araştırmalar yapılmıştır.^{15, 22, 24} Diğer yandan gastrik bikarbonat ve mukus sekresyonunun azalması NSAİİ'lerin hasarlayıcı etkisine yardım eder.⁹⁴ NSAİİ'lerin özellikle de İND'nin gastrik hasar oluşturmadaki temel mekanizmalarının arasında reaktif oksijen türlerinin artırılması ve PG miktarının düşürülmesi gelmektedir.⁸¹ Bu reaktif serbest radikallerin miktarındaki artış ve buna paralel olarak PG'lerin eksikliği midede gastrik asitlerin, safra tuzlarının ve etanolün tahrip edici etkilerini artırmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin gastrik ve duodenal mukozaya verdiği tahrip edici ülseratif etkileri (kanamalarda dâhil olmak üzere), hayvanlardan insanlara kadar geniş bir yelpazede araştırılmıştır.^{6, 95}

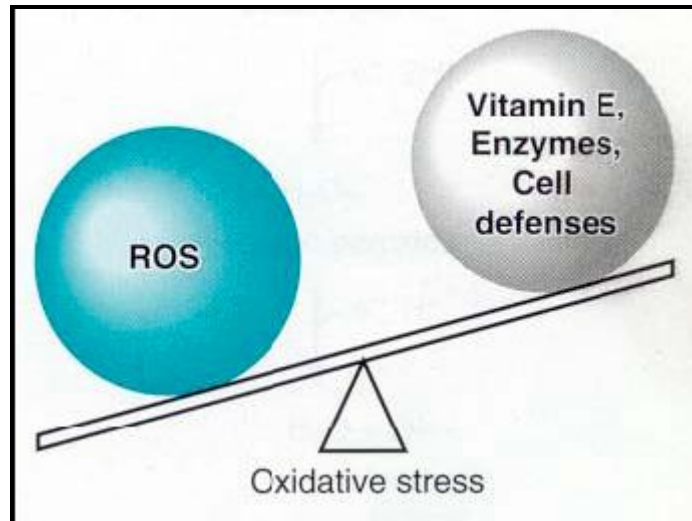
İND gibi NSAİİ'ler kullanılarak oluşturulan deneysel akut gastrik lezyonlarda oksijenden türevli serbest radikaller ve LPO'nun önemli rollerinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bu çalışmalarda lipid peroksit ve hidrojen peroksitin gastrik mukozal hücrelerde birikiminin hızlanmasına rağmen GPx aktivitesinin azaldığı görülmektedir. Hidroksil, süperoksit, hidrojen peroksit, nitrik oksit, peroksinitrit gibi radikallerin çeşitli reaksiyonlarla dokularda oluşturduğu hasarların yanısıra gastrik hasar oluşumunda da birçok reaksiyonu yönlendirdikleri görülmektedir. Bu yüzden gastrik mukozadaki ülser formasyonunun giderilmesinde antioksidan enzimlerin koruyucu fonksiyonlarının olduğu düşünülmektedir.^{15-19, 28, 80, 82, 85, 96-99}

Hücreler reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini önleyebilecek veya oluşan zararlı etkileri tamir edebilecek birçok mekanizmaya sahiptir. Reaktif oksijen türlerinin tahribatları, primer olarak enzimler ve sekonder olarak da antioksidan vitaminler, GSH ve melatonin gibi birçok makro ve mikro moleküller tarafından azaltılarak serbest radikallerin hücrelerde düşük ve belirli konsantrasyonlarda tutulmaları sağlanır.^{100, 101}

Reaktif oksijen türlerinden süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil ($HO^{\cdot}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'in fazla üretimi membran lipidlerinin, proteinlerin, nükleik asitlerin ve ekstraselüler matriks glikozaminoglikanlarının zarar görmesine bağlı olarak doku hasarı prosesini başlatabilir. Gastrik hasar oluşumunu tetikleyen mekanizmalardan birisinin de bu mekanizma olabileceği pek çok araştırmacı tarafından öne sürülmüştür.^{15-17, 20, 29, 35, 80-82} Serbest radikalleri etkisizleştiren sekonder moleküllerden GSH ise, gastrointestinal doku lipidlerini oksidatif hasardan korumada önemli görev üstlenmiştir.^{32-35, 43, 44, 101, 102} Bu gün bilinen pek çok etken madde ve bitki ekstraktlarının İND ile uyarılan gastrik hasar üzerine pozitif etkileri gösterilmiştir.¹⁰³⁻¹⁰⁹

2.3. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) meydana gelmesini ve oluşturduğu hasarı önlemek amacıyla antioksidan mekanizmalar geliştirilmiştir. Organizmalarda ROS'ların üretimi ve yıkılması arasında sürekli bir denge vardır. Bu dengenin ROS'ların lehine kayması oksidatif stresi artırırken (Şekil 2.4) organizmalar pek çok hastalığın ortaya çıkmasına elverişli hale gelmiş sayılır.¹¹⁰ Bu yüzden öncelikle serbest radikalleri iyi tanımak gereklidir.



Şekil 2.4. Reaktif oksijen radikalleri ile vücut savunmaları arasındaki denge⁷³

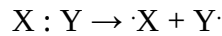
2.3.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller için çok çeşitli ifadeler bulunmasına rağmen ‘‘orbitallerinde eşleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün’’ tanımı üzerinde ortak durulan bir kanaatdir.¹¹¹

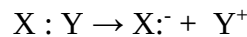
Elektronlar atomlar içerisinde orbital olarak bilinen uzay bölgelerinde en fazla iki tane olacak şekilde ve birbirlerine zıt konumda bulunmaktadırlar. Bazı geçiş metalleri yörüngelerinde tek elektron bulundurmalarına rağmen radikal özellik göstermezken bazı atom kombinasyonları (nitrit dioksit, nitrik oksit) bir orbitalinde tek elektron bulunduran dağılımları nedeni ile radikal özellik gösterirler. Bir molekülün serbest radikal olarak kabul edilmesi için elektron diziliminin yanı sıra kinetik aktivitelerine de bakılarak değerlendirme yapılması gerekir.

Serbest radikaller üç yolla meydana gelir.¹¹²

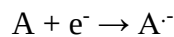
1) Hemolitik bağ ayrılması ve bir elektronun bir molekülden diğerine transfer edilmesi sonucu oluşan serbest radikallerdir. En yaygın görülen serbest radikal oluşumu hemolitik bağ ayrılmasıdır.



2) Bir molekülün heterolitik bölünmesi sonucu tek bir elektron kaybı ile sonuçlanan serbest radikaller.



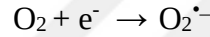
3) Bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi sonucu oluşan serbest radikaller.



Oksijen, biyolojik sistemlerdeki en temel radikal kaynağıdır. Çünkü orbitalinde iki adet eşleşmemiş elektron bulunur. Bu özellik oksijenin başka serbest radikalakallerle kolay reaksiyona girebilmesini sağlar. Aksine radikal olmayanlarla ise yavaş reaksiyona girmesini sağlamaktadır. Süperoksit, peroksit ve singlet oksijen gibi radikaller oksijenin orbitalindeki elektron dağılımının farklı olması sonucu ortaya çıkar. Aerobik canlılar oksijeni kullanarak besin maddelerini enerjiye çevirirler. Bu nedenle oksijenli solunum yapan canlılar serbest radikallere en fazla maruz kalan gruptur.¹¹³

2.3.2. Serbest radikal çeşitleri:

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$): Süperoksit radikali, oksijenin sahip olduğu iki elektrondan birini dışarıdan alarak indirgenmesi sonucu oluşur (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Süperoksit radikali oluşumu

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) aerobik hücrelerin hemen hepsinde bulunmaktadır. Süperoksit radikali fagositik hücreler tarafından üretilerek radikal oluşumunu artırdığı bilinmektedir.¹¹³

SOD ile hızlı bir şekilde hidrojen peroksit (H_2O_2) çevrildiğinden süperoksit radikali, az miktarda oksidatif hasarı meydana getirir. Buna ilaveten asidik durumlarda hidrojen peroksit ve peroksil ($HO_2^{\bullet}$) radikallerini üreten spontan reaksiyona da uğrayabilir. Bu radikalın asıl zararı geçiş metallerini indirgemede ortaya çıkmaktadır.

114

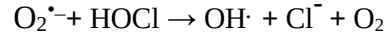
$O_2^{\bullet-}$ ve peroksil radikali reaksiyona girince biri okside olurken diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonu sonucu da H_2O_2 ve O_2 oluşur.

$O_2^{\bullet-}$ radikalının nitrik oksit radikali ile reaksiyonu sonunda ise peroksinitrit oluşur (Şekil 2.6).¹¹⁵



Şekil 2.6. Peroksinitrit radikali oluşumu

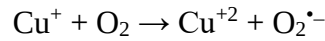
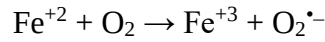
Hipoklorik asit (HOCl)' in oksijen ürünleriyle reaksiyon oksijen metabolitleri ile reaksiyona girme özelliğine sahip olması ile hidroksil (OH $\cdot$) radikalının oluştuğu görülmüştür (Şekil 2.7).¹¹⁶



Şekil 2.7. Hidroksil radikalının oluşumu

Hem indirgeyici (nitrobluetetrazolium ve sitokrom c' yi) hem yükseltgeyici (adrenalin, dopamin, askorbat ve hidroksilamini) bir özelliğe sahip olan süperoksit anyonu; redüktan olarak görev yaptığında ferrisitokrom c'nin redüksiyonunda bir elektron kaybeder ve oksijene okside olur, oksidan olarak görev yaptığında ise epinefrinin oksidasyonunda bir elektron alır ve hidrojen peroksit indirgenir.¹¹⁷

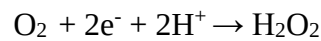
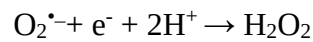
Diğer taraftan geçiş metallerinin otooksidasyonu sonucunda da süperoksit radikali oluşabilmektedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Geçiş metallerinin otooksidasyonu

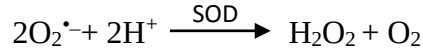
Tüm bu reaksiyonlar serbest radikallerin reaksiyonlarının hızlanmasını sağladığından önem taşımaktadır.¹¹⁸

Hidrojen peroksit (H₂O₂): Asidik ortamda moleküler oksijenin ortamdan iki elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması sonucu hidrojen peroksit meydana gelir (Şekil 2.9).¹¹⁹



Şekil 2.9. Hidrojen peroksit oluşumu

Biyolojik sistemlerdeki hidrojen peroksitin asıl kaynağı herhangi bir sistem tarafından üretilen süperoksit radikalının dismutasyon reaksiyonudur. Ayrıca ürat oksidaz, glukoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi enzimler iki elektronunu oksijene vererek H₂O₂ oluştururlar (Şekil 2.10).



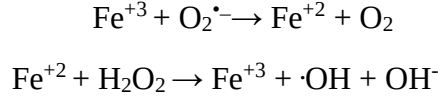
Şekil 2.10. Süperoksit radikalının dismutasyon reaksiyonu

Hidrojen peroksit kendi başına çok zayıf oksidan özellik gösterir. Çünkü ortaklanmamış bir elektron içermemektedir. Hidrojen peroksit gerektiğinde hücreler tarafından selenyum içeren GPx, CAT ve belirli peroksidazlar tarafından ortadan kaldırılabilir. Hidrojen peroksit serbest bir radikal olmadığı halde, ROS'lar içine girer ve serbest radikaller içerisinde önemli bir rol oynar. Çünkü Fe ve Cu gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve en zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolaylıkla yıkılabilir.¹¹⁹



Şekil 2.11. Haber-Weiss reaksiyonu

Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilir (Şekil 2.11). Haber- Weiss reaksiyonu katalizörlü veya katalizörsüz olarak meydana gelebilir. Ancak katalizör olmadığı zaman çok yavaş ilerler. Bu reaksiyonda önce ferri demir (Fe⁺³) süperoksit tarafından ferro demir' e (Fe⁺²) indirgenir. Daha sonra bu ferro demir kullanılarak Fenton reaksiyonu ile hidrojen peroksitten ·OH ve OH⁻ üretilir.^{120, 121} Reaksiyonun mekanizması aşağıdaki şekildedir (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Ferri demirin ferro demire indirgenme reaksiyonu

Hidroksil radikali (OH·): Hidroksil radikalleri, hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında yani fenton reaksiyonu sonucu ve suyun yüksek enerji ile iyonlarına ayrılması ile oluşan son derece reaktif oksidan radikaldır. Hidroksil radikali özellikle biyolojik moleküller üzerine saldıran ve olduğu yerde büyük hasarlara neden olan oldukça hareketli bir oksidandır.¹²²

Hidroksil radikali birçok biyolojik molekülden hidrojen atomu koparır. Bunlardan birisi de tiollerdir.

Meydana gelen sülfür radikali oksijenle birleşerek tiyol peroksil (RSO₂) ve sülfenil (RSO·) gibi oksisülfür radikallerini meydana getirir. Bu radikaller de biyolojik moleküllerde hasar yapıcı etkiye sahiptir.

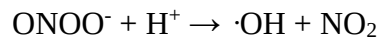
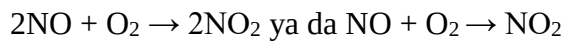
Belki de OH· en iyi tanımlanmış biyolojik hasarı LPO'yu artırmasıdır. Bu durum hidroksil radikallerinin membrana yakın bir yerde üretilmesi ve membran fosfolipid zincirinin yağ asidi tabakasına atak yapması ile meydana gelir. Ayrıca hidroksil radikalının AA gibi doymamış yağ asitlerine olan ilgisinin de fazla olduğu ileri sürülmektedir.

Singlet Oksijen (¹O₂): Singlet oksijen eşleşmemiş elektron ya da elektronlara sahip olmadığından dolayı bir serbest radikal değildir. Oksijenin eşleşmemiş elektronlardan birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale veya kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur. Ancak orbitalinde içerdiği elektronların aynı yönlü olması singlet oksijenin diğer ROS'lar ile okside olmasını

artırmaktadır. Singlet oksijen özellikle fotokimyasal reaksiyonlar için oldukça önemlidir.^{110, 123}

Nitrik oksit (NO·) ve nitrojen dioksit (NO₂): Nitrik oksit ve nitrojen dioksit eşleşmemiş elektronları ile birer radikaldirler. Nitrojen dioksit, nitrik oksitin oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir ve oldukça zehirli, güçlü bir oksidandır (Şekil 2.13). Oksijen redüksiyonu sırasında NO₂'ye maruz kalması durumunda AA metabolizmasının NO₂ konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Düşük miktarda NO₂'nin AA metabolizmasını büyük oranda artırdığı gözlenmiştir.^{119, 124, 125}

Nitrik oksit L-arjinin amino asitinden in vivo olarak üretilmektedir. NO kokusuz, renksiz ve az indirgenebilen oksidan bir gazdır. Son yıllarda radikal olan nitrik oksit üzerinde oldukça fazla durulmaya başlanmıştır. Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde süperoksit, tiyol grupları ve nitrojen dioksit ile hızlı reaksiyonlar oluşturmaktadır. Diğer radikallerle birlikte diabetes mellitus, septik şok, kalp bozuklukları, Alzheimer hastalığı ve gastrik ülserlerin oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.^{119, 125, 126}



Şekil 2.13. Nitrik oksit radikali oluşumu

Diğer Serbest Radikaller: ROS' ların etkisi sonucu karbon merkezli radikaller (R·), peroksil radikalleri (ROO·), alkoksil radikalleri (RO·), tiyol radikalleri (RS·) gibi önemli serbest radikallerde oluşabilir. Bunlardan özellikle polidoymamış yağ asitlerinden meydana gelen peroksil radikali yarı ömrü uzun olan bir radikaldir. Tiyol

radikalleri de tekrar oksijenle reaksiyona girerek sülfenil (RSO[·]) veya tiyol peroksil (RSO₂[·]) vb. gibi radikalleri oluşturabilirler.⁸⁵

2.3.3. Serbest Radikal Kaynakları:

Serbest radikaller organizmanın normal yaşamını sürdürmesi için gerekli olan metabolik faaliyetlerini devam ettirmesi için gerekli olan reaksiyonların sonunda oluşabildiği gibi stres ve radyasyon gibi çevresel faktörlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Bu nedenle serbest radikal kaynakları endojen ve ekzojen olmak üzere ikiye ayrılır.

Ekzojen radikal kaynakları:

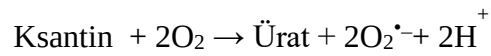
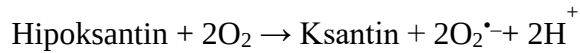
- 1) İlaç oksidasyonları
- 2) Radyasyon
- 3) Güneş ışığı, UV-ışınları
- 4) Sigara dumanı, egzoz gazları
- 5) Kükürtdioksit
- 6) Alışkanlık yapan maddeler
- 7) Çevresel ajanlar: Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksitler, pestisitler, solventler, anestezi maddeler, aromatik hidrokarbonlar gibi ksenobiyotikler.
- 8) Stres: Stres katekolamin düzeyini artırır ve artan katekolaminlerin oksidasyonu ile serbest radikal oluşumu gözlenir.^{83, 84, 110}

Endojen radikal kaynakları:

Küçük moleküllerin otooksidasyonu: Normal ortamda tiyoller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler, tetrahidrobiyopterin gibi pek çok bileşik otooksidasyon reaksiyonları ile serbest radikalleri oluşturur.¹²⁷

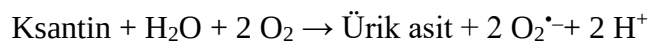
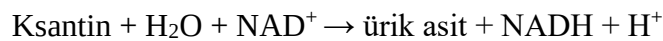
Enzimler ve proteinler: Bazı enzimlerin (ksantin oksidaz, aldehit oksidaz ve triptofan dioksijenaz) katalitik reaksiyonları sonucu serbest radikaller meydana gelir.^{110,}

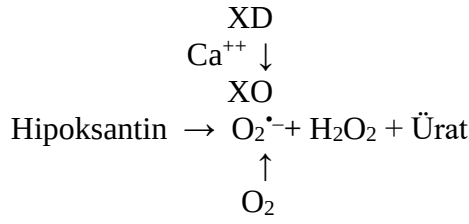
¹²⁸ Ksantin oksidaz normalde nikotinamid adenin dinükleotid (NAD)-bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal üretimine sebep olmaz. Fakat in vivo olarak oluşturulan iskemi, enzimin dehidrogenaz formundan oksidaz formuna dönüşmesine ve süperoksit radikalinin üretimine sebep olur. Ksantin oksidaz enzimi oksijen varlığında hipoksantini ksantine veya ksantini ürata oksitler (Şekil 2.14). Bu reaksiyonda elektron alıcısı moleküler oksijendir.^{27, 85, 110}



Şekil 2.14. Ksantin oksidaz enzim reaksiyonları

Hipoksantin- ksantin arasındaki bu tepkime sonucu oluşan süperoksitin yarattığı en büyük hasar vasküler sistemdedir. Fakat yapılan araştırmalar ksantin oksidaz enziminin barsak, akciğer, karaciğer, böbrek gibi dokularda da hasara neden olduğu gözlenmiştir.^{91, 97} Normalde NAD bağımlı dehidrogenaz olarak etki eder ve herhangi bir serbest radikal oluşumuna neden olmaz. Ancak ilk iskemi atağından sonra hücre membranı sahte sodyum-kalsiyum pompası oluşturma eğilimine girer. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artması proteazların miktarı artsa bile devam eder. Bu sırada hücre ksantin dehidrogenazın (XD) ksantin oksidaz (XO)' a dönüşümüne izin verir. Bu oluşan hücre içi olayların sonunda XD enzimi dehidrojenaz formundan oksidaz formuna dönüşür ve süperoksit radikalinin üretimine neden olur. Oluşan süperoksit radikalleri hızlı bir şekilde hidrojen peroksit dönüşür. Hidrojen peroksit güçlü bir radikal olmasa da, Fe^{+2} varlığında fenton reaksiyonu oluşturarak güçlü bir radikal olan hidroksil radikalinin oluşmasına neden olur (Şekil 2.15).^{81, 90, 112}





Şekil 2.15. Ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşüm reaksiyonları

Aldehit oksidaz yapı itibariyle ksantin oksidaza benzer ve substratlarının çoğunu da aynı şekilde kullanarak süperoksit radikali üretirler.⁸⁸

Mitokondriyal elektron transferi: Elektron taşıma sisteminden sızan elektronlar hücrelerde en büyük serbest radikal kaynaklarını oluşturmaktadır. Mitokondriyal ETS' den iki yerde elektron sızması meydana gelir. Bunlardan ilki, nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen fosfat (NADH)-dehidrogenaz basamağında, ikincisi ise koenzim Q ya da ubikinon basamağında olmaktadır. Son basamakta ise sitokrom oksidaz enzimi oksijenin yaklaşık % 97-99'unu harcayarak suya indirger. Geriye kalan % 1-3'ü bu sistemden sızan elektronlarla bir araya gelerek süperoksit radikalinin üretimini arttırır. Böylece NAD^+ bağlı substratlar, süksinat, adenosin di fosfat (ADP) ve oksijen gibi endojen faktörler oksidatif fosforilasyonu regüle ederek mitokondriyal radikal üretimine etki eder.^{81, 85, 89, 110}

Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri: Buradaki serbest radikal üretimi membrana bağlı sitokromların oksidasyonundan kaynaklanır. Membrana bağlı sitokrom P-450 ve b_5 , doymamış yağ asitleri ve ksenobiyotikleri redükte ederken dioksijen ve diğer substratları ise okside ederler.

Peroksizomlar: Peroksizomlar çok önemli hücre içi hidrojen peroksit kaynağıdır. Bu organeldeki D-aminoasit oksidaz, ürat oksidaz, L-hidroksilizin oksidaz ve yağ asidi açıl- CoA oksidaz gibi oksidazlar $\text{O}_2^{\bullet-}$ üretmeden, bol miktarda

hidrojen peroksit üretimine sebep olurlar. Ancak CAT aktivitesi çok yüksek olduğu için bu organelden sitozole ne kadar hidrojen peroksit geçtiği bilinmemektedir.¹¹⁷

Plazma membranı: Membrandaki serbest radikal üretimi önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü ekstraselüler ortamda üretilen radikaller hücre içine ulaşmadan önce plazma membranını geçip hedefe ulaşabilirler. Bu sırada plazma membranında bazı kimyasal reaksiyonlar meydana gelebilir ve membranda bulunan yapılar etkilenebilir.^{92, 93, 110}

Membranları en kolay ve basit geçebilen oksidan hidrojen peroksittir. Bu kolaylık onun protein ve lipidler ile daha kolay reaksiyona girebileceği anlamına gelir.

Serbest radikallerin nonfagositik hücre membranlarında NADPH-oksidaz aracılığı ile üretiminin serbest radikal oluşumunun önemli bir kaynağı olarak görülmektedir.^{77, 110}

Lipooksijenaz ve COX gibi plazma membranıyla bağlantılı enzimler ile mikrozomlar tarafından serbest radikal üretimi, bu enzimlerin predominant substratı olan araşidonik asit metabolizması ile ilişkili pek çok yeni buluş ve biyolojik açıdan önemli ürünlerin meydana gelmesinden dolayı ilginçtir. Bu ürünler PG' leri, tromboksanları, lökotrienleri ve anaflaksinin slow-reakting substratını içerir. Son zamanlarda araşidonat metabolizmasında yer alan bu enzimatik proseslerin otokatalitik LPO'ya öncülük etmesi bu konuya olan ilgiyi artırmıştır.

Serbest radikal üretimini bazı toksik maddeler artırabilir. Bu maddeler dört gruba ayrılır.^{94, 117}

- 1) Toksinin kendisi bir serbest radikaldir.
- 2) Toksin bir serbest radikale metabolize olabilir. Örneğin toksik bir madde olan karbontetra klorür (CCl₄) karaciğerde sitokrom P-450 tarafından triklorometil

(.CCl₃) serbest radikaline dönüştürülür. Bu radikalın oksijenle reaksiyona girmesi neticesinde meydana gelen peroksil radikali güçlü LPO başlatıcıdır.

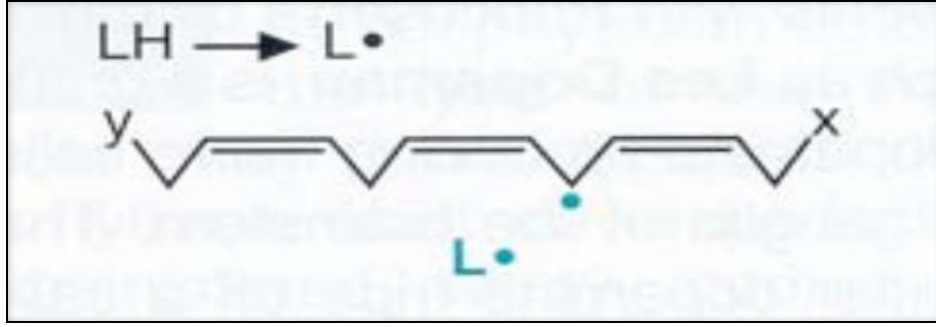
3) Toksinin metabolizması sonucu serbest oksijen radikali meydana gelir. Bunun en basit örneği paraguattır.

4) Toksin antioksidan aktiviteyi düşürebilir. Örneğin parasetamolün karaciğerde sitokrom P-450 tarafından glutatyonla reaksiyona girerek ve miktarını azaltan bir ürün meydana getirir.

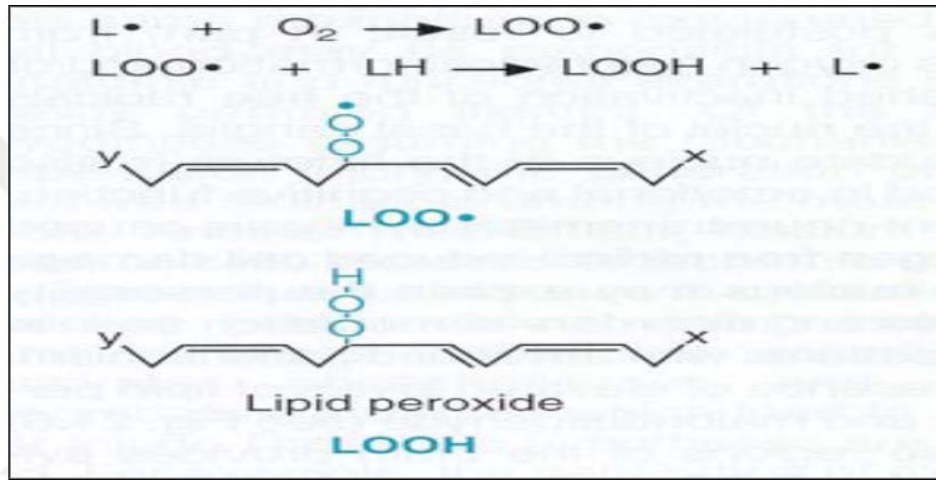
2.4.3. Serbest Radikallerin Etkileri:

Serbest radikaller etkilerini özellikle canlı hücreler için yaşamsal öneme sahip olan DNA, yağlar, proteinler ve karbonhidratlara saldırarak gösterirler. Mitokondride oksijenli solunum sonucunda meydana gelen serbest radikallerin alveolar epitel tabakada ve DNA'ya zarar vererek yapısal ve metabolik çeşitli hastalıkların oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.^{78, 81, 110, 129}

Membran lipidleri üzerine etkileri: Membranda serbest radikallerin en belirgin etkileri lipidler üzerine etki edip LPO'yu başlatmalarıdır. Polidoymamış yağ asitlerinin radikallerle oksidasyonu ile başlayan otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde devam eden ve yapıda büyük hasara sebep veren reaksiyondur. LPO'nun membranda meydana getirdiği hasar genellikle reaksiyon sırasında oluşan OH radikalının yan zincirlere saldırmasıyla oluşur.^{81, 110, 130, 131} Reaksiyon ilk olarak polidoymamış yağ asitlerinin içerdiği metilen grubundan (-CH₂-) bir hidrojen atomunun çıkartılması ile başlar ve sonuçta -CH- lipid radikali meydana gelir (Şekil 2.16). Oluşan bu yapı oldukça dayanıksız bir moleküldür. Bir seri değişikliğe uğrayarak ve pozisyon değiştirerek lipid peroksil yapıları meydana gelir (Şekil 2.17).



Şekil 2.16. Lipit radikalının oluşumu.¹¹¹



Şekil 2.17. Lipit radikalının lipit peroksit radikaline dönüşümü ve son olarak lipit peroksitin oluşumu.¹¹¹

Lipid peroksil radikalleri, membran yapısındaki diğer polidoymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni karbon merkezli radikaller oluştururken, kendileri de açığa çıkan H[•] parçacığı ile birleşerek lipid hidroperoksitlerine dönüşür ve böylece olay kendi kendine katalizlenerek devam ederek zincir reaksiyonlarının başlamasına neden olur.^{81, 83, 110, 119} Bu lipid hidroperoksitlerinin membranlarda birikimi sonucu, membranda hasar meydana gelir. Ayrıca lipid hidroperoksitleri geçiş metalleri katalizörlüğünde yıkılması sonucu çoğu zararlı olan aldehitler oluşur. Bunlardan iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. Oluşan bu aldehitler sayesinde membrandaki hasar LPO ile ifade edilmektedir.

Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması dolayısı ile reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerde meydana gelir. Peroksil radikalleri ve aldehitler, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olarak membranlarda, reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri inaktive etmek suretiyle membran proteinlerinde de ciddi hasarlar meydana getirebilirler. İyon transportunu etkileyebilirler.^{94, 111, 132, 133}

LPO reaksiyonu ya toplayıcı antioksidan reaksiyonlarla sonlandırılır veya otokatalitik yayılma reaksiyonları ile devam eder.¹¹⁹ LPO sonucunda membran yapısında çeşitli değişiklikler meydana gelir.¹³⁴ Bunlar kısaca:

- 1) LPO sırasında oluşan lipid hidroperoksitleri biomembranlar üzerinde yerleşmiş halde bulunan bazı enzimleri inhibe eder.
- 2) Tiyol gruplarını oksidasyona uğratarak membran üzerindeki protein-lipid ilişkisini bozar.
- 3) Membranın yapı taşlarından olan lipitlerin akışkanlığını bozar.
- 4) LPO sonucu oluşan serbest radikaller membran dışında da çeşitli yapısal moleküllerde bozulmalara neden olurlar.

Proteinler üzerine etkileri: Proteinler, lipitlere göre serbest radikallerden daha az etkilenirler. Proteinlerin etkilenme dereceleri içerdikleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren amino asitlerden (triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metiyonin, sistein gibi) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden daha çabuk etkilenirler. Proteinlerin radikaller ile reaksiyona girmesi sonucu karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Bu karbon merkezli radikallerden karbonillerin (PCO) ölçülmesi ile proteinlerde meydana gelen oksidatif hasar ölçülebilir. Serbest radikallerin oluşturduğu hasar sonucunda proteinlerde parçalanma, çapraz bağlanmalar ve proteinlerin agregasyonu meydana gelebilir. Birçok

biyokimyasal yapının ve özellikle enzimlerin yapısında bulunan proteinlerin hasar görmesi sonucu hücrenin normal fonksiyonlarında bozukluklar ve enzim aktivitelerinde aksaklıklar meydana gelir.^{81, 110, 135}

Proteinlerin çok farklı şekillerde modifikasyona uğramasına bağlı olarak, protein oksidasyonunun tek bir evrensel belirteci yoktur. Bazı oksidatif protein modifikasyonları, hem oksidasyona uğrayan amino asit miktarı, hem de oluşturulan ürünler bakımından gayet spesifiklerdir. Bazı oksidatif protein modifikasyonları ise geniş çaplı özellik taşıyıcı ve çok sayıda amino asitte değişikliğe yol açarak, yine çok sayıda ürün oluşturabilir. Spesifik modifikasyonlara tirozin' nin ditirozine dönüşümü, geniş çaplı modifikasyonlara ise arginin, lizin ve tirozin amino asitlerinin yan zincirlerinin, 4-hidroksi-2-nonenal ile reaksiyonu sonucunda oluşan PCO'ler örnek olarak gösterilebilir.^{136, 137}

DNA üzerine etkileri: İyonize edici radyasyondan kaynaklanan hücre ölümünün başlıca nedeni olarak nükleik asitlerin ROS'ler ile reaksiyona girmesi ve bu reaksiyon sonucunda DNA'da mutasyona ve hücre ölümüne yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca LPO sonucu oluşan malondialdehit (MDA)'nın nadirde olsa DNA'da mutasyona sebep olduğu, beslenme ve yaşam şekli gibi faktörlerle bir araya gelerek kanser ve genetik bazı hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir.^{138, 139}

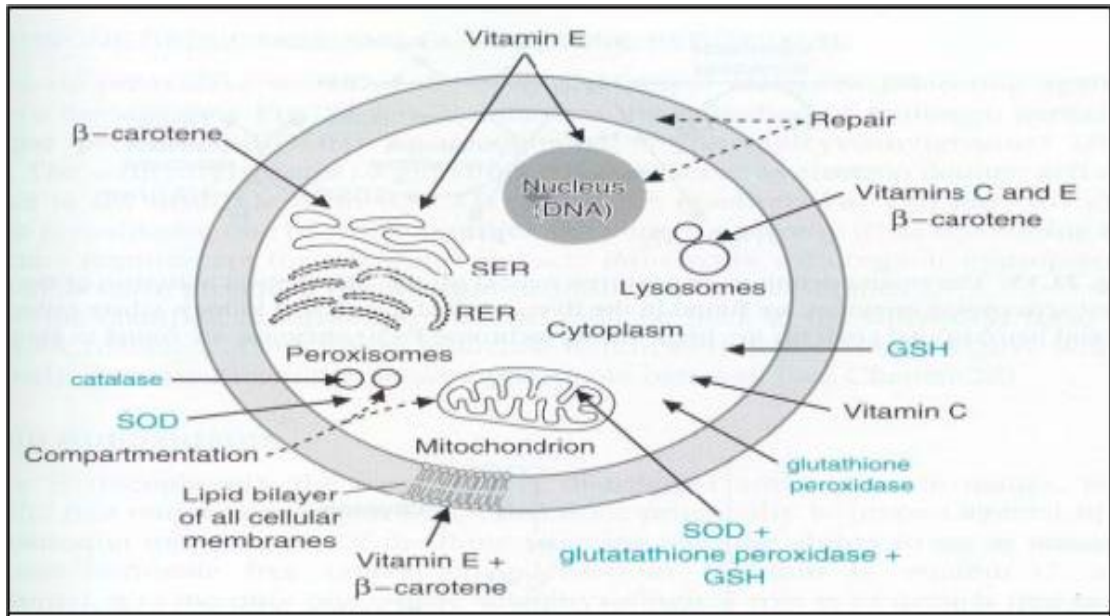
Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girer ve değişikliklere yol açar. Eğer hidroksil radikali DNA' nın yakınında meydana gelirse mutasyonlara neden olabilir. Hidroksil radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarır veya çift bağlara katılma tepkimeleri ile sonuçlanan tepkimelere girer ve DNA hasarına neden olurlar. Hidroksil radikali singlet oksijenin nükleik asitlerle tepkimeye girme yeteneği daha sınırlıdır. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren

moleküllerle daha kolay tepkimeye girer.^{140, 141} Aktive olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. Reaktif oksijen türleri, DNA' nın oksidatif hasarı sonucu karsinogenesis ve çeşitli hastalıklara neden olabilir.^{81, 110, 129, 139, 142}

2.4.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlılar serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek için hem hücre içerisinde hem de hücre membranının da etki gösteren birçok koruyucu mekanizmaya sahiptirler. Bu mekanizmalar gerek radikal üretimini engelleyerek gerekse oluşan radikallerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır.

İşte canlı organizmaların oluşturduğu bu sisteme antioksidan savunma sistemi veya kısaca antioksidanlar denilmektedir. Antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmakla beraber serbest radikal oluşumunu engelleyen ve mevcut radikalleri etkisiz hale getirenler veya enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılabilir (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. Genel anlamda antioksidan sistem elemanlarını bir arada gösteren şema

A) Endojen (Doğal) Antioksidanlar:

1) Primer Antioksidanlar (Enzimler):

Süperoksit dismutaz (SOD): SOD enzimi süperoksitin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen enzimdir. SOD'un aktivitesi yaş artışıyla beraber artar. SOD yaklaşık olarak bütün canlılarda bulunmaktadır. Memelilerde üç tipi vardır. Bunlar sitozolde bulunan dimerik Cu ve Zn ihtiva eden Cu-ZnSOD, ekstraselüler etki gösteren ECSOD ve mitokondri de bulunan tetramerik Mn ihtiva eden Mn-SOD izomerlerdir. SOD'un Fe ihtiva eden izomeri Fe-SOD ise sadece mikroorganizmalarda ve bazı bitkilerde bulunmaktadır. SOD'un tüm çeşitleri süperoksitin dismutasyon reaksiyonunu katalizleyebilirler (Şekil 2.19).¹⁴³⁻¹⁴⁵



Şekil 2.19. Süperoksit dismutasyon reaksiyonu

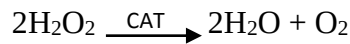
Süperoksit radikallerinin dismutasyonunu katalizleyen bu enzim ilk olarak inek eritrositlerinden saflaştırılmış ve daha sonraki çalışmalarda insan eritrositlerinde de tesbit edilmiştir. Birçok deney sisteminde çalışılan bu enzimin ksantin-ksantin oksidaz deney sistemine eklendiğinde sitokrom c'nin indirgenmesini inhibe ettiği görülmüştür. Hemen hemen bütün canlılarda bulunan ve süperoksit gibi oldukça saldırgan bir radikalın etkisini ortadan kaldıran SOD'un canlılarda önemli roller üstlendiği ve yaşamsal etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.^{73, 81, 99, 110}

Cu-Zn SOD; ilk kez 1969 yılında Mc Cord ve Fridovich tarafından tanımlanmıştır. Cu-Zn SOD, hayvansal hücrelerin sitozolünde yer alan enzimin molekül ağırlığı yaklaşık olarak 32.000 Dalton'dur. Birbirinin aynı olan iki alt üniteden meydana gelir. Her alt ünite bir Cu atomu ve bir Zn atomu, bir zincir içi disülfür köprüsü, bir sülfhidril grubu ve bir asetilenmiş terminal amino grubu bulunduğu tesbit edilmiştir.¹²⁷

Mn-SOD; prokaryotik hücreler molekül ağırlığı 40.000 Dalton olan, birbirinin aynı olan iki alt birimden oluşan ve enzimin alt birimi başına birer atom Mn bağlı olan enzimdir. Mitokondri dismutazı da diğer prokaryotik hücrelerdeki dismutaza benzer, ancak 80.000 molekül ağırlığında tetramer yapıdadır. Mitokondri ve diğer prokaryotların dismutazlarının pek çok ortak özelliği primer yapıları da birbirine çok benzerdir. Ancak aynı tepkimeyi katalizlemeleri dışında Mn-SOD ile Cu-Zn SOD arasında hiçbir ortak yapısal özellik yoktur.¹⁴⁶

Bazı bakteriler birden fazla SOD içerirler. Bunlardan biri bütün prokaryotlarda bulunan Mn-SOD olup, hücre sitoplazmasında bulunur. Bazı bakteriler periplazmik bölgelerinde demir içeren bir SOD (FeSOD) bulundurur.¹⁴⁷ Serbest radikallerin oluşturduğu yıkıcı etkinin önlenmesinde SOD enziminin CAT enzimi ile birlikte incelenmesi gerektiği ve hatta iki enzimin bir kompleks haline getirilip fenton reaksiyonu sonucu oluşan radikallerin giderilmesinde daha etkili olacağı düşünülmektedir. Çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan hidrojen peroksit oksijenin toksik türlerinden biridir ve CAT tarafından birikimi önlenmektedir.^{73, 99}

Katalaz (CAT): CAT, tüm canlı hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan, dört tane alt grup içeren ve her bir alt grubu 60.000 Dalton ağırlığında olan enzimdir. Bu enzimin en önemli görevi hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya katalizlemektir (Şekil 2.20).^{73, 81, 99, 110, 148, 149}



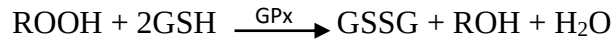
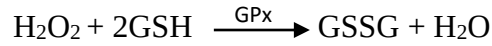
Şekil 2.20. Katalazın hidrojen peroksiti indirgeme reaksiyonu

CAT enzimi daha çok peroksizomlarda lokalizedir. CAT' ın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ile metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere

karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etmez. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarda bulunmaktadır.^{117, 150, 151}

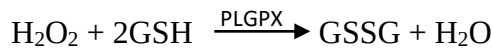
Glutasyon peroksidaz (GPx): GPx enziminin varlığı ilk defa Mills tarafından 1957 yılında memeli eritrositlerinde saptanmıştır. Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. Molekül ağırlığı ise yaklaşık olarak 85.000 Dalton' dur. Birbirinin aynı dört subünitten oluşan tetramerik bir enzimdir. Her subünit bir selenyum atomu içerir. Bu nedenle hücreleri çeşitli hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olduğu düşünülmektedir.^{18, 152}

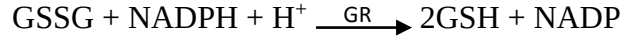
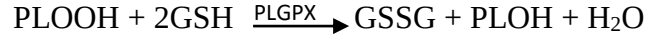
Enzim aktivitesinin % 60-75' i ökaryot hücrelerin sitoplazmasında bulunur. % 25-40' ı ise mitokondridedir. GPx, intrasellüler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. Bu nedenle hücrenin özellikle sitozolik kompartmanında yer alan bu enzim hücrenin yapısını ve fonksiyonunu korur.^{153, 154} GPx, aşağıdaki reaksiyonları katalizler (Şekil 2.21).^{73, 155, 156}



Şekil 2.21. Glutasyon peroksidazın indirgeme reaksiyonu

Membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkole indirgeyen fosfolipid hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGPx) da selenyum atomu içerir ve monomerik yapıdadır. Ayrıca sitozolik bir enzimdir. Membrana bağlı antioksidan olan vitamin E' nin yetersiz olduğu durumlarda PLGPx membranın peroksidasyonuna karşı korunmasını sağlar.^{157, 158}





Şekil 2.22. Glutayon peroksidaz ve glutatyon redüktaz reaksiyonları

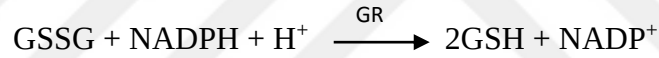
Hidroperoksitlerin redükte olması ile meydana gelen okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazı (GR) katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH' ye dönüşür (Şekil 2.22).

GPx'in, hücredeki dağılımı, GR'ye bağımlıdır. Her iki enzim de sitozolde en yüksek konsantrasyonlarda bulunur.¹⁵⁸

Glutatyon-s-transferaz (GST): “Selenyuma bağlı olmayan GPx” olarak adlandırılır. GST' ler, sisteinin sülfür atomu üzerinden çeşitli elektrofillere glutatyonu aktaran proteinlerdir. *E. coli*' den insana kadar çok çeşitli türlerden GST saflaştırılabilirken en çok da sıçan karaciğerinden saflaştırılmıştır.¹⁵⁹

GST'ler başta araşidonik ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere LPO'lara karşı Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi koruyucu mekanizma oluştururlar.¹⁶⁰ GST'ler antioksidan aktivitelerine ilave olarak çok önemli biyokimyasal fonksiyonlara da sahiptirler. Katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahip GST' lerin tüm canlı hücrelerde bulunması hayati önemlerinin bir göstergesidir. Hem detoksifikasyon yaparlar, hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır. Katalitik olarak, yabancı maddeleri GSH'deki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak onların elektrofilik bölgelerini nötralize eder ve ürünün daha fazla suda çözünür hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir ve daha ileri bir ürüne metabolize olabilirler. GSH'den glutamat ve glisin koparılmasından sonra sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asitlere dönüştürülür.¹⁶⁰

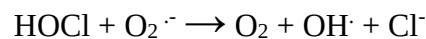
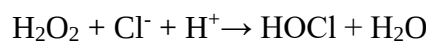
Glutasyon redüktaz (GR): GR 50.000 Daltonluk alt birimlere sahip bir dimerdir. Görevi yükseltgenmiş glutasyonu (GSSG) indirgenmiş GSH hale çevirmektir (Şekil 2.23). Bu indirgenme işlemi sırasında NADPH'den gelen elektronlar GSG'nin disülfid bağına direkt olarak transfer edilemezler. Sıklıkla önce NADPH'den sıkıca bağlı bulunan fenil adenin difosfat (FAD)'a transfer edilirler. Daha sonraki alt birimlerdeki 2 sistein arasında bulunan disülfid köprüsüne transfer edilmek suretiyle GSSG'ye aktarılmış olurlar. Her bir subunit 3 tane yapısal alan içerir, bunlar: FAD bağlayıcı olan, NADPH bağlayıcı olan ve ara yüz alanıdır. FAD alanı ve NADP⁺ alanı birbirine benzer ve diğer dehidrojenazlardaki nükleotid bağlayıcı alanlara benzerler. FAD ve NADP⁺ nin izoalloksozin ve nikotinamid halkaları birbirine geçecek şekilde geniş ölçüde aralarında bağlanırlar. GSSG için bağlayıcı alanın bir alt biriminin FAD alanı ile diğer alt birimin ara yüz alanından meydana geldiği belirtmek gerekir.¹⁶¹



Şekil 2.23. Yükseltgenmiş glutasyonun indirgenme reaksiyonu

Alyuvarlardaki pentoz fosfat yolu ise, GR' nin GSSG' yi GSH' ye çevrimi için gereken NADPH' yi sağlar.¹⁶²

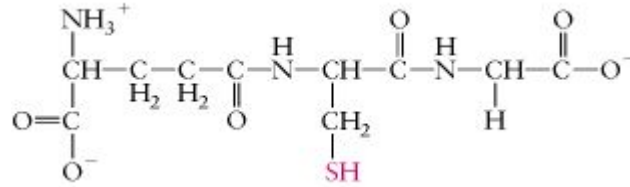
Miyeloperoksidaz (MPO): Nötrofillerde fazla miktarda bulunan bu enzim serbest radikal olan H₂O₂' den hipoklorik asit (HOCl) meydana getirir. MPO aktivitesinin atmasına bağlı olarak membrandan kolayca H₂O₂ geçer ve bakteriye toksik etki yapar veya güçlü bir radikal olan hidroksil radikaline dönüşür. Daha sonra ortamdaki Cl⁻ iyonlarını HOCl' ye dönüştürmektedir (Şekil 2.24).^{73, 162, 163}



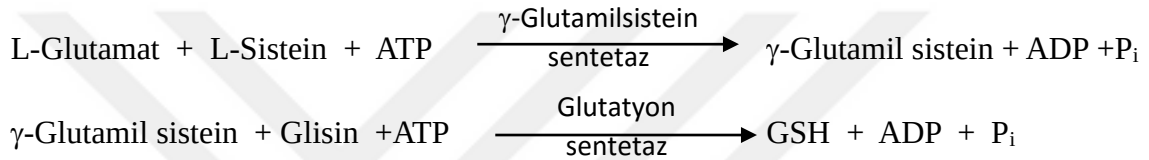
Şekil 2.24. Hipoklorik asitten hidroksil radikali oluşumu

2) Sekonder antioksidanlar:

Glutasyon (GSH): L-glutamat, L-sistein ve glisinden oluşan GSH iki basamakta meydana gelir (Şekil 2.25 ve 2.26).¹⁶⁴



Şekil 2.25. Glutasyonun molekül yapısı⁷³



Şekil 2.26. Glutasyonun sentezi

Hemoglobin ve eritrositlerde bulunan GSH, sülfidril tamponu olarak fonksyon gösterir. Aktif bölgesinde selenyum elementini içerir ve GPx enzimi ile H₂O₂' yi alyuvarlardan uzaklaştırır. Bu olay hemoglobinlerde çok önemlidir. Çünkü hemoglobinlerde birikecek olan H₂O₂ hemoglobinin metemoglobine dönüşerek alyuvarların ömrünü azaltacaktır.^{162, 164, 165} GSH, H₂O₂ ve başka organik oksitlerin zehirlerini ortadan kaldırabilir. Bazı oksidaz reaksiyonlarında GPx'e substrat olarak katılır ve sülfidril gruplarını korur. Yokluğunda ise bu olaylar katalizlenemez ve H₂O₂ birikimi gözlenir. Dolayısıyla hücrelerde sürekli olarak GSSG, GR tarafından glutasyonu indirger ve miktarının düzenlenmesini sağlar.¹⁶⁶ GSH, sistein tiyol gruplarını taşıyan doğal aktivatördür. Enzimler bu gruplarının oksitlendiği durumlarda inaktive olurlar. Dolayısıyla GSH hücre içi derişimi kontrol edeek enzimlerin aktivitesini düzenleyebilir.¹⁶⁶

Diğer sekonder antioksidanlar: Vitaminlerin, vücutta eser miktarda bulunmalarına rağmen fonksikimyasal reaksiyonlara katılırken fonksiyonları oldukça önemlidir. Gıdalarla alınan vitaminlerin bir kısmı meabolizmada biyokimyasal reaksiyonlara katılırken bir kısmı da (A, E ve C vit.) radikallerin oluşturduğu hasarı önlemede antioksidan madde gibi işlev görürler. Bu vitaminlerin parsiyal oksijen öncülü olmasının yanı sıra antioksidan özellikleri de bilinmektedir. Hücre dışında A vit. öncüsü olan β -Karoten görev yaparken dışarıdan içeri sızmak isteyen radikallere karşı E vit. karşı koymaktadır.^{110, 167} Yine yapısal olarak suda çözünebilen C vit. hücre içinde serbest radikallerin etkisini söndürmektedir. İnce barsaktan kolay emilebilen E vit. yağda çözünen ve hücre membranlarında koruyucu etkisi bilinen bir antioksidan vitamindir.^{81, 110, 168-170}

B) Ekzojen antioksidanlar:

- a) Ksantin oksidaz inhibitörleri: Tungsten, allopürinol, oksipürnol, folik asit ve pterin aldehit
- b) Soya fasulyesi inhibitörleri: Ksantin dehidrojenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler.
- c) NADPH oksidaz inhibitörleri: Adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, cetiedil ve difenilin iyodoniyum
- d) Rekombinant süperoksit dismutaz
- e) Troloks-c: E vitamini analogu
- f) Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler: GPx aktivitesini artırırılar. Bunlar; Ebselen ve asetil sisteindir.
- g) Diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları: Mannitol ve albümin

h) Demir redoks döngüsünün inhibitörleri: Desferroksamin ve seruloplazmin

ı) Nötrofil adezyon inhibitörleri

i) Sitokinler:

- Tümör Nekroz Faktör (TNF)

- Interlökin 1

k) Barbitüratlar

l) Demir şelatörleri¹⁷¹

C) Gıda antioksidanları:

- Butillenmiş hidroksitoluen (BHT)

- Etoksiguin

- Butillenmiş hidroksianisol (BHA)

- Propilgalat

- Sodyum benzoat

- Fe-superoksid dismutaz^{110, 171}

2.4.5. Antioksidan Etki Tipleri:

Antioksidanlar;

1) Toplayıcı etki: Radikalleri tuatarak veya radikal olmayan başka bir moleküle çevirerek

2) Bastırıcı etki: Radikalleri inaktif forma çevirerek

3) Onarıcı etki: DNA’ da meydana gelmiş olan hasarı önlemeye çalışarak

4) Zincir kırıcı etki: Radikalleri kendine bağlayıp fonksiyonlarını sonlandıracak

şekilde etki ederler. ^{73, 81, 110, 167, 171}

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deneylerde Kullanılan Kimyasallar

Biyokimyasal ölçümlerde kullanılan bütün kimyasal malzemeler Sigma Chemicals Company (Germany)' den, ülser deneylerinde kullanılan ilaçlar; İndometazin (İND) (Endol kapsül, 25 mg) ve Famotidin (FAM) (Neotab tablet, 40 mg) Deva İlaç' dan temin edilmiştir.

3.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Soğutmalı santrifüj	: Hettich Universal 32 R
UV-visible spektrofotometre	: Thermo Spectronic-HELIOS β
pH metre	: Schott CG 842
Hassas terazi	: Scaltec SPB 31
Derin dondurucu	: Sanyo MDF - 235
Magnetik karıştırıcılar	: Boeco MSH 300
Otomatik pipetler	: Eppendorf
Buzdolabı	: Profilo
Distile su cihazı	: GFL 2012
Çalkalayıcılı su banyosu	: Memmert
Homojenizatör	: Ika-Werke

3.3. Tarçın, Kimyon ve Sumak Baharatlarının Su Ekstraktlarının Hazırlanması

Baharat örnekleri bir havanda sıvı azot ile muamele edilerek toz haline getirildi. Her birinden 100'er g örnek tartılarak bir Soxhlet cihazı balonuna yerleştirildi. Bir çalkalayıcılı su banyosunda iki gün süreyle ekstrakte edildi. Her baharat örneği için su çözücü sistemi (50 °C, 250 ml x 4) kullanıldı. Ekstraktlar süzüldü ve çözücü içeriği döner buharlaştırıcı (evaporatör) da düşük basınç ve düşük sıcaklıkta uzaklaştırıldı. Ekstraktlar 5 µm-Hg basınç altında liyofilize edildi.

3.4. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları:

1) MPx Homojenat Tamponu (50 mM pH 6.0, % 0.5 HTAB (MA, 364.5-hexadecy three methyl ammonium bromide) içeren Fosfat Tamponu: 1.02 g KH_2PO_4 ve 0.75 g HTAB alınarak 125 ml saf suda çözüldü, pH' sı pH metre ile 6.0' a ayarlandı ve hacmi saf su ile 150 ml' ye tamamlandı.

2) MPx Ölçüm karışımı 50 mM KH_2PO_4 pH 6' sı (MA, 136.09) olan 0.167 mg/ml o-dianizidin-HCl ve % 0.0005 H_2O_2 içeren 45 ml ölçüm karışımı):

A) 0.167 mg/ ml o-dianizidin-HCl 45 ml: (MA, 317.2), 7.5 mg o-dianizidin-HCl

B) % 0.0005 H_2O_2 (% 30) 45 ml için: 83.3 µl % 30' luk H_2O_2 ' den alınarak 500 ml' ye tamamlanmış çözeltiden 4.5 ml alındı.

C) 50 mM KH_2PO_4 pH 6.0: 0.3062 g KH_2PO_4 alındı.

Bu üç tartım alındı, 40 ml saf suda çözüldü, pH' sı 6.0' ya ayarlandı ve hacmi distile su ile 45 ml' ye tamamlandı.

3) LPO Homojenat Tamponu (% 10 KCl): 10 g KCl alınarak bir miktar distile suda çözüldü ve hacmi saf su ile 100 ml' ye tamamlandı.

4) LPO Ölçüm karışımı:

A) % 8 Sodyum lauril sülfat (SLS): 0.8 g SLS alınıp bir miktar saf suda çözöldü ve hacmi saf su ile 10 ml' ye tamamlandı.

B) % 0.08 Tiyobarbütirik (TBA): 0.48 g TBA alınarak 1–2 damla 1 M NaOH çözeltisi ilavesi ile bir miktar saf suda çözöldü. Daha sonra saf su ile hacmi 60 ml' ye tamamlandı.

C) % 20 Asetik asit: 13 ml glasiyel asetik asit alındı, üzerine 65 ml distile su eklendi.

5) CAT Homojenat Tamponu (50 mM pH 7.8, %1 Triton X-100 içeren Fosfat Tamponu): 1.7 g KH_2PO_4 ve 2.5 ml Triton X-100 alınarak 200 ml saf suda çözöldü, pH' sı bir pH metre kullanılarak 7.8' e ayarlandı ve sonra hacmi saf su ile 250 ml' ye tamamlandı.

6) CAT Ölçüm Karışımı (40 mM, pH 7'de H_2O_2 içeren 50 mM Fosfat Tamponu): 1020 μl H_2O_2 ve 1.7 g KH_2PO_4 200 ml saf suda çözöldü, pH'sı bir pH metre kullanılarak 7.0' ye ayarlandı ve sonra hacmi 250 ml' ye tamamlandı.

7) GSH Homojenat Tamponu: 1.514 g Tris-HCl 200 ml saf suda çözöldü, pH'sı bir pH metre kullanılarak 7.4'e ayarlandı ve sonra hacmi saf su ile 250 ml'ye tamamlandı.

8) GSH Ölçüm Tamponu: 6.05 g Tris-HCl ve 0.0146 g EDTA alınarak 200 ml saf suda çözöldü, pH'sı bir pH metre kullanılarak 8.2'ye ayarlandı ve sonra hacmi saf su ile 250 ml'ye tamamlandı.

9) GSH miktarını ölçmek için gereken çözelti: 0.03963 g DTNB (5.5 ⁻-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) alındı ve bir miktar metil alkolde çözülerek hacmi yine metil alkol ile 10 ml'ye tamamlandı.

10) SOD Homojenat Tamponu: 1.7 g KH₂PO₄ ve 0.73 g EDTA alınarak 200 ml saf suda çözöldü, pH' sı bir pH metre kullanılarak 7.8'e ayarlandı ve sonra hacmi saf su ile 250 ml'ye tamamlandı.

11) SOD Ölçüm Karışımı:

A - 0.3 mM Ksantin: 0.0018 g Ksantin alınarak bir miktar saf suda çözöldü ve hacmi saf su ile 40 ml'ye tamamlandı.

B - 0.6 mM EDTA: 0.0035 g EDTA alındı, bir miktar saf suda çözöldü ve hacmi saf su ile 20 ml'ye tamamlandı (2 damla 5 M NaOH ile çözünür).

C - 150 µM NBT (Nitro blue tetrazolium) : 0.0024 g NBT alınarak bir miktar saf suda çözöldü ve hacmi saf su ile 20 ml'ye tamamlandı.

D - 0.4 M Na₂CO₃: 0.5088 g alınarak bir miktar saf suda çözöldü ve hacmi saf su ile 12 ml'ye tamamlandı.

E -1.2 g / L BSA (Bovine Serum Albumine): 0.0061 g tartılıp bir miktar saf suda çözöldü son hacim 6 ml'ye tamamlandı.

12) SOD enziminin aktivitesini ölçmek için gereken çözelti (167 U/L Xanthine oksidaz): Orijinal ambalajından (1 ml sinde 32 mg protein ve 0.3 U enzim ihtiva eden enzim) 34.79 µl alındı ve üzerine 2 ml soğuk 2 M (NH₄)₂SO₄ çözeltisi eklendi.

13) SOD enziminin aktivitesini ölçmek için gereken çözelti (2 M (NH₄)₂SO₄): 0.7928 g (NH₄)₂SO₄ alındı, bir miktar distile suda çözöldü son hacim 3 ml' ye

tamamlandı. Bu çözelti her seferinde taze olarak hazırlandı ve +4°C’ de saklanarak soğuk olarak kullanıldı.

14) SOD enziminin aktivitesini ölçmek için gereken çözelti (0.8 mM CuCl₂): 0.0108 g CuCl₂ alındı, bir miktar saf suda çözüldü ve hacmi saf su ile 100 ml’ye tamamlandı.

3.5. Deney Hayvanları

Bu çalışma, Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 31.03.2010 tarihli, 23 sayılı yazı izni ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2010/164 nolu proje ile desteklenmiştir.

Tez çalışmasında 180–200 g ağırlığında 90 adet erkek Wistar rat (Şekil 3.1) kullanılmıştır. Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi, Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarlarından temin edildi ve deneyler Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Hayvanlar deneye alınmadan önce gruplara ayrıldı, aynı standart şartlar altında muhafaza edildi ve beslendi.¹⁷²



Şekil 3.1. Araştırmada kullanılan Wistar rat.

3.6. İndometazin ile Ratlarda Ülser Oluşturulması, Famotidin (FAM) ve Baharat Ekstrelerinin Uygulanması

Bu çalışma; Guidobono ve arkadaşlarının yöntemi temel alınarak ufak değişiklikler yapılmak suretiyle, İND ile oluşturulan gastrik hasarlı dokular üzerine

tarçın, kimyon ve sumak gibi baharatların antiülser etkisini araştırmak üzere gerçekleştirilmiştir.^{173, 174}

Öncelikle deney hayvanları; gruplarda 6 adet rat bulunacak şekilde oluşturulmuş ve bir gün boyunca aç bırakılmıştır. Bu gruplar; ülser oluşumunu gözlemek için İND'nin uygulandığı negatif grup, ülser tedavisinde kullanılan FAM gibi referans ilaç grubu, enzim aktivitelerini değerlendirebilmek için sağlıklı (kontrol) grup ve her bir baharat ekstrelerinin 4 farklı dozunun verildiği gruplardır. Hayvanlar bir gün süreyle aç bırakılmış ve farklı dozlarda (50, 100, 200 ve 400) ekstreler olmak üzere uygulama grubundaki ratlara oral yoldan steril metal bir sonda ile verildi. FAM ve İND gruplarına ise aynı şekilde saf suda preparatları hazırlanarak verildi. Sağlıklı gruba hiçbir muamele yapılmadan diğer hayvanlar ile aynı şartlarda muhafaza edildi. Belirlenen dozlarda tüm ekstreler ve ilaçlar verildikten 5 dakika sonra oral yolla İND (25 mg/kg dozda) verildi. İND'nin uygulanmasında 6 saat sonra ise yüksek dozda anestezi madde (thiopental sodium 50 mg/kg) kullanılarak ratlar sakrifiye edildi ve mideleri çıkartıldı. Makroskopik incelemelerden geçen mide dokuları biyokimyasal incelemeler için -20° C'de saklandı. Makroskopik ve biyokimyasal analizlere dayanarak antiülser ve antioksidan etkileri belirlendi. Elde edilen bulgular ile İND ve referans grupları mukayese edildi.

3.7. Mide Dokusunun Makroskopik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

3.7.1. Mide Dokusunun Makroskopik İncelenmesi:

Rat mideleri gastrik hasasın belirlenmesi için makroskopik incelemeye alındı ve serum fizyolojik ile yıkanıp temizlendikten sonra ülser alanları tespit edildi. Büyüteç yardımıyla milimetrik kâğıt kullanarak ülser alan genişlikleri ölçüldü ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Antiülser etki (\%)} = \frac{\text{İG-DG}}{\text{İG}} \times 100$$

(İG; İND grubu ülser alanını, DG ise deney gruplarının ülser alanını göstermektedir)

3.7.2. Mide Dokusunun Biyokimyasal İncelenmesi

-20°C’de saklanan mide dokularından üç gün içinde enzim aktivitelerini ölçmek için homojenatlar hazırlandı ve elde edilen süpernatantlarda literatürlere uygun şekilde MPx, SOD ve CAT enzim aktiviteleri ile LPO ve GSH miktarları tespit edildi. Tüm ölçümler oda sıcaklığında, altı paralel tekerrür olarak gerçekleştirildi.

Doku Homojenatlarının Hazırlanması

Mide dokuları sıvı azot ile bir havan içinde iyice öğütülerek toz haline getirildi. Her bir grubun dokularından 0.5 g tartılarak her parametrede farklı tampon sistemi kullanmak şartıyla üzerine 4.5 ml uygun tampon çözeltiden eklendi. Elde edilen homojenatlar homojenizatörde 10 dakika boyunca homojenize edildi. Daha sonra soğutmalı santrifüj kullanılarak literatürlerde belirtilen hızlarda 4°C’ de santrifüj edildi ve biyokimyasal araştırmalar yapıldı.^{21, 175, 176}

Miyeloperoksidaz (MPx) aktivitesinin ölçümü:

Ölçüm prensibi: Nötrofillerin solunum patlaması sırasında MPx enzimleri H₂O₂ aracılığıyla hipoklorik asit üretirler ve kofaktör olarak Hem’e ihtiyaç duyarlar. Ortamdaki H₂O₂ MPx enzimi ile harcanırken hipoklorit absorbansta bir artışa sebep olur. Bu artışın 460 nm’de ölçülmesiyle MPx aktivitesi hesaplanabilir.

MPx ölçümü: MPx aktivitesi Bradley’ n belirttiği yöntem esas alınarak ölçüldü.¹⁷⁷ 0.1 g doku alınıp üstüne 10 ml 50 mM fosfat tamponu (pH 6.0) ilave edilerek homojenize edildi. Oluşan homojenat 3500 g 4°C’de 30 dakika santrifüj edildi ve üstte kalan kısım enzim ölçümü için kullanıldı. Kuvartz spektrofotometre küveti içerisine 2.8 ml ölçüm tamponu, 0.12 ml homojenat tamponu ve 0.12 ml numune çözeltisinden ilave edildiği anda kronometre çalıştırıldı. Kuvartz küvet

spektrofotometrede 460 nm dalga boyunda 30 saniye aralıklarla ve 5 dakika süreyle ölçülerek absorbans azalması köre karşı kaydedildi.

MPx aktivitesinin hesaplanması: Ölçümlerde lineer olarak absorbans azalması olan aralıktan dakika başına absorbans azalması hesaplandı. Işık yolu (b)= 10mm, ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon_{H_2O_2}$), 0.00394 ($\mu\text{mol}^{-1} \times \text{mm}^{-1}$) alınarak $A = \epsilon.b.c$ formülünden 460 nm’de, dakikada 1 mmol H_2O_2 ’nin harcanmasını sağlayan enzim miktarı (EÜ) hesaplandı. Formül pratik olarak $\text{mmol/min} = A/39.4 \times 30$ şekline getirildi ve bütün aktiviteler bu formülde yerine konulan absorbans değerlerinden hesaplandı. MPx aktivitesi, seyrelme faktörleri dikkate alınarak $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku olarak tarif edildi. Deneyler 6 tekrar yapılarak verildi.

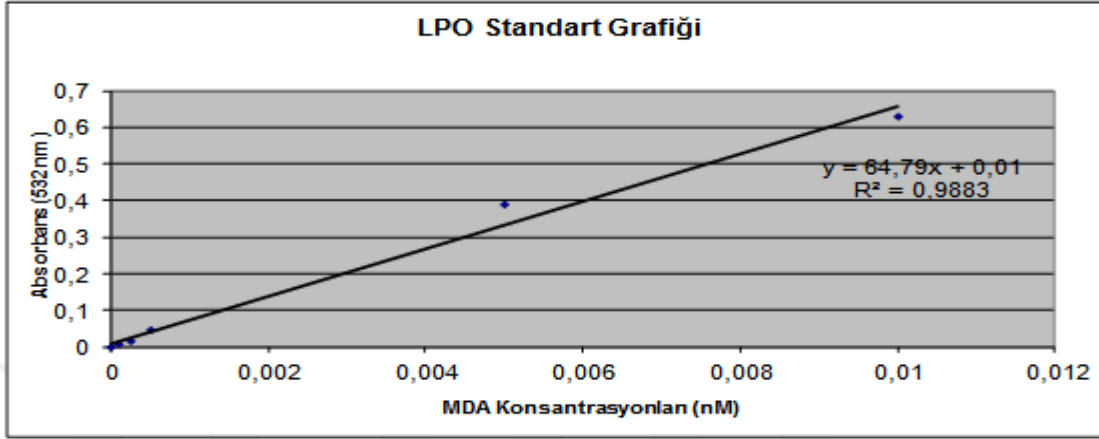
Lipid peroksidasyon (LPO) miktarı ölçümü:

Ölçüm prensibi: Serbest radikallerin hücre zarında oluşturduğu LPO’nun son ürünlerinden olan MDA düzeyini belirlemek için kullanılan metodların çoğu MDA’nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile verdiği reaksiyonu esas alır. Bir molekül MDA iki molekül TBA ile reaksiyona girer ve kırmızı renk oluşur. Oluşan bu rengin 532 nm’de ölçülme prensibine dayanarak yapılır.¹⁷⁸

LPO ölçümü: 0.5 g doku üzerine 4.5 ml % 10 KCl eklenerek homojenizasyon yapıldı. Homojenatlar, 5000 g 4°C’ de 20 dakika santrifüj edildi ve üzerinde kalan kısım LPO miktarının belirlenmesinde kullanıldı. Kapaklı cam tüplerde 250 μl homojenat, 100 μl % 8 sodium lauril sulfat (SLS), 750 μl % 20 asetik asit, 750 μl % 0.08 TBA ve 150 μl saf su pipetlenerek vortekslendi. Karışım 100 °C’de 60 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra üzerine 2.5 ml n-bütanol ilave edildi ve ölçüm alındı.

LPO miktarının hesaplanması: Oluşan kırmızı renk miktarları cam küvetlerde 532 nm’de okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan MDA

stok çözeltisi kullanılarak oluşturulan standart grafikten yararlanarak ölçümler yapıldı (Şekil 3.2). Numunelerin LPO miktarları, nmol MDA/g doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 6 tekrar yapılarak verildi.



Şekil 3.2. LPO miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik.

Katalaz (CAT) aktivitesinin ölçümü:

Ölçüm prensibi: Aktivite ölçüm ortamındaki H_2O_2 'nin CAT vasıtasıyla suya dönüşümü sağlanırken meydana gelen absorbans azalmasının 240 nm' de ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Harcanan H_2O_2 miktarından CAT aktivitesi aşağıda bahsedilen yöntemle göre hesaplanmıştır.

CAT ölçümü: CAT' ın aktivitesi Aebi' nin belirttiği kurallar uygulanarak ölçüldü.¹⁷⁹ 0.5 g doku alınarak üzerine 4.5 ml 50 mM K-fosfat tamponu (pH 7.8) ilave edilerek homojenize edildi. Oluşan homojenat 18.000 g' de 4°C' de 60 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar CAT aktivitesi ölçümünde enzim kaynağı olarak kullanıldı. Kuvartz spektrofotometre küveti içerisine son konsantrasyonu 20 mM olacak şekilde H_2O_2 çözeltisinden 1.5 ml konularak numune çözeltisinden 1.5 ml ilave edildiği anda kronometre çalıştırıldı. Kuvartz küvet alt üst etme sonrası spektrofotometrede 240 nm dalga boyunda 15 saniye aralıkla 3 dakika süreyle ölçülerek absorbans azalması köre karşı kaydedildi.

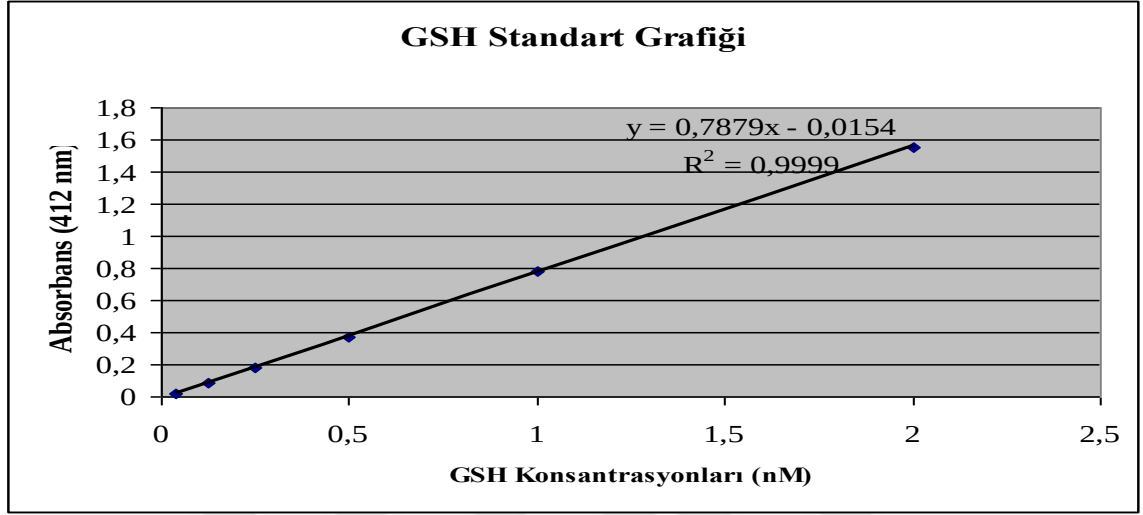
CAT aktivitesinin hesaplanması: Ölçümlerde lineer olarak absorbands azalması olan aralıktan dakika başına absorbands azalması hesaplandı. Işık yolu (b)= 10mm, azalma katsayısı ($\epsilon_{H_2O_2}$), 0.00394 ($mmol^{-1} \times mm^{-1}$) alınarak $A = \epsilon.b.c$ formülünden 240 nm’ de, dakikada 1 mmol H_2O_2 ’ nin harcanmasını sağlayan enzim miktarı (=EÜ) hesaplandı. Formül pratik olarak $mmol/min = A/39.4 \times 30$ şekline getirildi ve bütün aktiviteler bu formülde yerine konulan absorbands değerlerinden hesaplandı. CAT aktivitesi, seyrelme faktörleri dikkate alınarak mmol/dakika/mg doku olarak tarif edildi. Deneyler 6 tekrar yapılarak verildi.

Total glutatyon (GSH) miktarı ölçümü:

Ölçüm prensibi: Ölçüm ortamındaki DTNB [5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] sülfidril bileşikler tarafından indirgenerek sarı renk oluşturur. Oluşan bu renk yoğunluğu spektrofotometrede 412 nm’ de ölçülebilir.

GSH miktarının ölçülmesi: Sedlak ve Lindsay’ in geliştirdiği metod ile ölçümler yapıldı.¹⁸⁰ 0.5 g doku üzerine 4.5 ml 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) ilave edilerek homojenize edildi. Homojenatlar, 12.000 g 4°C’ de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar, GSH miktarının tespitinde kullanıldı. Kapaklı cam tüpler içerisine 1500 µl ölçüm tamponu (0.2 mM EDTA içeren 200 mM Tris-HCl, pH=8.2), 500 µl süpernatant, 100 µl DTNB ve 7900 µl metanol pipetlendi ve vorteklendi. Karışım 37°C’ de 30 dakika inkübasyona bırakıldı ve sonra ölçümleri alındı.

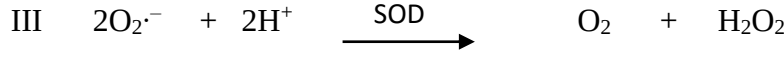
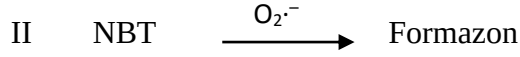
GSH miktarının hesaplanması: Oluşan sarı renk miktarları 412 nm’de 3 ml’lik kuvartz küvetler kullanılarak okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak önceden hazırlanan GSH stok çözeltisi kullanılarak oluşturulan standart grafikten (Şekil 3.3) yararlanarak ölçümler yapıldı. Numunelerin GSH miktarları, nmol/mg doku olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 6 tekrar yapılarak belirlendi.



Şekil 3.3. GSH miktarlarının belirlenmesinde kullanılan standart grafik.

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin ölçümü:

Ölçüm prensibi: Ksantin, ksantin oksidaz enzimi vasıtasıyla ürik aside dönüştürülürken meydana gelen süperoksit radikalleri, şayet ortamda NBT (nitrobluetetrazolium) mevcutsa, NBT ile reaksiyona girerek formazon boyası oluştururlar (Şekil 3.4). Bu bileşik 560 nm dalga boyunda maksimum absorbands verir. Şayet ortamda SOD enzimi varsa süperoksit radikalleri bu enzim tarafından H_2O_2 ’ye dönüştürüldüğü için formazon oluşumu azalacak buna bağlı olarak da 560 nm’de ölçülen absorbands azalacaktır. Absorbandaki azalmanın miktarı bize SOD aktivitesini verecektir. Özetle; SOD aktivitesi aşağıda verilen II nolu reaksiyonun inhibe edilme derecesiyle ölçülebilmektedir.



Şekil 3.4. Süperoksit dismutaz reaksiyonları

SOD ölçümü: SOD aktivitesi Sun ve arkadaşları (1988) tarafından tarif edilen yöntemle göre ölçüldü.¹⁸¹ Mide dokuları homojenize edildikten sonra 18.000 g'de 1 saat santrifüj edildi. Cam bir spektrofotometre küvetine 2450 µl ölçüm karışımı (0,3 mM ksantin, 0,6 mM EDTA, 150 µM NBT, 0,4 M Na₂CO₃, 1,2 g/L BSA), 500 µl supernatant, 50 µl ksantin oksidaz eklendikten sonra karıştırılarak yaklaşık 20 dakika inkubasyon bırakıldı ve 100 µl 0,8 mM CuCl₂ ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı.

SOD aktivitesi'nin hesaplanması: Oluşan formazon miktarları 560 nm'de 3 ml'lik kuvartz küvetler kullanılarak okundu ve seyreltme katsayıları dikkate alınarak aşağıdaki geliştirilen formülden aktivite değerleri (EU) elde edildi ve SOD aktivitesi *mmol/dakika/mg doku* olarak tarif edildi. Her bir faktörün etkisi 6 tekrar yapılarak verildi.

$$\text{EU/mg doku} = \Delta A_{\text{kör}} - \Delta A_{\text{numune}} / \Delta A_{\text{kör}}$$

3.8. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 yazılım programı kullanılarak yapıldı. Bütün ölçümlerde istatistiksel farklılıklar ve önem seviyeleri one-way variance analyzes (ANOVA) testi ile belirlendi ve p<0.05 seviyesindeki sonuçlar önemli kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda Duncan testi uygulandı.

4. BULGULAR

Yapılan *in-vivo* deneylerden elde edilen veriler, bu kısımda tablo ve şekiller ile gösterilmiş olup İND grubuna göre mukayeseler “antiülser etki (%)” olarak ifade edilmiştir. Deneylerde pozitif kontrol olarak FAM negatif kontrol olarak da İND kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farkın daha iyi görülebilmesi için her deneye ait veriler ayrı ayrı tablo ve grafiklerde sunulmuştur.

Bulgular kısmında tablo halinde sunulan veriler, 6 tekerrür olarak yapılan deney sonuçlarının ortalaması $\pm$ standart sapma (SD) olarak sunulmuştur. Bütün verilere SPSS 20.0 software kullanılarak one-way variance analyzes (ANOVA) testi uygulanmış ve $p < 0.05$ seviyesindeki sonuçlar önemli kabul edilmiştir. Çoklu karşılaştırmalarda ise Scheffe’s multiple comparison testi uygulanmıştır.

4.1. Makroskopik Bulgular

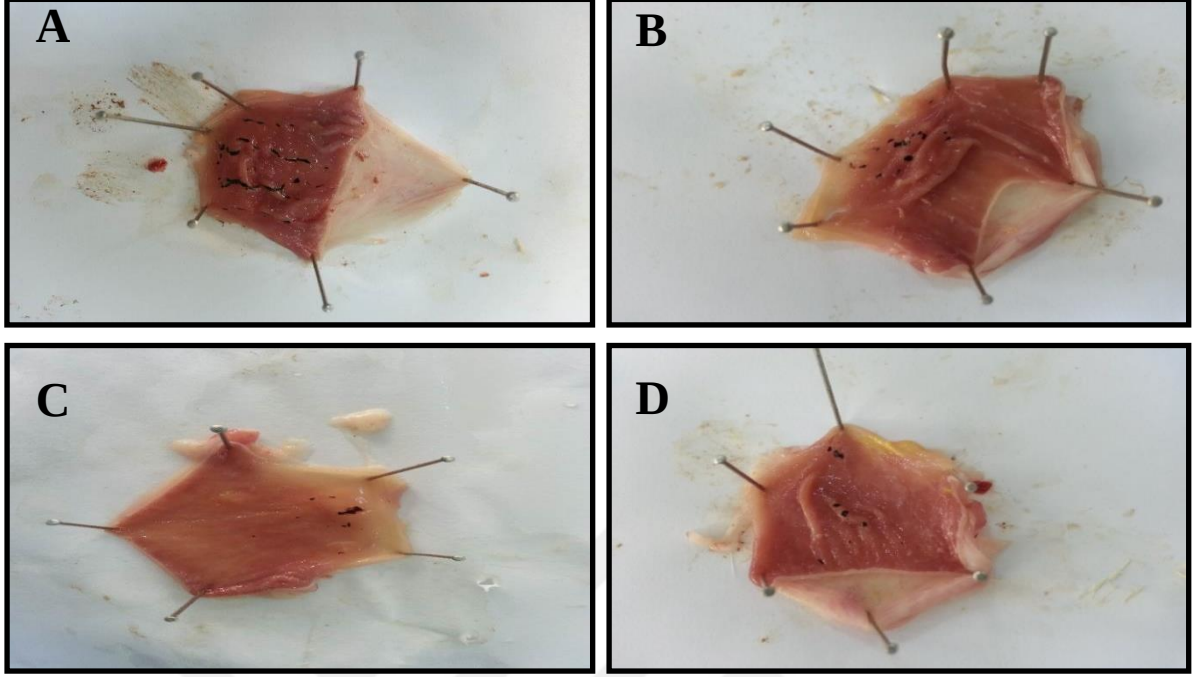
Altışar rattan oluşturulan deney grupları bir gün süreyle aç bırakıldıktan sonra her bir grupta bulunan ratlara sırasıyla tarçın, kimyon, sumak baharat ekstraktları (50, 100, 200, 400 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve musluk suyu oral olarak verilip 5 dakika sonra da İND (25 mg/kg) yine aynı şekilde, oral olarak verilmiştir. Uygulamalardan 6 saat sonra yüksek dozda anestezik madde (thiopental sodium, 50 mg/kg) kullanılarak hayvanlar sakrifiye edildi ve sonra da mideleri çıkarıldı. Mide büyük kuvartur boyunca açılarak serum fizyolojik ile yıkandı ve mide dokusu makroskopik olarak incelendi. Makroskopik inceleme sonuçları Tablo 4.1 ve Şekil 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. İND (25 mg/kg) tarafından oluşturulan gastrik hasar üzerine farklı dozlarda uygulanan baharat ekstralarının ve FAM (25 mg/kg) etkilerini gösteren ölçüm sonuçları.

Gruplar	N	Ülser alanı (mm ²)	Antiülser etki (%) [§]
İND+Tarçın (50mg/kg)	6	21.4±0.7i	48
İND+Tarçın (100mg/kg)	6	20.3±0.3ı	50.6
İND+Tarçın (200mg/kg)	6	19.1±0.1h	54
İND+Tarçın (400mg/kg)	6	15.1±0.1d	63
İND+Kimyon (50mg/kg)	6	20.1±0.1ı	51
İND+Kimyon (100mg/kg)	6	18.1±0.1g	56
İND+Kimyon (200mg/kg)	6	17.2±0.1f	58
İND+Kimyon (400mg/kg)	6	14.1±0.1c	66
İND+Sumak (50mg/kg)	6	21±0.2i	49
İND+Sumak (100mg/kg)	6	19.1±0.1h	54
İND+Sumak (200mg/kg)	6	17.2±0.1f	58
İND+Sumak (400mg/kg)	6	16.1±0.1e	61
FAM (25 mg/kg)	6	7.1±0.1b	83
İND (25 mg/kg)	6	41.1±0.04j	0
Sağlıklı	6	0±0a	-

Baharat ekstraları 4 farklı dozda, FAM ise tek doz olarak verilmiş ve sonuçlar 6 rattaki (N) ölçümün ortalaması [$\pm$ standart hata (SE)] olarak gösterilmiştir. Aynı harfe sahip olan değerler Duncan testine göre istatistiksel olarak farksızdır ($\alpha=0.05$). İND grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel açıdan farklı gruplar ($p<0.05$) * ile gösterilmiştir. [§] % olarak İND' ye göre hasar alanlarındaki inhibisyon miktarını ifade etmektedir.

Tablo 4.1'de görüldüğü üzere sadece musluk suyu verilen sağlıklı grupta ülser oluşmazken İND ile muamele edilen midelerde doza bağlı olarak azalan ülser alanları tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre baharat ekstraları İND ile oluşturulan ülser alanlarını neredeyse FAM seviyesine önemli oranda ($P<0.05$) azaltmıştır.



Şekil 4.1. İND (25 mg/kg) tarafından oluşturulan gastrik hasarlı dokudan (A), tarçın (B), kimyon (C) ve sumak (D) baharatlarının 400 mg /kg dozundan alınmış rat mideleri.

Şekil 4.1’den de çok net bir şekilde görülebileceği üzere İND grubunda meydana gelen ülser, uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharatlarının en yüksek dozu (400 mg/kg) vasıtasıyla önemli oranda ($p<0.05$) azaltılmıştır.

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Makroskobik incelemelerden sonra mide dokuları biyokimyasal incelemeler için -20 °C’ de saklandı ve enzim aktiviteleri analiz edildi. Mide dokusu homojenatlarından elde edilen süpernatantlarda literatürlere uygun metodlar kullanılarak MPx, SOD ve CAT enzim aktiviteleri ile LPO ve GSH miktarları tespit edildi.

4.2.1. MPx Aktivitesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak’ ın Etkileri: Tarçın, kimyon, sumak baharat ekstraktları (50, 100, 200, 400 mg/kg), FAM, İND ve kontrol

gruplarının mide dokularında belirlenen MPx aktivitelerini gösteren sonuçlar Tablo 4.2 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

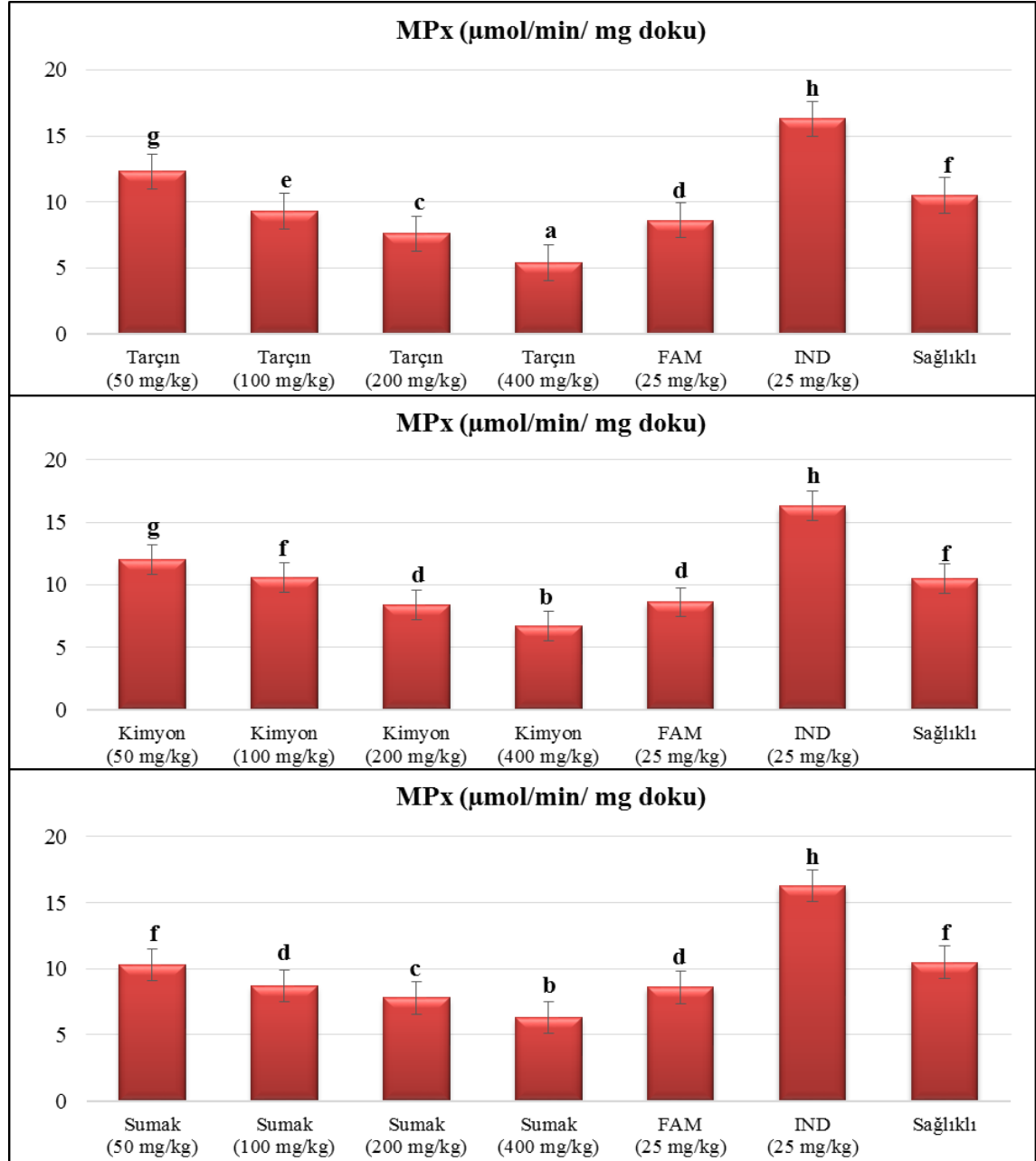
Tablo 4.2. Farklı dozlarda baharat ekstreleri, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki MPx aktivitelerini gösteren sonuçlar. Sonuçlar, paralel altı ölçümün ortalaması ($\pm$ standart sapma) olarak verilmiş ve $p < 0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Gruplar	N	MPx (μ mol/dakika/ mg doku)	% Aktivite
İND+Tarçın (50mg/kg)	6	12.3 $\pm$ 0.1g	117
İND+Tarçın (100mg/kg)	6	9.3 $\pm$ 0.2e	89
İND+Tarçın (200mg/kg)	6	7.6 $\pm$ 0.1c	72.4
İND+Tarçın (400mg/kg)	6	5.4 $\pm$ 0.1a	51
İND+Kimyon (50mg/kg)	6	12.0 $\pm$ 0.1g	114
İND+Kimyon (100mg/kg)	6	10.6 $\pm$ 0.1f	101
İND+Kimyon (200mg/kg)	6	8.4 $\pm$ 0.1d	80
İND+Kimyon (400mg/kg)	6	6.7 $\pm$ 0.1b	64
İND+Sumak (50mg/kg)	6	10.3 $\pm$ 0.2f	98
İND+Sumak (100mg/kg)	6	8.7 $\pm$ 0.3d	83
İND+Sumak (200mg/kg)	6	7.8 $\pm$ 0.3c	74
İND+Sumak (400mg/kg)	6	6.3 $\pm$ 0.2b	60
FAM (25 mg/kg)	6	8.6 $\pm$ 0.2d	82
İND (25 mg/kg)	6	16.3 $\pm$ 0.1h	155
Sağlıklı	6	10.5 $\pm$ 0.1f	-

Baharat ekstreleri dört farklı dozda, FAM ise tek doz olarak verilmiş ve sonuçlar 6 rattaki (N) ölçümün ortalaması [$\pm$ standart hata (SE)] olarak gösterilmiştir. Aynı harfe sahip olan değerler Duncan testine göre istatistiksel olarak farksızdır ($\alpha=0.05$). İND grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel açıdan farklı gruplar ($p<0.05$) * ile gösterilmiştir. ^s % olarak İND’ ye göre hasar alanlarındaki inhibisyon miktarını ifade etmektedir.

Tablo 4.2’de görüldüğü üzere MPx aktiviteleri sağlıklı grupta 10.5 ± 0.1 , İND grubunda 16.3 ± 0.1 , FAM grubunda 8.6 ± 0.2 ve İND ile birlikte uygulanan tarçın,

kimyon ve sumak baharat ekstralarının 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozları sırası ile 12.3 ± 0.1 , 9.3 ± 0.2 , 7.6 ± 0.1 , 5.4 ± 0.1 , 12.0 ± 0.1 , 10.6 ± 0.1 , 8.4 ± 0.1 , 6.7 ± 0.1 , 10.3 ± 0.2 , 8.7 ± 0.3 , 7.8 ± 0.3 , 6.3 ± 0.2 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre İND'nin önemli oranda ($P < 0.05$) artırdığı MPx aktivitesini, İND ile birlikte uygulanan baharat ekstraları ve FAM'ın önemli oranda azalttığı ($P < 0.05$) belirlenmiştir.



Şekil 4.2. Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki MPx aktivitelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.

Tablo 4.2 ve Şekil 4.2’den de çok net bir şekilde görülebileceği üzere kontrol grubuna göre İND ile muamele sonrası meydana gelen MPx aktivitesinde ki artışı ($p<0.05$) İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharat ekstraları tarafından net bir şekilde azaltmış ve kontrol grubundaki seviyeye getirilmiştir ($p>0.05$). Bu bulgular baharatların her biri için özellikle de 400 mg/kg lık en yüksek dozunun MPx aktivitesi üzerine önemli derecede inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermektedir.

4.2.2. LPO Miktarı Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak’ ın Etkileri:

Tarçın, kimyon, sumak ekstraları (50, 100, 200, 400 mg/kg), FAM, İND ve kontrol gruplarının mide dokularında LPO miktarını gösteren sonuçlar Tablo 4.3 ve Şekil 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3’den görüldüğü üzere LPO seviyeleri sağlıklı grupta 16.0 ± 0.04 , İND grubunda 38.3 ± 0.04 , FAM grubunda 25.3 ± 0.1 ve İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharat ekstralarının 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozları sırası ile 37.4 ± 0.3 , 32.2 ± 0.1 , 31.4 ± 0.2 , 29.9 ± 0.2 , 32.1 ± 0.1 , 22.3 ± 0.3 , 19.2 ± 0.1 , 16.4 ± 0.2 , 36.2 ± 0.1 , 24.7 ± 0.1 , 18.1 ± 0.1 , 15.2 ± 0.1 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre İND’ nin önemli oranda ($P<0.05$) artırdığı LPO seviyesini, İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon, sumak baharat ekstraları ve FAM’ ın önemli oranda azalttığı ($P<0.05$) belirlenmiştir.

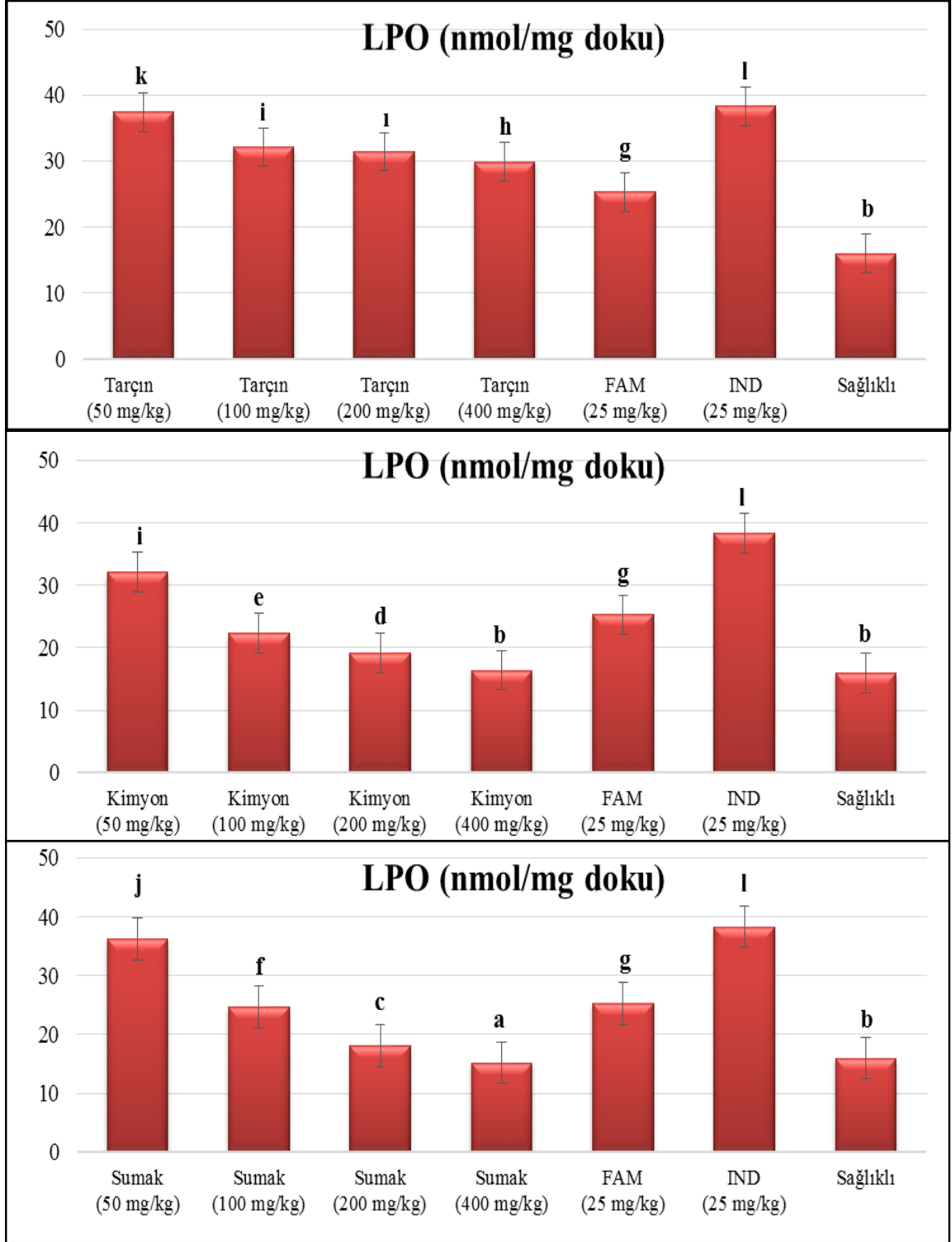
Tablo 4.3. Farklı dozlarda baharat ekstreleri, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki LPO seviyelerini gösteren sonuçlar. Sonuçlar, paralel altı ölçümün ortalaması ($\pm$ standart sapma) olarak verilmiş ve $p < 0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Gruplar	N	LPO (nmol/g doku)	% Aktivite
İND+Tarçın (50mg/kg)	6	37.4 $\pm$ 0.3k	234
İND+Tarçın (100mg/kg)	6	32.2 $\pm$ 0.1i	201
İND+Tarçın (200mg/kg)	6	31.4 $\pm$ 0.2ı	196
İND+Tarçın (400mg/kg)	6	29.9 $\pm$ 0.2h	187
İND+Kimyon (50mg/kg)	6	32.1 $\pm$ 0.1i	201
İND+Kimyon (100mg/kg)	6	22.3 $\pm$ 0.3e	139
İND+Kimyon (200mg/kg)	6	19.2 $\pm$ 0.1d	120
İND+Kimyon (400mg/kg)	6	16.4 $\pm$ 0.2b	103
İND+Sumak (50mg/kg)	6	36.2 $\pm$ 0.1j	226
İND+Sumak (100mg/kg)	6	24.7 $\pm$ 0.1f	154
İND+Sumak (200mg/kg)	6	18.1 $\pm$ 0.1c	113
İND+Sumak (400mg/kg)	6	15.2 $\pm$ 0.1a	95
FAM (25 mg/kg)	6	25.3 $\pm$ 0.1g	158
İND (25 mg/kg)	6	38.3 $\pm$ 0.04l	239
Sağlıklı	6	16.0 $\pm$ 0.04b	-

Baharat ekstreleri dört farklı dozda, FAM ise tek doz olarak verilmiş ve sonuçlar 6 rattaki (N) ölçümün ortalaması [$\pm$ standart hata (SE)] olarak gösterilmiştir. Aynı harfe sahip olan değerler Duncan testine göre istatistiksel olarak farksızdır ($\alpha=0.05$). İND grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel açıdan farklı gruplar ($p<0.05$) * ile gösterilmiştir. § % olarak İND' ye göre hasar alanlarındaki inhibisyon miktarını ifade etmektedir.

Tablo 4.3 ve Şekil 4.3'den de çok net bir şekilde görülebileceği üzere kontrol grubuna göre İND ile muamele sonrası meydana gelen LPO seviyelerindeki artışı ($p<0.05$) İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharat ekstreleri tarafından net bir şekilde azaltmış ve kontrol grubundaki seviyeye getirilmiştir ($p>0.05$).

Bu bulgular baharatların her biri için özellikle de 400 mg/kg lık en yüksek dozunun LPO seviyesi üzerine önemli derecede inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.3. Farklı dozlarda baharat ekstraktları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki LPO seviyelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.

4.2.3. CAT Aktivitesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri:

Tarçın, kimyon, sumak ekstraları (50, 100, 200, 400 mg/kg), FAM, İND ve kontrol gruplarının mide dokularında belirlenen CAT aktivitelerini gösteren sonuçlar Tablo 4.4 ve Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki CAT aktivitesini gösteren sonuçlar. Sonuçlar, paralel altı ölçümün ortalaması ($\pm$ standart sapma) olarak verilmiş ve $p < 0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

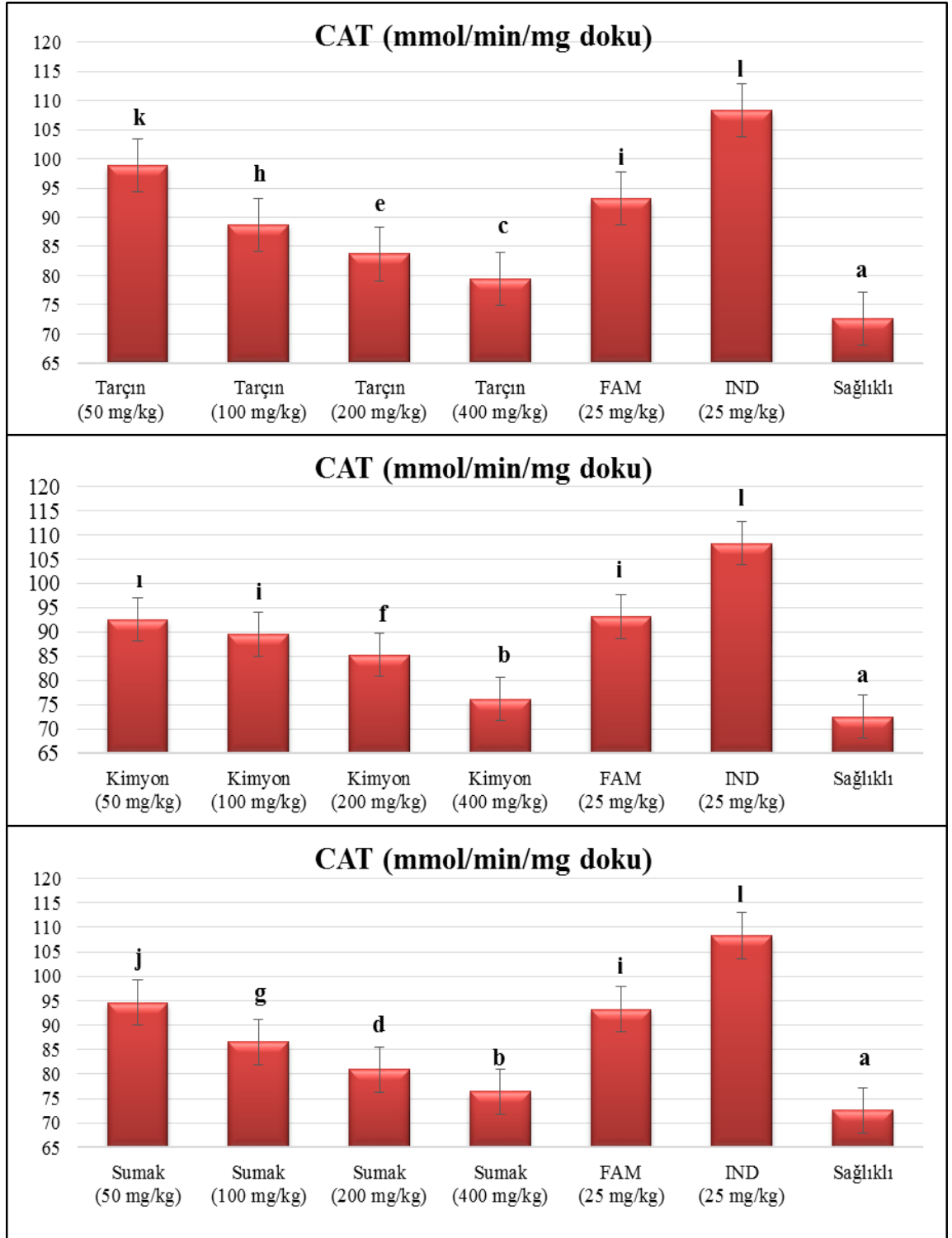
Gruplar	N	CAT (mmol/min/mg doku)	% Aktivite
İND+Tarçın (50mg/kg)	6	98.9 $\pm$ 0.2k	136
İND+Tarçın (100mg/kg)	6	88.7 $\pm$ 0.2h	122
İND+Tarçın (200mg/kg)	6	83.7 $\pm$ 0.2e	115
İND+Tarçın (400mg/kg)	6	79.4 $\pm$ 0.4c	109
İND+Kimyon (50mg/kg)	6	92.6 $\pm$ 0.2i	127
İND+Kimyon (100mg/kg)	6	89.6 $\pm$ 0.2i	123
İND+Kimyon (200mg/kg)	6	85.3 $\pm$ 0.4f	117
İND+Kimyon (400mg/kg)	6	76.2 $\pm$ 0.4b	105
İND+Sumak (50mg/kg)	6	94.6 $\pm$ 0.2j	130
İND+Sumak (100mg/kg)	6	86.6 $\pm$ 0.2g	119
İND+Sumak (200mg/kg)	6	80.9 $\pm$ 0.3d	111
İND+Sumak (400mg/kg)	6	76.4 $\pm$ 0.2b	105
FAM (25 mg/kg)	6	93.2 $\pm$ 0.1i	128
İND (25 mg/kg)	6	108.3 $\pm$ 0.1	149
Sağlıklı	6	72.6 $\pm$ 0.3a	-

Baharat ekstraları dört farklı dozda, FAM ise tek doz olarak verilmiş ve sonuçlar 6 rat'taki (N) ölçümün ortalaması [$\pm$ standart hata (SE)] olarak gösterilmiştir. Aynı harfe sahip olan değerler Duncan testine göre istatistiksel olarak farksızdır ($\alpha=0.05$). İND grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel açıdan farklı gruplar ($p<0.05$) * ile gösterilmiştir. § % olarak İND' ye göre hasar alanlarındaki inhibisyon miktarını ifade etmektedir.

Tablo 4.4'den görüldüğü üzere CAT aktiviteleri sağlıklı grupta 72.6 ± 0.3 , İND grubunda 108.3 ± 0.1 , FAM grubunda 93.2 ± 0.1 ve İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharatlarının 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozları sırası ile 98.9 ± 0.2 , 88.7 ± 0.2 , 83.7 ± 0.2 , 79.4 ± 0.4 , 92.6 ± 0.2 , 89.6 ± 0.2 , 85.32 ± 0.4 , 76.2 ± 0.4 , 94.6 ± 0.2 , 86.6 ± 0.2 , 80.9 ± 0.3 , 76.4 ± 0.2 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre İND'nin önemli oranda ($P < 0.05$) artırdığı CAT aktivitesini, İND ile birlikte uygulanan ekstrelerin ve FAM'ın önemli oranda azalttığı ($P < 0.05$) tespit edilmiştir. Tablo 4.4 ve Şekil 4.4'den de çok net bir şekilde görülebileceği üzere kontrol grubuna göre İND ile muamele sonrası meydana gelen CAT aktivitesinde ki artışı ($p < 0.05$) İND ile birlikte uygulanan ekstreler tarafından net bir şekilde azaltmış ve kontrol grubundaki seviyeye getirilmiştir ($p > 0.05$). Bu bulgular baharatların her biri için özellikle de 400 mg/kg lık en yüksek dozunun CAT aktivitesi üzerine önemli seviyede inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.5'den görüldüğü üzere GSH seviyeleri sağlıklı grupta 4.16 ± 0.01 , İND grubunda 3.14 ± 0.01 , FAM grubunda 3.98 ± 0.02 ve İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharat ekstrelerinin 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında sırası ile 2.42 ± 0.02 , 2.85 ± 0.03 , 3.42 ± 0.03 , 3.99 ± 0.02 , 2.71 ± 0.02 , 2.96 ± 0.02 , 3.66 ± 0.02 , 4.09 ± 0.02 , 3.26 ± 0.01 , 3.45 ± 0.02 , 3.86 ± 0.02 , 4.15 ± 0.01 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre İND'nin önemli oranda ($P < 0.05$) artırdığı GSH seviyesini, İND ile birlikte uygulanan ekstrelerin ve FAM'ın önemli oranda azalttığı ($P < 0.05$) tespit edilmiştir. Tablo 4.5 ve Şekil 4.5'den de çok net bir şekilde görülebileceği üzere kontrol grubuna göre İND ile muamele sonrası meydana gelen GSH seviyesindeki azalışı ($p < 0.05$) İND ile birlikte uygulanan ekstreler tarafından net bir şekilde arttırılmış ve kontrol grubundaki seviyeye getirilmiştir ($p > 0.05$). Bu bulgular baharatların her birinin

doza bağı olarak GSH seviyesi üzerine inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.4. Farklı dozlarda baharat ekstraktları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki CAT aktivitelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.

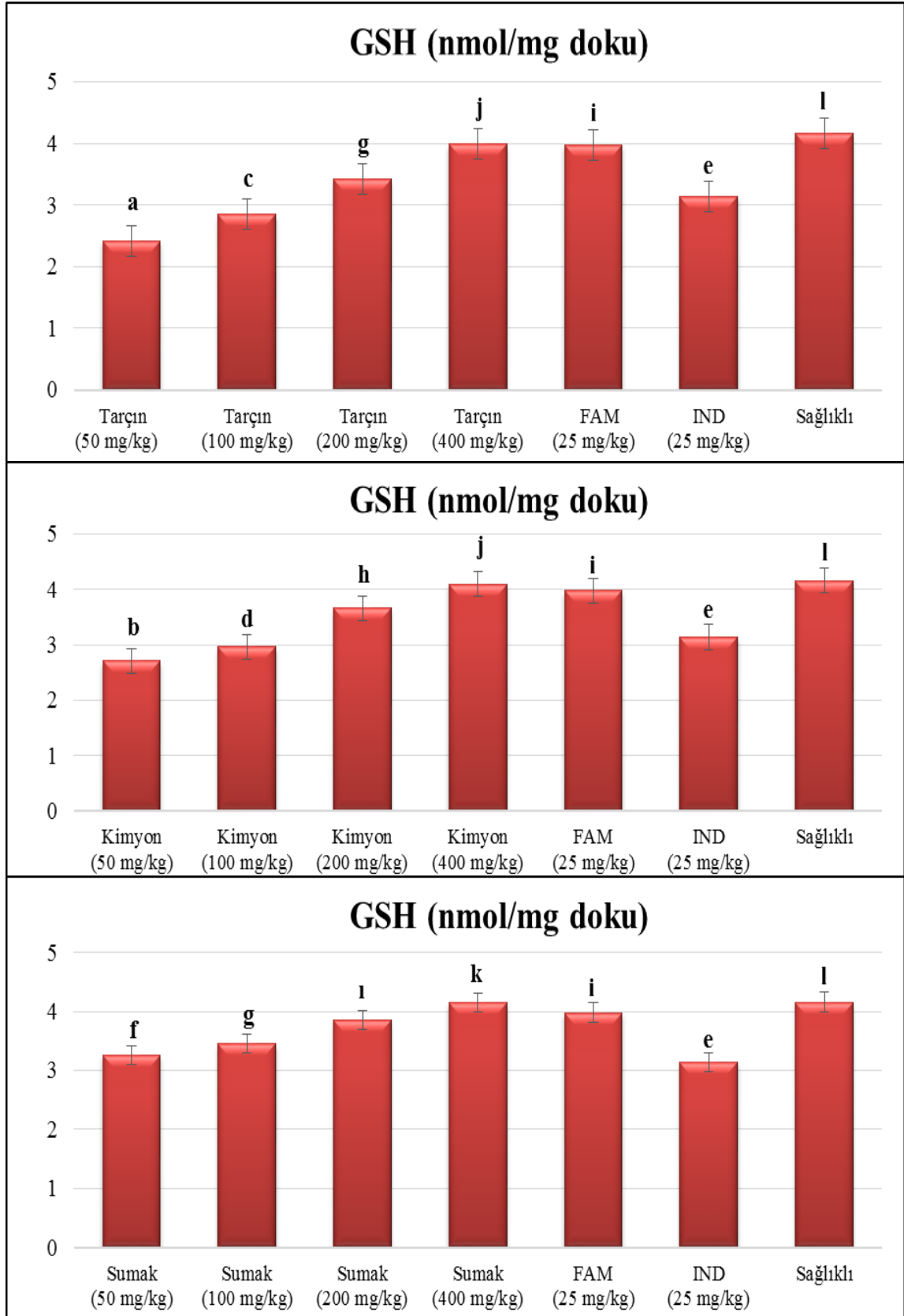
4.2.4. GSH Seviyesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri:

Tarçın, kimyon, sumak ekstreleri (50, 100, 200, 400 mg/kg), FAM, İND ve kontrol gruplarının mide dokularında GSH seviyelerini gösteren sonuçlar Tablo 4.5 ve Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Farklı dozlarda baharat ekstreleri, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki GSH seviyelerini gösteren sonuçlar. Sonuçlar, paralel altı ölçümün ortalaması ($\pm$ standart sapma) olarak verilmiş ve $p < 0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Gruplar	N	GSH (nmol/mg doku)	% Aktivite
İND+Tarçın (50mg/kg)	6	2.42 $\pm$ 0.02a	58
İND+Tarçın (100mg/kg)	6	2.85 $\pm$ 0.03c	69
İND+Tarçın (200mg/kg)	6	3.42 $\pm$ 0.03g	82
İND+Tarçın (400mg/kg)	6	3.99 $\pm$ 0.02j	96
İND+Kimyon (50mg/kg)	6	2.71 $\pm$ 0.02b	65
İND+Kimyon (100mg/kg)	6	2.96 $\pm$ 0.02d	71
İND+Kimyon (200mg/kg)	6	3.66 $\pm$ 0.02h	88
İND+Kimyon (400mg/kg)	6	4.09 $\pm$ 0.02j	98
İND+Sumak (50mg/kg)	6	3.26 $\pm$ 0.01f	78
İND+Sumak (100mg/kg)	6	3.45 $\pm$ 0.02g	83
İND+Sumak (200mg/kg)	6	3.86 $\pm$ 0.02i	93
İND+Sumak (400mg/kg)	6	4.15 $\pm$ 0.01k	100
FAM (25 mg/kg)	6	3.98 $\pm$ 0.02i	96
İND (25 mg/kg)	6	3.14 $\pm$ 0.01e	75
Sağlıklı	6	4.16 $\pm$ 0.01l	-

Baharat ekstreleri dört farklı dozda, FAM ise tek doz olarak verilmiş ve sonuçlar 6 rattaki (N) ölçümün ortalaması [$\pm$ standart hata (SE)] olarak gösterilmiştir. Aynı harfe sahip olan değerler Duncan testine göre istatistiksel olarak farksızdır ($\alpha=0.05$). İND grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel açıdan farklı gruplar ($p<0.05$) * ile gösterilmiştir. $\%$ olarak İND' ye göre hasar alanlarındaki inhibisyon miktarını ifade etmektedir.



Şekil 4.5. Farklı dozlarda baharat ekstraktları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki GSH seviyelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.

4.2.5. SOD Aktivitesi Üzerine Tarçın, Kimyon ve Sumak' ın Etkileri:

Tarçın, kimyon, sumak ekstraları (50, 100, 200, 400 mg/kg), FAM, İND ve kontrol gruplarının mide dokularında belirlenen SOD aktivitelerini gösteren sonuçlar Tablo 4.6 ve Şekil 4.6'da belirtilmiştir.

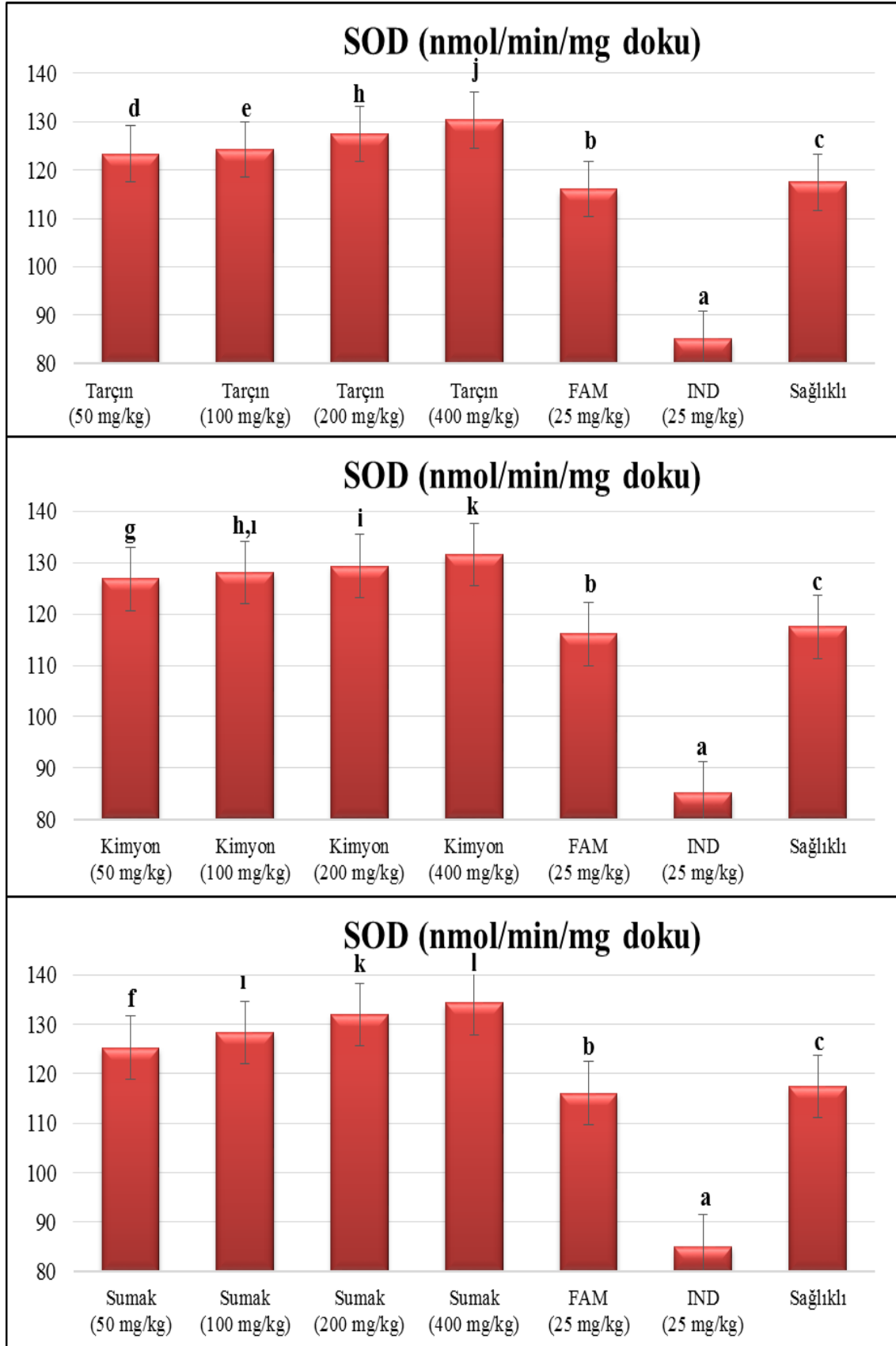
Tablo 4.6. Farklı dozlarda baharat ekstraları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide dokularındaki SOD aktivitelerini gösteren sonuçlar. Sonuçlar, paralel altı ölçümün ortalaması ($\pm$ standart sapma) olarak verilmiş ve $p < 0.05$ seviyesinde istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

Gruplar	N	SOD (nmol/min/mg doku)	% Aktivite
İND+Tarçın (50mg/kg)	6	123.4 $\pm$ 0.2d	58
İND+Tarçın (100mg/kg)	6	124.3 $\pm$ 0.2e	69
İND+Tarçın (200mg/kg)	6	127.5 $\pm$ 0.2h	82
İND+Tarçın (400mg/kg)	6	130.4 $\pm$ 0.3j	96
İND+Kimyon (50mg/kg)	6	126.8 $\pm$ 0.2g	65
İND+Kimyon (100mg/kg)	6	128.1 $\pm$ 0.3h, ı	71
İND+Kimyon (200mg/kg)	6	129.3 $\pm$ 0.3i	88
İND+Kimyon (400mg/kg)	6	131.6 $\pm$ 0.3k	98
İND+Sumak (50mg/kg)	6	125.3 $\pm$ 0.2f	78
İND+Sumak (100mg/kg)	6	128.4 $\pm$ 0.3ı	83
İND+Sumak (200mg/kg)	6	132.0 $\pm$ 0.3k	93
İND+Sumak (400mg/kg)	6	134.3 $\pm$ 0.2l	100
FAM (25 mg/kg)	6	116.1 $\pm$ 0.1b	96
İND (25 mg/kg)	6	85.1 $\pm$ 0.2a	75
Sağlıklı	6	117.5 $\pm$ 0.2c	-

Baharat ekstraları dört farklı dozda, FAM ise tek doz olarak verilmiş ve sonuçlar 6 rattaki (N) ölçümün ortalaması [$\pm$ standart hata (SE)] olarak gösterilmiştir. Aynı harfe sahip olan değerler Duncan testine göre istatistiksel olarak farklıdır ($\alpha=0.05$). İND grubu ile mukayese edildiğinde istatistiksel açıdan farklı gruplar ($p<0.05$) * ile gösterilmiştir. \$ % olarak İND' ye göre hasar alanlarındaki inhibisyon miktarını ifade etmektedir.

Tablo 4.6’da görüldüğü üzere SOD aktivitesi sağlıklı grupta 117.5 ± 0.2 , İND grubunda 85.1 ± 0.2 , FAM grubunda 116.1 ± 0.1 ve İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharat ekstralarının 50, 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında sırası ile 123.4 ± 0.2 , 124.3 ± 0.2 , 127.5 ± 0.2 , 130.4 ± 0.3 , 126.8 ± 0.2 , 128.1 ± 0.3 , 129.3 ± 0.3 , 131.6 ± 0.3 , 125.3 ± 0.2 , 128.4 ± 0.3 , 132.0 ± 0.3 , 134.3 ± 0.2 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre İND’ nin önemli oranda ($P < 0.05$) artırdığı GSH seviyesini, İND ile birlikte uygulanan ekstraların ve FAM’ın önemli oranda azalttığı ($P < 0.05$) tespit edilmiştir.

Tablo 4.6 ve Şekil 4.6’dan da çok net bir şekilde görülebileceği üzere kontrol grubuna göre İND ile muamele sonrası meydana gelen SOD aktivitesindeki azalış ($p < 0.05$) İND ile birlikte uygulanan ekstralar tarafından net bir şekilde arttırılmış ve kontrol grubundaki seviyeye getirilmiştir ($p > 0.05$). Bu bulgular baharatların her birinin doza bağlı olarak SOD aktivitesi üzerine inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.6. Farklı dozlarda baharat ekstraktları, İND (25 mg/kg), FAM (25 mg/kg) ve kontrol gruplarından alınan mide örneklerindeki SOD aktivitelerinin karşılaştırılmasını gösteren diyagramlar.

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda Dünya çapında sağlık sorunlarının ve hastalıkların tedavisinde bitkisel kaynaklara yönelme oranı artış göstermiştir. Tedavide kullanılan ilaçların önemli bir kısmını doğal kaynaklı ilaçlar oluşturmaktadır. Bu ilaçların kullanım oranları, gelişmekte olan ülkelerde % 4, gelişmiş ülkelerde ise % 60 civarındadır.¹⁸² Baharatlar, bu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan doğal kaynaklı unsurların başında yer almaktadır.

M.Ö. 2100 civarında Mısır'daki hastalıkların tedavisinde, çeşitli koku maddelerinin elde edilmesinde ve mumyalama işlemlerinde baharatların kullanımına dair ilk bulgulara rastlanmıştır. Gıdalardaki kullanımına ise M.S. ilk yüz yıllarda rastlanmaktadır.¹⁸³

Baharatlar, yemeklere lezzet katmanın yanı sıra, antimikrobiyal (sarımsak, hardal, kekik, kırmızıbiber, tarçın, karanfil yenibahar), antioksidatif (biberiye, adaçayı, kekik, sumak, karanfil), tansiyon düşürücü (sarımsak), gaz söktürücü (anason), kuvvet verici (çemenotu), afrodizyak (vanilya), ağrı kesici (karanfil) ve yatıştırıcı (adaçayı) olarak da kullanılmaktadır.¹⁸⁴ Bugün dünyada kullanılan tıbbi ve aromatik bitkilerin sayısı Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 20.000 civarındadır. Günümüzde ise bitkilerin sahip olduğu bu tedavi edici etkiler üzerine ileri düzeyde birçok çalışma yapılmış ve birçok buluş ortaya koyulmuştur.¹⁸⁵

Yapılan literatür taramalarında hem ülkemizde hem de dünyada yaygın olarak kullanılan baharatlardan tarçın, kimyon ve sumağın antiülseojenik etkileri hakkında çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da etki mekanizması hakkında bilgi yok denecek kadar azdır. Bu kadar yaygın kullanılan baharatların, besinlerin ilk bulunduğu organ sistemi olan sindirim sistemi üzerine etkilerinin olup olmadığını belirlemek, bu bitkilerin bundan sonraki kullanımına da ışık tutacağı düşünülmektedir.

mevcut çalışma planlanmıştır. Bu çalışmalar dizisinin ilk aşamasında bu baharatların antioksidatif potansiyelleri belirlenmiştir. İkinci aşamada ise bu tez çalışmasını şekillendiren antiülserojenik etki süreci *in-vivo* olarak araştırılmıştır. Çalışmalarımızın üçüncü aşamasında ise bu baharatların etki süreci esnasında meydana gelen bazı biyokimyasal değişiklikler araştırılarak gastroprotektif etki mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Çalışmalarımızın birinci aşamasında her üç baharattan elde edilen ekstraktların sahip olduğu antioksidant aktivite, fenolik içerik ve indirgeme gücü deneylerinde her üç baharatın da yüksek oranda antioksidatif potansiyele sahip olduğu belirlenmiştir. Daha önceden yapılmış birçok çalışmada antioksidatif potansiyeli yüksek olan bitkilerin gastroprotektif etkilerinin de yüksek olabileceği şeklinde kayıtlar dikkate alınarak^{69, 82} tarçın, kimyon ve sumağın gastroprotektif etkilerini *in-vivo* olarak belirledik.

Tarçın preparatlarının ülser hastalığı olan kişilerde hiçbir yan etkisi olmadan mide hasarını inhibe ettiği tespit edilmiştir.¹⁸⁶ Başka bir çalışmada tarçının gastrik ülserli ratlarda lezyonları önemli derecede azalttığı kaydedilmiştir.¹⁸⁷ Alkofahi ve Atta' nın tıbbi açıdan önemli bitkileri üzerine yaptıkları bir araştırmada, kimyonun ratlarda etanol ile indüklenmiş ülser modelinde gastroprotektif etkisini belirlemişlerdir.¹⁸⁸ Yine etanol ile indüklenmiş başka bir ülser modelinde Alimi ve arkadaşları, sumağın antioksidatif etkisini, indirgeyici güç özelliğini ve yüksek ihtimalle bunlara bağlı olarak da gastroprotektif etkisini belirlemişlerdir.¹⁸⁹

Araştırmamızda tarçın, kimyon ve sumağın su ekstaktları literatürlere uygun metodlarla elde edildi ve liyofilize edilerek *in-vivo* deneyler yapılncaya denk saklandı. Tarçın, kimyon ve sumak baharatlarından elde edilen ekstraktların her birinden dört farklı doz kullanılarak deneyler gerçekleştirildi. Kontrol grubu olarak da musluk suyu verilen ratlar kullanıldı. Doğal olarak kontrol grubu olarak kullanılan ratların midesinde

hasar oluşmadı. Negatif kontrol grubu olarak kullanılan İND verilen ratlarda önemli oranda ülseratif kanamalar tesbit edildi (Tablo 4.1.) ($41.1/\text{mm}^2$); pozitif kontrol olarak verilen FAM grubunda İND'ye göre rat midelerindeki hasar çok düşüktü ($7.1/\text{mm}^2$). İND ile birlikte verilen ekstraktlar için hasarların değişik düzeylerde engellendiği tesbit edildi ve hasarlı alanların doza bağımlı olarak azaltıldığı belirlendi. Her üç baharat ekstraktı için de 400 mg/kg dozda verildiklerinde gastrik hasarın daha etkili biçimde azaltıldığı tesbit edildi. Bu oran İND+tarçın (400mg/kg); $15.1/\text{mm}^2$; İND+kimyon (400mg/kg); $14.1/\text{mm}^2$; İND+sumak (400mg/kg); $16.1/\text{mm}^2$ olarak belirlendi. Bu datalar 400 mg/kg dozda tarçının % 63, kimyonun % 66 ve sumağın da % 61 oranında İND tarafından meydana gelen ülseri azalttığını göstermektedir. Mevcut sonuçlar her üç baharat türünün de gastrik hasarları engellediğini göstermekte bu baharatlar içerisinde en etkili gastroprotektif baharatın da kimyon olduğunu göstermektedir (Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.).

NSAİİ'ler, bu gün dünyada en yaygın kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. NSAİİ'ler arasında en etkili olan İND'dir. İND ve diğer NSAİİ'ler pek çok akut ve kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olup diğer yandan midede bir çeşit enflamasyon türü olan ülser de sebebiyet vermektedirler. Bu ilaçların gastrointestinal dokulara verdiği hasarların nedenleri arasında mide dokusundaki koruyucu ajanlar olan prostaglandinlerin sentezi, bikarbonat sekresyonunu, yüzey epitel hidrofobikliği ve mukozal kan akışı gibi koruyucu sistemleri bozmaları sayılabilir. Bu mekanizmalar bozulduğunda mide asiti hasarlı bölgeden sızar, hücrelere ve kan damarlarına zarar verir. Sonuçta hemorajik (kanamalı) ülserler meydana gelir.^{81, 82, 101, 190} NSAİİ'lerin; LPO, MPx, iNOS, lökotrien sentezini arttırarak¹⁹¹, doku glukoz seviyelerini azaltarak³⁰,¹⁹²⁻¹⁹⁴ gastrik hasarlar meydana getirdikleri literatürlerde kaydedilmiştir. İlaveten

adrenalin azalmasını ve glukokortikoidlerin belli düzeyde olmaları da gastrik korumada önemlidir.⁹¹

İND öncelikli olarak prostaglandin sentezini engelleyerek gastrik hasar oluşumunu başlatır.^{195, 196} Özellikle prostaglandinleri sentezleyen prostaglandin H sentaz (hem COX hem de hidroperoksidaz aktivitesi) enzimi üzerine (özellikle COX aktivitesi) inhibe edici etki gösterir. Prostaglandin H sentazın peroksidaz aktivitesinin gastrik toksisite ile ilgili olabileceği değerlendirilmektedir.¹⁹⁷ Mekanizma şu şekilde tarif edilebilir: İND eğer ortamda bir peroksidaz enzimi var ise H₂O₂ ile reaksiyona girerek süperoksit oluşturur. Süperoksitler ise hücre membranlarında hasar yol açan önemli radikallerdir. Sonuç olarak İND bir yandan COX enzimini inhibe ederken diğer yandan peroksidaz enzimi varlığında süperoksit radikalleri oluşturarak membran hasarlarına yola açabilir.¹⁹⁸

Hem İND hem FAM ile ilgili bulgularımız literatürlerle uyum içerisindedir ve deneylerimiz başarılıdır.^{80-82, 98, 108, 109}

NSAİİ'lerin reaktif oksijen molekül oluşumunu arttırdıkları ve bu reaktiflerin de lipid peroksidasyonuna neden oldukları literatürlerde kaydedilmiştir.⁴³ Lipit peroksidasyonun artması ise mide dokusu hücre membranlarına zarar vererek sonunda gastrik hasarlara yol açacaktır.^{81, 197} Yapılan çok sayıdaki çalışmalar NSAİİ'lerin meydana getirdiği oksidatif streslerin gastrik hasarların meydana gelmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir.^{43, 199, 200}

Bizim araştırmamızda da İND ile muamele sonrası oluşan gastrik hasarlı dokularda lipid peroksidasyonunun ileri düzeyde arttırıldığı belirlenmiştir (p<0.05) (Tablo 4.3 ve Şekil 4.3). Bu sonuçlarımız literatürler ile de uyumludur.^{26, 29, 80, 81, 109, 201-203} Yani İND oksidatif stresi arttırmak sureti ile de gastrik hasar oluşumuna sebep olmaktadır.

Canlı organizmalar oksidatif stresleri etkisizleştirmek için hem enzimatik hem de enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerine sahiptir.^{81, 82, 204} En önemli enzimatik savunma mekanizmaları arasında SOD, KAT ve glutatyon metabolizması enzimleri (GPx, GST ve GR) sayılabilir. GSH, tokoferoller (E-vitamini), askorbik asit (C vitamini), A-vitamini ve fenolik maddeler ise enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemi elemanları arasında sayılabilir.^{80, 81, 109, 140, 205-208}

Tüm bu anlatılanlara paralel olarak, bizim deneylerimizden elde ettiğimiz sonuçların değerlendirilmesi için gastrik hasarlı dokularda ve ekstraktlarla muamele edilmiş dokularda biyokimyasal mekanizmalarının aydınlatılmasına yönelik olarak çeşitli antioksidan parametreler ile belirlemeye çalıştık. Bu amaçla doku hasarının bir belirteci olarak tüm dokularda LPO düzeyleri belirlendi. Diğer yandan antioksidatif enzimlerden SOD ve CAT aktiviteleri yine tüm dokularda çalışıldı. İlaveten doku antioksidantları hakkında bilgi edinebilmemiz için tüm muamele edilmiş ve sağlıklı dokularda GSH düzeyleri araştırıldı. Diğer yandan gastrik hasar oluşumundaki en önemli parametrelerden birisi olan nötrofil salınımının belirteci MPx enzimi de tüm dokularda ölçüldü.

SOD, süperoksitleri etkisizleştiren en önemli enzimdir. CAT enzimi ise yine bir radikal olarak kabul edilen H_2O_2 'yi suya dönüştüren enzimdir.²⁰⁹ GSH ise elektron aktarmak suretiyle farklı serbest radikalleri etkisizleştiren ve tüm dokularda bulunana antioksidan bir moleküldür. GSH'ın gastrik dokularda hücre membalarını oksidatif hasarlardan koruduğu gösterilmiştir.^{80-82, 208} GSH, H_2O_2 ve ondan türetilen oksijen radikallerini etkisizleştirmenin yanında gastrik dokulardaki prostaglandin sentezinin uyarılmasında da rol oynamaktadır. Organizmalardaki radikal oksijen molekülleri çoğaldıkça GSH ve diğer endojen antioksidanların seviyesi düşmektedir. Bunların seviyesindeki düşmede gastrik mukozayı oksidatif hasarlara karşı zayıf düşürmektedir.

Bu řu anlama gelir; SOD ve GSH miktarındaki azalma LPO düzeyi gibi oksijen radikallerinin miktarında aşırı bir artışın göstergesidir. Bu yargı çok sayıda araştırma ile literatürlerde kaydedilmiştir.^{34, 43, 44, 80, 81, 100, 102, 108, 176, 196, 208}

İND gibi pek çok NSAİİ'lerin mide dokusunda SOD aktivitesini azalttığına ilişkin çok sayıda çalışma rapor edilmiştir.^{81, 108, 170, 176, 196, 200, 202, 203, 210, 211} Mevcut araştırmada İND ile muamele edilen dokularda SOD aktivitesinin ve GSH düzeyinin azaltıldığını tesbit ettik. Dolayısıyla bulgularımız literatürler ile uyumludur (Tablo 4.5 ve 4.6). Bu sonuçlar bize İND uygulanan dokularda antioksidan savunma sisteminin olumsuz etkilendiğini ve buna bağılı olarak reaktif oksijen moleküllerinin arttığını, artan reaktif oksijenlerin ise gastrik hasara neden olduğunu göstermektedir. Bu da SOD ve GSH düzeyindeki azalmayı ve LPO düzeylerinin artmasını açıklamaktadır.^{81, 101, 108, 170, 176, 200, 202, 203, 210, 211}

Antioksidan sistemler yetersiz kaldığı durumlarda reaktif oksijen molekülleri birikir ve bu dokularda hasarlar meydana gelir. Ancak dokulardaki antioksidanların yeterli düzeyde olması hasarların engellenmesinde koruyucu faktör olabilmektedir.^{81, 200} Mevcut araştırmada gerek pozitif kontrol olarak kullanılan FAM ve gerekse de baharatlardan elde ettiğimiz ekstraktlar, İND ile birlikte uygulandıklarında İND tarafından oluşturulan hasarları (LPO yüksekliğı, SOD ve GSH miktarının düşüklüğü) önemli oranda azalttığını belirledik (Tablo 4.3, 4.5 ve 4.6). Bu durum baharat ekstraktlarımızın antioksidatif mekanizmaları arttırıp LPO düzeyini düşürmek suretiyle de oksidatif stresi azalttığını göstermektedir. Diğer yandan tarçın, kimyon ve sumanın koruyucu özelliğinin, yüksek düzeyde sahip olduğı antioksidan potansiyele, fenolik bileşiklerin miktarına ve indirgeme gücüne bağılı olabileceğı kanattindeyiz.⁶⁹ Mevcut çalışmanın sonuçları İND tarafından oluşturulan oksidatif hasarın, hem FAM hem de baharat ekstraktları tarafından azaltıldığını ve bu yolla gastrik hasarın da engellendiğini

desteklemektedir. Literatürde çeşitli bitkisel kaynaklı maddelerin LPO seviyesi üzerine etkili oldukları rapor edilmiştir. Bu koruyucu kimyasalların GSH konsantrasyonunu da arttırdığını göstermişlerdir.^{80, 208, 212, 213} Bu bağlamda elde ettiğimiz bulgular literatürle de tam olarak uyum göstermektedir.

Mevcut çalışmada İND ile muamele ettiğimiz dokularda CAT enzim aktivitesi sağlıklı dokular ile mukayese edildiğinde oldukça yüksek oranda bulunmuştur. İND ile FAM ve baharat ekstraktları birlikte verildiğinde CAT aktivitelerinin normal düzeylere yaklaştığı belirlenmiştir. Gastrik hasarlı dokularda CAT aktivitesinin artması bu dokularda H_2O_2 miktarının da arttığını göstermektedir. H_2O_2 'nin artması da oksidatif bir hasar göstergesidir. Mide dokuları artmış olan bu oksidatif hasarı H_2O_2 miktarı ile orantılı olarak CAT aktivitesini arttırarak cevap vermektedir. Bu bağlamda hem FAM hem de baharat ekstraktlarının dokulardaki H_2O_2 düzeyini düşürerek gastrik korunmaya yardımcı olduğu düşünülebilir.

İND, H_2O_2 miktarını arttırdığında LPO'yu uyaracak şekilde aksiyon gösterir ve buna bağlı olarak LPO uyarılır. Sonuç olarak ülserler oluşabilir. Bu bilgiler ışığında İND' nin mide dokusunda ülser oluşturma mekanizmasının COX enzimlerinin inhibisyonunun yanı sıra LPO yoluyla da meydana gelebileceği tezini doğrulamaktadır. Eğer ortamdaki H_2O_2 daha çok harcanırsa hasar azalacaktır. CAT enziminin substratı olan H_2O_2 CAT aktivitesindeki artış ile daha çok harcanacak ve H_2O_2 'nin harcanmasına bağlı olarak da LPO meydana gelmeyecektir. Bunun anlamı şudur; CAT enzimi H_2O_2 miktarı ile dokularda ayarlanmaktadır. Şayet ortamda H_2O_2 seviyesini düşürecek moleküller varsa CAT miktarı da doğal olarak azaltılacaktır.^{80, 99, 170, 208}

CAT enzimi, H_2O_2 'yi H_2O 'ya dönüştürür ve zayıf radikal karakterdeki H_2O_2 'nin hasar verici etkisini ortadan kaldırır. H_2O_2 kendi başına güçlü bir radikal olarak kabul

edilemez. Çünkü ortaklanmamış elektron içermemektedir.^{111, 150, 170} Bununla beraber H₂O₂ reaktif oksijen türleri içinde kabul edilir ve radikal kaynağı olarak önemli bir rol oynar. H₂O₂, Fe⁺² ve Cu⁺² gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit ile reaksiyona girerek çok reaktif bir radikal olan hidroksil radikali meydana getirebilir.^{99, 135, 140, 196} Bu nedenle dokular H₂O₂ miktarının ayarlanması için antioksidatif mekanizmalara sahiptir. Doku hasarı ve travmatik durumlarda aşırılaşan H₂O₂'nin miktarını düşürmek amacıyla CAT enziminin aktivitesinde artışlar olması doğaldır. İND ile muamele edilen dokularda CAT aktivitesinin artırıldığı pek çok literatürde kaydedilmiştir.^{80, 81, 101, 108, 176, 203, 208, 214} CAT aktivitesinin bizim bulgularımızda da literatüellerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan FAM, tarçın, kimyon ve sumak baharatlarından elde edilen ekstraktlar, İND ile birlikte muamele edildiğinde mide dokularında CAT aktivitesini azaltıldığı bu sayede de H₂O₂ seviyesinin azaltıldığı ve hasar oranının düşürüldüğü söylenebilir.

Şayet dokularda reaktif oksijen radikallerinin miktarı artar ise dokuların ürettiği GSH miktarı bu radikallerin etkisizleştirilmesini sağlayan en önemli antioksidandır. GSH radikal etkisizleştirilmesi rolü ile gastrik dokuları oksidatif hasarlardan korur. Bu esnada GSH elektron vererek yükseltgenir ve GSSG'ye dönüşür.^{32-35, 43, 44, 99-102} Oluşan GSSG GR enzimi vasıtasıyla GSH'ye dönüştürülür. İND ile muamele edilen dokularda GSH miktarında düşüş olduğu literatürde kaydedilmiştir.^{80-82, 208} Bizim bulgularımız da literatürler ile uyum içerisindedir. Mevcut sonuçlarımız İND ile muamele edilen mide dokularında oksidatif stersin arttığını FAM, tarçın, kimyon ve sumak ekstrelerinin oksidatif stresi azaltmak suretiyle antiülserojenik etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. LPO miktarlarındaki bulgularımız da bu sonuçları desteklemektedir. Tarçın, kimyon ve sumaktan elde edilen ekstraktların sahip olduğu antioksidan aktivite, fenolik içerik ve indirgeme yetenekleri sayesinde gastroprotektif özellikler gösterdiğini düşünüyoruz.

Gastroprotektif etki mekanizmasının açıklanmasında diğer bir çalışılan parametre MPx enzim miktarlarının belirlenmesidir. MPx enzimi fagosit hücrelerinin sitoplazmasında bulunan hem grubuna bağlı bir enzimdir. Travma ve doku hasarı durumunda bölgeye göç eden nötrofiller tarafından, H₂O₂ ve klorit iyonlarını kullanarak güçlü bir oksidan olan hipoklorik asit (HOCl) oluşumu reaksiyonunu katalizler. HOCl hidroksil radikallerinin üretilmesini arttırır. Hidroksil radikalleri de bilindiği üzere çok önemli bir oksijen radikalidir ve biyomoleküller üzerinde tehlikeli ve zararlı etkiler göstererek LPO'ya yol açar.^{135, 211} Diğer bir deyişle MPx enzim aktivitesindeki artış enflamatuvar bir prosesin başladığını işaret eder. NSAİİ'lerin anti-enflamatuvar etkinliklerinin göstergelerinden birisi de MPx aktivitesinin dolayısıyla enflamasyonun veya travmanın azaltılmasıdır. Eğer MPx aktivitesinde bir azalma meydana gelmiş ise hasarlı bölgede nötrofil salınımının azaldığı söylenebilir.^{99, 215-217} NSAİİ'lerin gastrik mukozal hasarlı dokularda MPx aktivitesini arttırdığı literatürde kaydedilmiştir.^{81, 103, 128, 176} Bunun anlamı gastrik dokularda nötrofil salınımı fazla olduğunda MPx enzimi çok miktarda sentezlenecek ve buna bağlı olarak da hasar meydana gelecektir. Nötrofillerin hasarlı alana göç etmesi hasarın habercisi olarak kabul edilmektedir ve değerlendirilmektedir.^{81, 170, 176, 218}

Mevcut araştırmamızda da İND verilen rat midelerinde MPx aktivitesinin arttığı belirlenmiştir (Tablo 4.2 ve Şekil 4.2). Yine tablolardan anlaşılabacağı üzere hem FAM hem de tarçın, kimyon ve sumanın ekstraktları İND ile birlikte uygulandığında MPx miktarında azalma gözlenmiştir. MPx aktivitesindeki artış hidroksil radikalini aşırılaştırarak oksidatif stresin arttırılmasıdır. Mevcut bulgularımız gastrik hasar prosesindeki oksidatif stres ile nötrofil birikimi arasında bağlantı olduğuna dair güçlü inancı doğrulamaktadır. Mevcut sonuçlar hem FAM hem de tarçın, kimyon ve sumak

baharat ekstraktlarının MPx aktivitesini azaltmak suretiyle gastrik dokulara n6trofil g667c67n67n azaltıldığını işaret etmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mevcut araştırmada, ülkemizde ve dünyada sık kullanılan baharatlardan tarçın, kimyon ve sumanın *in-vivo* antiülserojenik etkileri araştırılmıştır. Araştırmalarımızda baharatların su ekstratları ve pozitif kontrol olarak da yine dünyada yaygın olarak kullanılan gastroprotektif ajan FAM kullanılmıştır. Mevcut çalışma bu baharatlar hakkında yapılan ilk *in-vivo* araştırmadır. Baharat ekstraktlarının İND ile oluşturulan ülser modeli esasına dayalı deney prosesinde, gastroprotektif özelliklere sahip olduğu ilk defa bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Gastroprotektif etkinin bu baharatların sahip olduğu antioksidant potansiyel, fenolik içerik ve indirgeme yateneklerinden kaynaklanıyor olabileceği kanaatindeyiz. Gastrik hasarların İND tarafından oluşturulmasında gastrik dokuda meydana gelen oksidatif stresin rol oynadığı belirlenmiştir. Bu bağlamda İND verilen ratlarda mide dokusundaki LPO düzeyi artmakta ve bağlı olarak antioksidatif savunma mekanizması olumsuz etkilenmektedir. Olumsuzluğu gösteren bir diğer parametre de hasar oluşan dokuya nötrofillerin göç etmesidir. Bu araştırmada İND verilen ratlarda LPO düzeylerinin arttığı ve nötrofil göçünün belirteci olan MPx aktivitesinin de arttırıldığı tesbit edilmiştir. İND ile birlikte uygulanan tarçın, kimyon ve sumak baharatlarının su ekstratları tarafından bu artışın normal düzeylere yaklaşacak şekilde azaltıldığı belirlenmiştir.

İND verilen dokularda belirlenen SOD enzim aktivitesi ve GSH miktarındaki azalış, uygulanan baharat ekstratları vasıtasıyla sağlıklı dokulardaki düzeylere arttırılmıştır. İND uygulanan dokularda meydana gelen oksidatif hasarın bir göstergesi olan H₂O₂ birikimi beraberinde CAT aktivitesindeki artış ile ifade edildiği düşünülmektedir. Uygulanan baharat ekstratları CAT enzimini de sağlıklı doku seviyesine yaklaştırmıştır.

Tarçın, kimyon ve sumak baharatlarından elde edilen ekstraktlar İND uygulanan dokularda meydana gelen oksidatif hasarları ve nötrofil göçüne biyokimyasal seviyede etki ederek gastrik dokuda hasar oluşumunu azaltmak suretiyle gastroprotektif etki gösterdiği kanatine varılmıştır.

Tarçın, kimyon ve sumak baharatlarından farklı çözücülerle elde edilecek farklı ekstraktlar, kullanılarak bu baharatların gastroprotektif etkileriyle ilgili yeni yaklaşımlar ortaya koyabilir. Diğer yandan çok daha farklı biyokimyasal mekanizmalar üzerinde de bu etkiler değerlendirilebilir ve yeni araştırmalar tasarlanabilir.

Mevcut baharatların gastrointestinal sistem üzerine koruyucu etkileri dikkate alınarak insanların bu baharatları güvenle tüketebilecekleri tavsiye edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Feldman M FL, Sleisenger MH. *Listener and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. Philadelphia, 2002: 604-615.
2. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Peptik ülserlin olgularımızın retrospektif dökümü. *Cerrahpasa J Med*, 1998, 29: 84-88.
3. Song-Ze D S-KL, Siu-Tsan Y, Benjamin Chen-Yu W, Wei-Mo H, Joanna H, Xin G, Chi-Hin C. Prostaglandin, tumor necrosis factor a and neutrophils: causative relationship in indomethacin-induced stomach injuries. *Eur J Pharmacol*, 1998, 348: 257-263.
4. Sen T ASC, Pal S, Sen S, Chaudhuri AKN. Effect of dothiepin on gastric ulceration mediated by lipid derived eicosanoids. *Life Sci*, 2000, 66: 325-330.
5. Wallace JL, Granger DN. Pathogenesis of NSAID gastropathy: are neutrophils the culprits? *Trends Pharmacol Sci*, 1992, 13: 129-131.
6. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie A, McColl K. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*, 1994, 35: 317-322.
7. Davies GR, Simmonds NJ, Stevens TRJ, Sheaff MT, Banatvala N, Laurenson IF, Blake DR, Rampton DS. *Helicobacter pylori* Stimulates Antral Mucosal Reactive Oxygen Metabolite Production in-Vivo. *Gut*, 1994, 35: 179-185.
8. Whittle BJR. Temporal Relationship between Cyclooxygenase Inhibition, as Measured by Prostacyclin Biosynthesis, and the Gastrointestinal Damage Induced by Indomethacin in the rat. *Gastroenterology*, 1981, 80: 94-98.
9. Kauffman G. Aspirin-induced gastric mucosal injury: lessons learned from animal models. *Gastroenterology*, 1989, 96: 606-614.

10. Hudson N HA, Cole AT, Jones PD, Howley CJ. Mechanism of gastric and duodenal damage and protection. *Hepatogastroenterol*, 1992, 39: 31-36.
11. Ito S LE. Morphology of rat gastric mucous damage, defence and restitution in the presence of luminal ethanol. *Gastroenterology*, 1985, 88: 250-260.
12. Lau AT, Graham GG, Day RO, Perry MA. Effect of aspirin on ulcer site blood flow in cat stomachs. *Am J Physiol*, 1992, 263: G155-160.
13. Lanza LL WA, Bortnichak EA, Dreyer NA. Peptic ulcer and gastrointestinal haemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. *Archiv Intern Med*, 1995, 155: 1371-1377.
14. Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. Mucosal erosions in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to *Helicobacter pylori*. *Gut*, 1995, 36: 334-336.
15. Isenberg J, McQuaid K, Laine L, Walsh J. Acid-peptic disorders. *Text Gastroenterol*, 1995, 1: 1241-1244.
16. Das D, Bandyopadhyay D, Bhattacharjee M, Banerjee RK. Hydroxyl radical is the major causative factor in stress-induced gastric ulceration. *Free Radical Bio Med*, 1997, 23: 8-18.
17. Takuji M SH, Hirose F, Doteuchi M. Effects of antioxidative drugs on gastric damage induced by ethanol in rats. *Life Sci*, 1987, 41: 755-763.
18. Hung CR, Neu SL. Acid-induced gastric damage in rats is aggravated by starvation and prevented by several nutrients. *J Nutr*, 1997, 127: 630-636.
19. Tarnasky PR, Livingston EH, Jacobs KM, Zimmerman BJ, Guth PH, Garrick TR. Role of oxyradicals in cold water immersion restraint-induced gastric mucosal injury in the rat. *Digest Dis Sci*, 1990, 35: 173-177.

20. Hye Kyung J KEL, Sang Hui C, Sun Young Y. *Helicobacter pylori* infection reactive oxygen species activity, mucosal lipoperoxidation and glutathione in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16: 1336-1340.
21. Alarcon de la lastra C BM, Martin MJ, Herrerias J, Motilva V. Extra-virgin olive oil-enriched diets reduce indomethacin-induced gastric oxidative damage in rats. *Dig Dis Sci*, 2002, 47c 2783-2790. .
22. Itoh M, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. *Gastroenterology*, 1985, 88: 1162-1167.
23. Banerjee S HC, Dahill S, Beattie D, Mc Coll KEI. Effect of *H. pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*, 1994, 335: 317-322.
24. Das D, Banerjee RK. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Mol Cel Biochem*, 1993, 125: 115-125.
25. Lutnicki K, Wrobel J, Ledwozyw A, Trebas-Pietras E. The effect of ethyl alcohol on peroxidation processes and activity of antioxidant enzymes in rat's gastric mucosa. *Arch Vet Pol*, 1992, 32: 117-123.
26. Sandip K BS, Pakrashi C, Pakrashi A. The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer. *J Ethnopharmacol*, 2000, 70: 171-176.
27. Villegas I, La Casa C, de la Lastra CA, Motilva V, Herrerías JM, Martín MaJ. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: role of prostaglandins and inflammatory response. *Life Sci*, 2004, 74: 873-884.
28. Van Der Vliet A, Bast A. Role of reactive oxygen species in intestinal diseases. *Free Radical Bio Med*, 1992, 12: 499-513.

29. Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, Tomii T, Kaneko T, Iinuma S, Ichikawa H, Yasuda M, Takahashi S, Kondo M. Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut*, 1993, 34: 732-737.
30. Ukawa H, Yamakuni H, Kato S, Takeuchi K. Effects of cyclooxygenase-2 selective and nitric oxide-releasing nonsteroidal antiinflammatory drugs on mucosal ulcerogenic and healing responses of the stomach. *Digest Dis Sci*, 1998, 43: 2003-2011.
31. Halliwell BJ, Gutteridge MC. *Free radicals in biology and medicine*. 5th ed. Oxford, Clarendon Pres, 1989, 543.
32. Yamasaki K, Kanbe T, Chijiwa T, Ishiyama H, Morita S. Gastric mucosal protection by OPC-12759, a novel antiulcer compound, in the rat. *Eur J Pharm*, 1987, 142: 23-29.
33. Yamasaki K IH, Imaizumi T, Kabe T, Yabuuchi Y. Effect of OPC-12579, a novel antiulcer agent, on chronic and acute experimental gastric ulcer and gastric secretion in rats. *Jpn J Pharmacol*, 1989, 49: 441-448.
34. Sakurai K, Yamasaki K. Protective effect of rebamipide against hydrogen peroxide-induced hemorrhagic mucosal lesions in rat stomach. *Jpn J Pharmacol*, 1994, 64: 229-234.
35. Naito Y, Yoshikawa T, Matsuyama K, Nishimura S, Yagi M, Kondo M. Effects of free radical scavengers on indomethacin-induced aggravation of gastric ulcer in rats. *Digest Dis Sci*, 1995, 40: 2019-2021.
36. Pohle T BT, Becker JC, Van Der Voort IR, Markmann A, Konturek SJ, Moniczewski A, Domschke W, Konturek JW. Role of reactive oxygen

- metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: gastroprotection by vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15: 677-687.
37. Tanaka J, Yuda Y. Lipid peroxidation in gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rat. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19: 716-720.
 38. Anderson D. Antioxidant defences against reactive oxygen species causing genetic and other damage. *Mutat Res*, 1996, 350: 103-108.
 39. Bast A, Haenen GR, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: state of the art. *Am J Med*, 1991, 91: 2S-13S.
 40. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition*, 1996, 12: 274-277.
 41. Halliwell B, Aeschbach R, Loliger J, Aruoma OI. The characterization of antioxidants. *Food Chem Toxicol*, 1995, 33: 601-617.
 42. Matersson JA MT, Krauss AN, Auld PA, Meister A. Ascorbic acid prevents oxidative stress in glutathione-deficient mice: effects of lung type 2 cell lamellar bodies, lung surfactant, and skeletal muscle. *USA, Proc Natl Acad Sci*, 1991, 89: 5093-5097.
 43. Yoshikawa T, Minamiyama Y, Ichikawa H, Takahashi S, Naito Y, Kondo M. Role of lipid peroxidation and antioxidants in gastric mucosal injury induced by the hypoxanthine-xanthine oxidase system in rats. *Free Radical Bio Med*, 1997, 23: 243-250.
 44. Hiraishi H, Terano A, Ota S, Mutoh H, Sugimoto T, Harada T, Razandi M, Ivey K. Protection of cultured rat gastric cells against oxidant-induced damage by exogenous glutathione. *Gastroenterology*, 1994, 106: 1199-1207.
 45. Demirkent N. <http://www.dunyagida.com.tr>. 22 Ocak 2008.

46. Shan B, Cai YZ, Sun M, Corke H. Antioxidant capacity of 26 spice extracts and characterization of their phenolic constituents. *J Agr Food Chem*, 2005, 53: 7749-7759.
47. Gürson O, Özçelikay G. Tarçının Tarih Boyunca ve Günümüzdeki Kullanımı. *OTAM* 2005, 18: 171-183.
48. Allahghadri T, Rasooli I, Owlia P, Nadooshan MJ, Ghazanfari T, Taghizadeh M, Astaneh SD. Antimicrobial property, antioxidant capacity, and cytotoxicity of essential oil from cumin produced in Iran. *J Food Sci*, 2010, 75: H54-61.
49. Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and Health. *Crit Rev Food Sci*, 2010, 50: 822-834.
50. Pamuk T. Blood serum concentrations of selenium and glutathione peroxidase activity in Akkaraman sheep. *Turk J Vet Anim Sci*, 2001, 25: 731-734.
51. Kurokawa M, Kumeda CA, Yamamura J, Kamiyama T, Shiraki K. Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. *Eur J Pharm*, 1998, 348: 45-51.
52. Mathew S AT. Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts, through various in vitro models. *Food Chem Toxicol*, 2006, 94: 520-528.
53. Aruna K, Sivaramakrishnan VM. Anticarcinogenic Effects of Some Indian Plant-Products. *Food Chem Toxicol*, 1992, 30: 953-956.
54. Bettaieb I, Bourgou S, Wannes WA, Hamrouni I, Limam F, Marzouk B. Essential oils, phenolics and antioxidant activities of different parts of Cumin (*Cuminum cyminum* L.). *J Agr Food Chem*, 2010, 58: 10410-10418.
55. Robert EC Wildman. *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*. 3th ed. Boca Raton, CRC Press, 2001.

56. Al-Shabibi MMA SA, Kassim S, Haddad BA. Studies on the sumach of Iraq. I. proximate analysis and characterization of seed coat lipids. *Can Inst Food Sci Technl J*, 1982, 15: 65-67.
57. Başoğlu F CB. Sumak'ın kimyasal bileşimi üzerine araştırma. *Gıda*, 1984, 84: 167-172.
58. Kurucu S KM, Güvenç (Koroğlu) A, Başer KHC, Özek T. The essential oils of *Rhus coriaria* L. (sumac). *J Essent Oil Res*, 1993, 5: 481-486.
59. Sürücüoğlu MS. Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi *Kastamonu Üni., Orman Fakültesi Dergisi*, 2011, 11 52 - 67.
60. Akgül A. Baharatlar: Lezzet, koku ve renk dünyası. *Gıda Sanayii*, 1997, 48: 27-34.
61. Uner Y, Aksu H, Ergün Ö. Baharatların Çeşitli Mikroorganizmalar Üzerine Etkisi. *J Fak Med Univ Ist*, 2000, 26 (1): 1-10.
62. Gunther Robert T. *The Grek Herbal of Dioscorides*. 1st ed. New York, Hafner Publishing, 1959.
63. Ceylan A. *Tıbbi Bitkiler I*. 3th ed. İzmir, Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayın, 1995: 312.
64. Baytop A. *Farmasötik Botanik*. 6th ed. İstanbul, Eczacılık Fakültesi Dilek Matbaası Yayınları, 1983: 3158.
65. Pamuk A. *Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi*. İstanbul, Pamuk Yayıncılık ve Matbaacılık, 1998:656.
66. Peltenburg E. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Edinburgh, University Press, 1967: 2.

67. Mavlyanov SM, Islambekov SY, KarimdzhanoV AK, Ismailov AI. Anthocyan and organic acids of fruits of certain kinds of sumac. *Khim Priir Soedin*, 1997: 279-280.
68. Brunke EJ HF, Schmaus G, Akgül A. The essential oil of *Rhus coriaria* L. fruits. *Flavour Fragr J*, 1993, 8: 209-214.
69. Aydın Ö. Tarçın, Kimyon ve Sumak Adli Baharat Türlerinden Elde Edilen Su, Etanol-Su, Metanol ve Kloroform Ekstraktlarının *in vitro* Antioksidant Özelliklerinin Belirlenmesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2011.
70. Arıncı K EA. *Anatomi, I. Cilt* . Ankara, Güneş Kitabevi, 2001: 241-245.
71. Recai A. *Maclura pomifera* Bitkisinin Su Ekstresinin Ratlarda İndometazinle Oluşturulan Ülser Modeli Üzerine Etkilerinin Araştırılması ve Antioksidan Mekanizmasının İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2013.
72. Junquiera LC CJ, Kelley RO. *Basic Histology*. 13th ed. İstanbul, Barış Kitabevi, 1993: 356.
73. Halici M. Ratlarda İndometazin ile Oluşturulan Ülser Modelinde “*Usnea longissima*” dan Elde Edilen Su Ekstresinin Antiülserojenik ve Bazı Antioksidant Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2007.
74. Skandalalkis JE, *Surgical Anatomy and Techniques*. New York, Springer-Verlag, 1994.

75. Cihan K. Klasik ve çapraz gastrojejunostomi yapılan ratlarda mide boşaliminin karşılaştırılması. TC Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniğı. Uzmanlık tezi, İstanbul: 2006.
76. Guyton A, Hall J. *Tıbbi Fizyoloji*. 13. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evi, 2001: 392-402.
77. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 1. Baskı. Feryal Matbaacılık Sanayi ve Tic Ltd Şti, 1997: 2818-2856. .
78. Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Am J Med*, 1998, 104: 43S-51S.
79. Mozsik G, Fiegler M, Garamszegi M, Javor T, Nagy L, Suto G, Vincze A. Biochemical Backgrounds of the Development of Gastric-Mucosal Damage Produced by Intragastric Administration of Ethanol or Hcl in the Rats. *Digest Dis Sci*, 1988, 33: 906-906.
80. Atalay F, Halici M, Cadirci E, Aydın-Berktaş O, Halici Z, Cakir A. N-acetyl cysteine has both gastro-protective and anti-inflammatory effects in experimental rat models: Its gastro-protective effect is related to its in vivo and in vitro antioxidant properties. *J Cell Biochem*, 2016, 117: 308-319.
81. Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslan A, Bayir Y, Halici M, Kazaz C. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharm*, 2006, 103: 59-65.
82. Odabasoglu F, Yildirim OS, Aygun H, Halici Z, Halici M, Erdogan F, Cadirci E, Cakir A, Okumus Z, Aksakal B, Aslan A, Unal D, Bayir Y. Diffraitaic acid, a novel proapoptotic agent, induces with olive oil both apoptosis and antioxidative systems in Ti-implanted rabbits. *Eur J Pharm*, 2012, 674: 171-178.

83. Sullivan M, Yool D. Gastric disease in the dog and cat. *The Vet J*, 1998, 156: 91-106.
84. Vatn S, Sjaastad SV, Ulvund M. Histamine in lambs with abomasal bloat, haemorrhage and ulcers. *J Vet Med Ser A*, 2000, 47: 251-255.
85. Chattopadhyay I, Bandyopadhyay U, Biswas K, Maity P, Banerjee RK. Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radical Bio Med*, 2006, 40: 1397-1408.
86. Özden A. İşte *Helicobacter pylori*, Gastrit, Peptik ülser. *Türk Gastroenterol Dern Yayın*, 1995.
87. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nedelec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes - How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*, 1997, 53: 563-582.
88. Lee S SM. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med*, 1999, 106: 37-42. .
89. Maricic N, Ehrlich K, Gretzer B, Schuligoi R, Respondek M, Peskar BM. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors aggravate ischaemia-reperfusion injury in the rat stomach. *Brit J Pharmacol*, 1999, 128: 1659-1666.
90. Burke A SE, Fitz Gerald GA. Laurence L. In *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. Brunton, New-York, Hill Companies, 2006, 671-717.
91. Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*, 2007, 59: 257-268. .

92. Hawkey CJ. COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Pract Res Cl Ga*, 2001, 15: 801-820.
93. Laine L. Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2003, 25: 32-40.
94. Takeuchi K, Kagawa S, Mimaki H, Aoi M, Kawauchi S. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats. *Digest Dis Sci*, 2002, 47: 2116-2124.
95. Villegas I, La Casa C, de la Lastra CA, Motilva V, Herrerias JM, Martin MJ. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: Role of prostaglandins and inflammatory response. *Life Sci*, 2004, 74: 873-884.
96. Jung HK, Lee KE, Chu SH, Yi SY. Reactive oxygen species activity, mucosal lipoperoxidation and glutathione in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16: 1336-1340.
97. Jainu M, Devi CSS. Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: Role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. *Chem Biol Inter*, 2006, 161: 262-270.
98. Odabasoglu F, Halici Z, Aygun H, Halici M, Atalay F, Cakir A, Cadirci E, Bayir Y, Suleyman H. α -Lipoic acid has anti-inflammatory and anti-oxidative properties: an experimental study in rats with carrageenan-induced acute and cotton pellet-induced chronic inflammations. *Br J Nutr*, 2011, 105: 31-43.
99. Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Suleyman H, Cadirci E, Bayir Y. Gastroprotective and antioxidant effects of amiodarone on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Arch Pharm Res*, 2007, 30: 1426-1434.
100. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 1997, 82: 291-295.

101. Ajaikumar K, Asheef M, Babu B, Padikkala J. The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract. *J Ethnopharm*, 2005, 96: 171-176.
102. Jain A, Martensson J, Mehta T, Krauss AN, Auld P, Meister A. Ascorbic acid prevents oxidative stress in glutathione-deficient mice: effects on lung type 2 cell lamellar bodies, lung surfactant, and skeletal muscle. *Proc Nation Academ Sci*, 1992, 89: 5093-5097.
103. Fornai M, Natale G, Colucci R, Tuccori M, Carazzina G, Antonioli L, Baldi S, Lubrano V, Abramo A, Blandizzi C. Mechanisms of protection by pantoprazole against NSAID-induced gastric mucosal damage. *N-S Arch Pharmacol*, 2005, 372: 79-87.
104. Sandor V, Cuparencu B, Dumitrascu DL, Birt MA, Krausz TL. Protective effects of amphetamine on gastric ulcerations induced by indomethacin in rats. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 7168.
105. Berenguer B, Sanchez L, Quilez A, Lopez-Barreiro M, De Haro O, Galvez J, Martin M. Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. against NSAID-induced gastric ulcers. *J Ethnopharm*, 2006, 103: 194-200.
106. Barros MP SJ, Bastos JK, Andrade SF. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110: 567-571. .
107. Monteiro MVB, de Melo Leite AKR, Bertini LM, de Moraes SM, Nunes-Pinheiro DCS. Topical anti-inflammatory, gastroprotective and antioxidant effects of the essential oil of *Lippia sidoides* Cham. leaves. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111: 378-382.

108. Halici M, Odabasoglu F, Suleyman H, Cakir A, Aslan A, Bayir Y. Effects of water extract of *Usnea longissima* on antioxidant enzyme activity and mucosal damage caused by indomethacin in rats. *Phytomedicine*, 2005, 12: 656-662.
109. Halici M, Kufrevioglu OI, Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, Aslan A. The ethanol–water extract of *Ramalina capitata* has gastroprotective and antioxidative properties: An experimental study in rats with indomethacin-induced gastric injuries. *J Food Biochem*, 2011, 35: 11-26.
110. Zhao LG, Shu XO, Li HL, Zhang W, Gao J, Sun JW, Zheng W, Xiang YB. Dietary antioxidant vitamins intake and mortality: A report from two cohort studies of Chinese adults in Shanghai. *J Epidemiol*, 2016, 1-9.
111. Akkus I. *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*. 1st ed. Konya, Mimoza Yayınları, 1995.
112. Rucker RB SF. Vitamin C. *Encyclopedia of Biol Chem*, 2004, 4: 367-371.
113. Kanfer JG AJ, Burns JJ. Formation of L-lyxonic and L-xylonic acids from L-ascorbic acid in rat kidney. *J Biol Chem*, 1960, 235: 2518-2521.
114. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrit J*, 2003, 2: 1-10.
115. Tuncer ŞD. *Vitaminler: Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları*. Ankara, Pozitif Yayıncılık, 2006: 117-118.
116. Fox PF, McSweeney PL. *Dairy Chemistry and Biochemistry*. London, Blackie Academic and Professional, 1998: 289-291.
117. İmik H, Fidancı UR, T. S. Ankara Keçisi Oğlaklarında C ve E Vitaminlerinin Metabolik Strese Karşı Etkisi. *Eur J Vet Sci*, 1999, 15: 47-53.

118. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, Chen S, Corpe C, Dutta A, Dutta SK. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*, 2003, 22: 18-35.
119. Malo C, Wilson J. Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr*, 2000, 130: 63-69.
120. Rose RC, Choi JL. Intestinal-Absorption and Metabolism of Ascorbic-Acid in Rainbow-Trout. *Am J Phys*, 1990, 258: R1238-R1241.
121. Olson JA, Hodges RE. Recommended Dietary Intakes (Rdi) of Vitamin-C in Humans. *Am J Clin Nutr*, 1987, 45: 693-703.
122. Hughes DA. Dietary antioxidants and human immune function. *Nutr Bull*, 2000, 25: 35-41.
123. McCorkle F, Taylor R, Stinson R, Day EJ, B. G. The effects of a mega level of vitamin C on the immune response of the chicken. *Poul Sci*, 1980, 59: 1324-1329.
124. Wu C, Dorairajan T, Lin T. Effect of ascorbic acid supplementation on the immune response of chickens vaccinated and challenged with infectious bursal disease virus. *Vet Immun Immunopathol*, 2000, 74: 145-152.
125. Pardue SL, Thaxton JP, Brake J. Role of ascorbic acid in chicks exposed to high environmental temperature. *J Appl Phys*, 1985, 58: 1511-1516.
126. Iqbal K, Khan A, Khattak M. Biological significance of ascorbic acid (vitamin C) in human health—a review. *Paks J Nutr*, 2004, 3: 5-13.
127. Halpern SL. *Quick reference to clinical nutrition: a guide for physicians*. 2nd ed, 1987: 175-176.
128. Brendan JRW. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500: 427-439.

129. Dündar Y, Aslan R. *Hekimlikte oksidatif stres ve antioksidanlar*. 1st ed. Afyon, AKÜ Yayın, 2000: 1-35.
130. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*, 1984, 219: 1.
131. Weiss S, LoBuglio A. Phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury. *Lab Invest*, 1982, 47: 5-18.
132. Buonocore G, Groenendaal F. In Anti-oxidant strategies. *Semin Fetal Neonat Med*, 2007; 287-295.
133. Slater T, Cheeseman K, Davies M, Proudfoot K, Xin W. Free radical mechanisms in relation to tissue injury. *Proc Nutr Soci*, 1987, 46: 1-12.
134. Aust SD, Morehouse LA, Thomas CE. Role of metals in oxygen radical reactions. *J Free Rad Biol Med*, 1985, 1: 3-25.
135. Gutteridge J. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*, 1995, 41: 1819-1828.
136. Szabo S. Mechanisms of mucosal injury in the stomach and duodenum: time-sequence analysis of morphologic, functional, biochemical and histochemical studies. *Scand J Gastroentero*, 1987, 22: 21-28.
137. Afanas'ev IB. Signaling functions of free radicals superoxide and nitric oxide under physiological & pathological conditions. *Mol Biotec*, 2007, 37: 2-4.
138. Aruoma OI. Free radicals, antioxidants and international nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr*, 1999, 8: 53-63.
139. Halliwell B. Tell me about free radicals, doctor: a review. *J R Soc Med*, 1989, 82: 747.
140. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Nation Acad Sci*, 1993, 90: 7915-7922.

141. Robison TW, Murphy JK, Beyer LL, Richters A, Forman HJ. Depression of stimulated arachidonate metabolism and superoxide production in rat alveolar macrophages following in vivo exposure to 0.5 ppm NO₂. *J Toxicol Env Heal A*, 1993, 38: 273-292.
142. Lohinai ZM, Szabo C. Role of nitric oxide in physiology and patophysiology of periodontal tissues. *Med Sci Monitor*, 1998, 4: RA1089-RA1095.
143. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem*, 1991, 37: 1932-1937.
144. Georgieva N. Oxidative stress as a factor of disrupted ecological oxidative balance in biological systems—a review. *Bulg J Vet Med*, 2005, 8: 1-11.
145. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982, 47: 412-426.
146. Çavdar C SA, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Office J Turk Nephrol Assoc*, 1997, 3-4: 92-95.
147. Prichard M, Ducharme NG, Wilkins PA, Erb HN, Butt M. Xanthine oxidase formation during experimental ischemia of the equine small intestine. *Can J Vet Res*, 1991, 55: 310.
148. Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, Freeman BA. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Bio Chem*, 1999, 274: 4985-4994.
149. Doctor RB, Mandel LJ. Minimal role of xanthine oxidase and oxygen free radicals in rat renal tubular reoxygenation injury. *J Am Soc Nephrol*, 1991, 1: 959-969.

150. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Eng J Med*, 1985, 312: 159-163.
151. Hirata F, Hayaishi O. Possible participation of superoxide anion in the intestinal tryptophan 2, 3-dioxygenase reaction. *J Bio Chem*, 1971, 246: 7825-7826.
152. Ersoy A DK. Hemodiyaliz hastalarında eritrosit membran lipid peroksidasyonu ve antioksidatif homeostazis değişiklikleri. *Türk Nefr Diy Transp Derg*, 1999, 1: 1-4.
153. Jana A, Agarwal S, Chatterjee S. Membrane lipid peroxidation by ultrasound: mechanism and implications. *J Biosci*, 1990, 15: 211-215.
154. Li J-M, Shah AM. ROS generation by nonphagocytic NADPH oxidase: potential relevance in diabetic nephropathy. *J Am Soci Nephrol*, 2003, 14: S221-S226.
155. Ku HH, Brunk UT, Sohal RS. Relationship between mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide production and longevity of mammalian species. *Free Radical Bio Med*, 1993, 15: 621-627.
156. Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest*, 1985, 53: 599-623.
157. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*, 1991, 91: S14-S22.
158. Panduri V, Weitzman SA, Chandel NS, Kamp DW. Mitochondrial-derived free radicals mediate asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis. *Am J Physiol-Lung C*, 2004, 286: L1220-L1227.
159. Davies K, Goldberg A. Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes. *J Biol Chem*, 1987, 262: 8220-8226.

160. Thomas CE, Aust SD. Free radicals and environmental toxins. *An Emer Med*, 1986, 15: 1075-1083.
161. Goulart M, Batoreu M, Rodrigues A, Laires A, Rueff J. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis*, 2005, 20: 311-315.
162. Marnett LJ. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res-Fund Mol M* 1999, 424: 83-95.
163. Hudson N, Everitt S, Edwards T, Filipowicz B, Hawkey C. Elevation of gastric mucosal leukotriene B4 levels of patients on long-standing NSAID therapy. *Gastroenterology*, 1991, 100: A86.
164. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*, 1993, 57: 715S-724S.
165. Long CA, Bielski BH. Rate of reaction of superoxide radical with chloride-containing species. *J Phys Chem*, 1980, 84: 555-557.
166. Çakatay U, Kayalı R. Protein oksidasyonunun klinik önemi. *Cerrahpaşa J Med*, 2004, 35: 140-149.
167. Simpson J, Narita S, Gieseg S, Gebicki S, Gebicki J, Dean R. Long-lived reactive species on free-radical-damaged proteins. *Biochem J*, 1992, 282: 621-624.
168. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 2002, 181: 219-222.
169. Epe B, Ballmaier D, Adam W, Grimm GN, Saha-Moller CR. Photolysis of N-hydroxypyridinethiones: a new source of hydroxyl radicals for the direct damage of cell-free and cellular DNA. *Nuc Acid Res*, 1996, 24: 1625-1631.

170. Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, Halici M, Aygun H, Suleyman H, Cadirci E, Atalay F. Beneficial effects of vegetable oils (corn, olive and sunflower oils) and α -tocopherol on anti-inflammatory and gastrointestinal profiles of indomethacin in rats. *Eur J Pharm*, 2008, 591: 300-306.
171. Jornot L, Petersen H, Junod A. Hydrogen peroxide-induced DNA damage is independent of nuclear calcium but dependent on redox-active ions. *Biochem J*, 1998, 335: 85-94.
172. Care CCOA. *Guide to the Care and Use of Experimental Animals*. 2nd ed. Canada, Bradda Printing Services Inc, Ottawa, 1993.
173. Guidobono F, Pagani F, Ticozzi C, Sibilia V, Pecile A, Netti C. Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *Brit J Pharmacol*, 1997, 120: 581-586.
174. Suleyman H, Odabasoglu F, Aslan A, Cakir A, Karagoz Y, Gocer F, Halici M, Bayir Y. Anti-inflammatory and antiulcerogenic effects of the aqueous extract of *Lobaria pulmonaria* (L.) Hoffm. *Phytomedicine*, 2003, 10: 552-557.
175. Abdel-Wahab MH, Arafa HM, El-Mahdy MA, Abdel-Naim AB. Potential protective effect of melatonin against dibromoacetonitrile-induced oxidative stress in mouse stomach. *Pharmacol Res*, 2002, 46: 287-293.
176. Bayir Y, Odabasoglu F, Cakir A, Aslan A, Suleyman H, Halici M, Kazaz C. The inhibition of gastric mucosal lesion, oxidative stress and neutrophil-infiltration in rats by the lichen constituent diffractaic acid. *Phytomedicine*, 2006, 13: 584-590.
177. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*, 1982, 78: 206-209.

178. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*, 1979, 95: 351-358.
179. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105:121-126.
180. Sedlak JF, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*, 1968, 25: 192-205.
181. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem*, 1988, 34: 497-500.
182. Türkiye Ziraat Odaları Birliği. <http://www.tzob.org.tr/Bas%C4%B1n-Odas%C4%B1/Haberler/ArtMID/470/ArticleID/787/T%C4%B1bbi-aromatik-bitki-cenneti-T252rkiye%E2%80%A6>.
183. Arslan R. Türkiye’de Üretilen Bazı Organik Baharat ve Bitkisel Çayların Aflatoksin B1 Düzeyleri ve Mikrobiyolojik Kalitesinin Araştırılması. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, 2013.
184. Yıldız G, Kılınç E. Electronic determination of spice consumption habits in Rize urban area. *J Food Techno*, 2010, 5: 28-34.
185. Gurib Fakim A. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Mol Aspects Med*, 2006, 27: 1-93.
186. Rafie Hamidpour MH, Soheila Hamidpour, Mina Shahlari. Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematicidal, acaracidal, and repellent activities. *J Tradit Chin Med*, 2015, 5: 66-70.

187. Eswaran MB SS, Vijayakumar M, Ojha SK, Rawat AK, Rao ChV. Gastroprotective activity of *Cinnamomum tamala* leaves on experimental gastric ulcers in rats. *J Ethnopharmacol*, 2010 128: 537-540.
188. Alkofahi A. Pharmacological screening of the anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67: 341-345.
189. Alimi H MS, Barka ZB, Feriani A, Bouoni Z, Hfaeidh N, Sakly M, Tebourbi O, Rhouma KB. Phytochemical, antioxidant and protective effect of *Rhus tripartitum* root bark extract against ethanol-induced ulcer in rats. *Gen Physiol Biophys*, 2013 32: 115-127.
190. Tegeder I, Neupert W, Guhring H, Geisslinger G. Effects of selective and unselective cyclooxygenase inhibitors on prostanoid release from various rat organs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 292: 1161-1168.
191. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci*, 1998, 43: 30-34.
192. Filaretova L, Tanaka A, Miyazawa T, Kato S, Takeuchi K. Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats. *Am J Physiol-Gastr L*, 2002, 283: 1082-1089.
193. Whittle BJ, Laszlo F, Evans SM, Moncada S. Induction of nitric oxide synthase and microvascular injury in the rat jejunum provoked by indomethacin. *Brit J Pharmacol*, 1995, 116: 2286-2290.
194. Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of entero bacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res*, 1999, 40: 571-524.

195. Robert A. An intestinal disease produced experimentally by a prostaglandin deficiency. *Gastroenterology*, 1975, 69: 1045-1047. .
196. Ajaikumar KB, Asheef M, Babu BH, Padikkala J. The inhibition of gastric mucosal injury by Punicagranatum L. (pomegranate) methanolic extract. *J Ethnopharmacol*, 2005, 96: 171-176.
197. Miura T, Muraoka S, Fujimoto Y. Lipid peroxidation induced by indomethacin with horseradish peroxidase and hydrogen peroxide: involvement of indomethacin radicals. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63: 2069-2074.
198. Harvison PJ ER, Gale PH, Christian GD, Hill BS, Nelson SD. Acetaminophen and analogs as cosubstrates and inhibitors of prostaglandin H synthase. *Chem Biol Inter*, 1988, 64: 251-266.
199. Takeuchi K, Ueshima K, Fau - Hironaka Y, Hironaka Y, Fau - Fujioka Y, Fujioka Y, Fau - Matsumoto J, Matsumoto J, Fau - Okabe S, Okabe S. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. *Digestion*, 1991, 49: 175-184.
200. El-Missiry M, El-Sayed I, Othman A. Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indometacin and ethanol in rats. *An Clin Biochem*, 2001, 38: 694-700.
201. Mizoguchi H, Ogawa Y, Kanatsu K, Tanaka A, Kato S, Takeuchi K. Protective effect of rebamipide on indomethacin-induced intestinal damage in rats. *J Gastroen Hepatol*, 2001, 16: 1112-1119.
202. De la Lastra CA BM, Martin MJ, Herrerias J, Motilva V. Extra virgin olive oil enriched diets reduce indomethacin-induced gastric oxidative damage in rats. *Digest Dis Sci*, 2002, 47: 2783-2790.

203. Basivireddy J, Jacob M, Ramamoorthy P, Pulimood AB, Balasubramanian KA. Indomethacin-induced free radical-mediated changes in the intestinal brush border membranes. *Biochem Pharmacol*, 2003, 65: 683-695.
204. Groot H. Reactive oxygen speices in tissue injury. *Hepatogastroenterol*, 1994, 41: 328-332.
205. Dean R, Giesege, MJ., Davies, MJ. Reactive species and their accumulation on radical damaged proteins. *Trends Biochem Sci*, 1993, 18: 437-441. .
206. Hidalgo M, Quilhot FW, Lissi E. Antioxidant activity of depsides and depsidones. *Phytochemistry*, 1994, 37 1585-1587. .
207. Pietta P, Simonetti P, Mauri P. Antioxidant activity of selected medicinal plants. *J Agric Food Chem*, 1998, 46: 4487-4490. .
208. Kaplan KA, Odabasoglu F, Halici Z, Halici M, Cadirci E, Atalay F, Aydin O, Cakir A. Alpha-Lipoic Acid Protects against Indomethacin-Induced Gastric Oxidative Toxicity by Modulating Antioxidant System. *J Food Sci*, 2012, 77: H224-H230.
209. Cheeseman K, Slater T. An introduction to free radical biochemistry. *Brit Med Bul*, 1993, 49: 481-493.
210. Tanas S, Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, Aygun H, Aslan A, Suleyman H. Evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activities of *Peltigera rufescens* lichen species in acute and chronic inflammation models. *J Nat Med*, 2010, 64: 42-49.
211. Atalay F. *Veratrum album* bitkisinden saflaştirılan Jervin adlı molekülün antienflamatuar ve antioksidan özelliklerinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Doktora tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2013.

212. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993, 49: 481-493.
213. Prestera T ZY SS, Wilczak C, Talalay P. The electrophilic counter attack responses: protection against neoplasia and toxicity. *Adv Enzym Regul*, 1993, 33: 281-296. .
214. Konjeti R, Sekhar Spitz, DR., Harris, S., Nguyen, TT., Meredith, MJ. Redox-sensitive interaction between KIAA0132 and Nrf2 mediates indomethacin-induced expression of γ -glutamylcysteine synthetase. *Free Radical Biol Med*, 2002, 32 650-662.
215. Fro-de Saleh T, Calixto, JB., Medeiros, YS. Effects of anti-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. *Peptides*, 1999, 20: 949-956.
216. Menozzi A PC, Giovannini E, Solenghi E, Grandi D, Bonardi S, Bertini S, Vasina V, Coruzzi G. Intestinal effects of nonselective and selective cyclooxygenase inhibitors in the rat. *Eur J Pharm*, 2006, 552: 143-150. .
217. Atalay F. *Lobaria pulmonaria* İsimli Likenden Elde Edilen Fenolik Bir Bileşiğin İzolasyonu, Karakterizasyonu, Antiülserojenik Özellikleri ve Antioksidant Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2008.
218. Konaka A, Kato S, Tanaka A, Kunikata T, Korolkiewicz R, Takeuchi K. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res*, 1999, 40: 517-524.

EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı : Özlem Aydın BERKTAŞ Doğum Tarihi : 25.09.1986 Doğum Yeri : Giresun Medeni Hali : Evli Uyruğu : T.C. Adres : Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 25240, Erzurum Tel : 05534876728 Fax : - E-mail : oaydin@atauni.edu.tr
Eğitim
Lise : Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi (1999) Lisans : Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji (2004-2008) Yüksek Lisans : Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı (2009-2012) Doktora : Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı (2012-2016)
Yabancı Dil Bilgisi
Orta derecede (ÜDS 63.75, Mart 2009)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
Yok.
İlgi Alanları ve Hobiler

EK 2. ETİK KURUL ONAY FORMU

	ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı
Sayı : 36643897-56	04.03.2015
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.	ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE

İlgi : 24.02.2015 tarih ve 77040475/236-4325 sayılı yazınız.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Fehmi ODABAŞOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ve Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Kimyon, Tarçın ve Sumak Gibi Baharatların Ratlarda Antioksidan ve Antiülserojenik Özelliklerinin Belirlenmesi ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" başlıklı araştırma tezi çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 27.02.2015 tarih ve 2 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 45 no'lu karar ile sözkonusu araştırma tezi çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.


Prof. Dr. Derviş ÖZDEMİR
Başkan

Toplantı Tarihi : 27.02.2015
Toplantı Sayısı : 2
KARAR NO : 45- Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Fehmi ODABAŞOĞLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığının Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ve Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Kimyon, Tarçın ve Sumak Gibi Baharatların Ratlarda Antioksidan ve Antiülserojenik Özelliklerinin Belirlenmesi ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi" başlıklı araştırma tezi çalışması ile ilgili 24.02.2015 tarih ve 77040475/236-4325 sayılı Atatürk Üniversitesi Hukuk Müşavirliğinin yazısı ekindeki Kafkas Üniversitesi Rektörlüğü, Personel Daire Başkanlığının 18.02.2015 tarih ve 62127499/903/04-673-1186 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma tezi çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı. 25240 - Yakutiye / ERZURUM
Telefon : 0-442-231 47 30 Fax : 0-442-231 55 63 e-mail: hadyck@atauni.edu.tr