

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

LESİTİNİN DENEYSEL MİDE ÜLSERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ecz. Musa KIRAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

ZONGULDAK

2017

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

LESİTİNİN DENEYSEL MİDE ÜLSERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Ecz. Musa KIRAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

ZONGULDAK

2017

KABUL ve ONAY:

“LESİTİNİN DENEYSEL MİDE ÜLSERİ ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

13/06/2017

Başkan : Prof. Dr. Z. Nur BANOĞLU

Üye : Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Bilge ÖZCAN

ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

TARİH:13/06/2017

Doç. Dr. Mustafa Murat KOÇAK
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

“Lesitinin Deneysel Mide Ülseri Üzerine Etkisi” konulu yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında, bana bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ’e bütün samimiyetimle teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarımın her aşamasında önemli pay sahibi olan ve her daim kendisine karşı minnettar kalacağım Sayın Ecz. Shemsu Umer HUSSEN’e samimiyetle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim dahil olmak üzere bütün eğitim hayatım süresince bana her konuda destek olan aileme; annem Yıldız KIRAN’ a, ağabeylerim; Malik KIRAN’ a ve İsa KIRAN’ a, ebedi sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ecz. Musa KIRAN

Mayıs 2017, ZONGULDAK

ÖZET

Musa KIRAN, Lesitinin deneysel mide ülseri üzerine etkisi. Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Zonguldak, 2017.

Lesitin ilaç ve gıda endüstrisinde kullanılan, bütün vücut hücrelerinin membranlarında yer alan ve hücre membranına esneklik veren bir maddedir. Çalışmamızda, sıçanlarda indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerine lesitinin etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Çalışma için sıçanlar 5 gruba ayrıldı. Birinci gruba distile su (10 ml/kg), 2. gruba lesitin (1200 mg/kg), 3.gruba lesitin (2400 mg/kg), 4. gruba famotidin (40 mg/kg) ve 5. gruba pantoprazol (40 mg/kg) oral yolla uygulandıktan 30 dakika sonra, bütün gruplara indometazin (25 mg/kg- oral) verildi. 6 saat sonra tiyopental sodyum (50 mg/kg) ile sıçanlar öldürülerek mideleri çıkarıldı, ülser indeksleri ve grupların ülser inhibisyon oranları hesaplandı. Mide dokuları histopatolojik olarak da incelendi.

Çıkarılan mide dokuları değerlendirildiğinde; düşük doz lesitin (1200 mg/kg) grubundaki sıçanların hepsinde, yüksek doz lesitin (2400 mg/kg) grubundaki sıçanların 7 tanesinde, famotidin grubundaki sıçanların sadece 2 tanesinde ülserli alanlar gözlemlendi. Pantoprazol grubundaki sıçanların ise hiçbirinde ülserli alanlar tespit edilmedi. Kontrol grubunun ülser indeksi 6.75 ± 0.81 ve buna göre grupların (lesitin-I, lesitin-II, famotidin ve pantoprazol) ülser inhibisyon oranları sırasıyla % 45, %57, %98 ve % 100 olarak hesaplandı, bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Lesitin mukozal hiperemiyi her iki dozda azaltırken ($p < 0.05$), gastrik erozyon üzerine sadece yüksek dozda olumlu etkiler göstermiştir ($p < 0.05$). Lesitinin PMNL ve MNL infiltrasyonunda yapmış olduğu azalmalar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pantoprazol ve famotidin mukozal hiperemiyi, erozyonu, PMNL ve MNL infiltrasyonunu belirgin bir şekilde azaltmışlardır.

Sonuç olarak lesitin, sıçanlarda indometazin ile oluşturulan mide hasarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem makroskopik hem de histopatolojik olarak (hiperemi, gastrik erozyonu) gastroprotektif etkiler göstermiştir.

Anahtar kelimeleri: Lesitin, İndometazin, Mide Ülseri, Sıçan.

ABSTRACT

Musa KIRAN, Effect of Lecithin on Experimental Gastric Ulcer. Bülent Ecevit University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Pharmacology, Master Thesis, Zonguldak, 2017.

Lecithin is a substance used in medicine and food industry, located in all body cell membranes and gives elasticity to cell membrane. In our study, we investigated the effect of lecithin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats.

For the study, rats were divided into 5 groups. To 1st group distilled water (10 ml/kg), 2nd group lecithin (1200 mg/kg), 3rd group lecithin (2400 mg/kg), 4th group famotidine (40 mg/kg) and 5th group pantoprazole (40 mg/kg) were given orally, 30 minutes later indomethacin (25 mg/kg-oral) was given to all groups. After 6 hours, all rats were sacrificed with thiopental sodium (50 mg/kg), stomachs were removed, ulcer indexes and ulcer inhibition rates of the groups were calculated. Stomach tissues were also histopathologically examined.

Stomach tissues were evaluated and ulcerated areas were observed in all rats in low dose lecithin (1200 mg/kg) group, in 7 rats in high dose lecithin (2400 mg/kg) group and in only 2 of the rats in famotidine group. None of the rats in pantoprazole group had ulcerated areas. Ulcer index of control group was $6.75 \pm 0.81\%$ and according to this, ulcer inhibition rates of the groups (lecithin-I, lecithin-II, famotidine and pantoprazole) were calculated as 45%, 57%, 98% and 100% respectively and these ratios were statistically significant. While both doses of lecithin decreased mucosal hyperemia ($p < 0.05$), positive effects on gastric erosion were observed in the high dose only ($p < 0.05$). The decrease in PMNL and MNL infiltration caused by lecithin were statistically insignificant. Pantoprazole and famotidine significantly reduced mucosal hyperemia, erosion, PMNL and MNL infiltration.

In conclusion, in indomethacin-induced gastric lesion in rats, compared to the control group, lecithin showed gastroprotective effects both macroscopically and histopathologically (hyperemia, gastric erosion).

Key words: Lecithin, Indomethacin, Stomach ulcers, Rat.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY:	3
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mide, Midenin Yapısı ve Fonksiyonları.....	3
2.2. Peptik Ülser	4
2.3. Epidemiyolojisi	4
2.4. Etiyolojisi	4
2.4.1. Yaş ve cinsiyet.....	5
2.4.2. Sosyoekonomik etkenler.....	5
2.4.3. Diyet.....	5
2.4.4. Alkol	5
2.4.5. Stres ve psikolojik faktörler.....	6
2.4.6. NSAİİ.....	6
2.4.7. Sigara	6
2.4.8. Diğer faktörler.....	7
2.5. Deneysel Mide Ülseri Çalışmalarında Uygulanan Modeller	7
2.5.1. İndometazin ile oluşturulan ülser modeli.....	7
2.5.2. Etanol ile oluşturulan ülser modeli	8
2.5.3. Stres ile oluşturulan ülser modeli.....	8
2.5.4. Pilor bağlanması yöntemi ile ülser oluşturma modeli	9
2.5.5. Asetik asitle oluşturulan ülser modeli.....	9
2.6. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	9
2.7. NSAİİ'lerin Yan Etkileri	10
2.8. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	11

2.8.1. Histamin-H ₂ reseptör blokerleri	11
2.8.2. Proton pompası inhibitörleri	11
2.8.3. Mizoprostol	12
2.8.4. Sukralfat	12
2.8.5. Antiasit ilaçlar	13
2.9. Lesitin	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. İlaçlar ve Kimyasal Maddeler	16
3.2. Kullanılan Deney Hayvanları	16
3.3. Sıçanlarda İndometazin ile Gastrik Ülser Oluşturulması	16
3.4. Mide Dokularının Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi	17
3.5. Mide Dokularının Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	17
3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemi	18
4. BULGULAR	19
4.1. Mide Dokularının Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi	19
4.2. Mide Dokularının Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi	23
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	30
7. KAYNAKLAR	31
8. EKLER	36
Ek 1: Etik Kurul Kararı	36
9. ÖZGEÇMİŞ	39

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Lesitin genel yapısı	14
Şekil 2. Kontrol grubu mide dokularının makroskopik görüntüsü.	19
Şekil 3. Lesitin-I grubu (düşük doz) mide dokularının makroskopik görüntüsü.	20
Şekil 4. Lesitin-II grubu (yüksek doz) mide dokularının makroskopik görüntüsü. ...	20
Şekil 5. Famotidin grubu mide dokularının makroskopik görüntüsü.	21
Şekil 6. Pantoprazol grubu mide dokularının makroskopik görüntüsü.....	21
Şekil 7. İndometazin ile oluşturulan mide hasarında lesitinin ülser indeksi üzerine etkileri.....	22
Şekil 8. Kontrol grubu mide dokularının histolojik görünümü.....	24
Şekil 9. Lesitin-I grubu (düşük doz) mide dokularının histolojik görünümü.	24
Şekil 10. Lesitin-II grubu (yüksek doz) mide dokularının histolojik görünümü.	25

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. İndometazin ile Oluşturulan Mide Hasarında Lesitinin Ülser İndeksi ve Ülser İnhibisyon Oranları Üzerine Etkileri	22
Tablo 2. Lesitin Mukozal hiperemi, Erozyon, PMNL ve MNL infiltrasyonu üzerine etkileri	23



SİMGELER VE KISALTMALAR

COX	: Siklooksijenaz
GİS	: Gastrointestinal sistem
HCL	: Hidroklorik asit
MNL	: Mononükleer lökosit
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
PG	: Prostaglandin
PGE1	: Prostaglandin E1
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit

1. GİRİŞ

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı romatoid artrit ve osteoartrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Ancak bu ilaçların kronik kullanımı sırasında gastrointestinal sistem (GİS) üzerinde dispeptik semptomlar, kanama ya da ülser gibi yan etkiler oluşabilmektedir.

Peptik ülser, birçok faktöre bağlı gelişen mide ve duodenumun kronik inflamatuvar hastalığıdır. Hastalığı meydana getiren faktörler; asit sekresyonu ve koruyucu mukoza bariyerindeki bozukluklara ilaveten, genetik yatkınlık, stres, sigara, alkol, steroid ve aspirin, indometazin gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'ler ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonudur.

NSAİİ'ye bağlı ülser oluşumunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bu olumsuz etkilerden aspirin ve indometazinin siklooksijenaz (COX) enzim sistemini inhibe etmesi sorumlu tutulmaktadır. Aspirin ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçların COX enzim sistemini bloke etmesi sonucu prostaglandin (PG) biyosentezinin baskılanması ve gastrik mukozal bariyerin bozulması gastrik hasarın oluşumuna neden olmaktadır (1-5).

Mide ülserinin görülme sıklığı, tedavi masraflarının fazla olması ve kesin tedavi yöntemlerinin henüz yeterince geliştirilememiş olması onu çekici bir araştırma konusu yapmaktadır. Bu sebeple bu hastalığın tedavisi için birçok araştırma yapılmakta ve yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır.

Son yıllarda lesitin, bilim adamları tarafından incelenen popüler maddelerden biridir. Biyolojik membranlardaki lipid matriksinin temel bileşenlerinden olması, herhangi bir canlı hücrede bulunabilir doğal bir bileşen olması ve sürfaktan olarak yaygın bir kullanım alanının olması gibi özellikler lesitin üzerindeki çalışmalara karşı duyulan ilgiyi oldukça artırmıştır (6).

Lesitin (fosfatidilkolin), glikolipidler, trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşan bir karışımdır. Bu madde yumurta sarısından veya soya fasulyesinden elde edilir, gıda maddesi olarak ve ilaç yapımında kullanılmaktadır. Lesitin yeterli beslenen bireylerde karaciğer tarafından üretilen, bütün vücut hücrelerinin zarında yer alan ve hücre zarına esneklik veren bir maddedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda lesitin mide ülseri üzerinde koruyucu etki gösterdiği öne sürülmüştür. Literatürde, lesitin antiülserojenik etkileri ile ilgili

özellikle atlarda yapılmış bazı çalışmalar vardır. Ancak, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara bağlı gelişen mide ülseri ile ilgili çalışmalara ulaşamamıştır.

Bu nedenle, çalışmamızda sıçanlarda indometazin ile oluşturulan deneysel gastrik ülser modelinde lesitin olumlu etkilerinin olup olmadığının makroskopik ve histopatolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide, Midenin Yapısı ve Fonksiyonları

Mide, karın boşluğunun sol üst tarafında, kaburga kemiklerinin arkasında bulunan torba şeklinde üst kısmından yemek borusuna, alt kısmından da ince barsağa bağlı bir organdır. Yemek borusu ile barsak arasında bulunan bu organ, içine gelen içeriğin fiziksel ve kimyasal olarak parçalandığı yerdir (7). Mide 5 bölüme ayrılarak incelenir Bunlar (7);

- 1- Kardial bölümü (pars cardialis),
- 2- Fundus bölümü (fundus gastricus),
- 3- Mide cismi (corpus gastricus),
- 4- Pilorik bölüm (pars pylorica)
- 5- Pilor (pylorus) bölümüdür.

Mide duvarı dört tabakadan oluşmaktadır (7, 8):

- 1- Mukoza tabakası: Mide mukozasında iki önemli tip tübüler bez bulunur. Bunlar oksintik ve pilörük bezlerdir. Oksintik bezler HCl, pepsinojen, B₁₂vitaminin emilimi için önemli olan intrinsik faktör ve mukus salgırlar. Pilörük bezler ise mide mukozasını koruyan mukus ve bir miktar pepsinojen ile gastrin hormonu salgırlar. Pepsinojen bu bezlerdeki temel hücrelerden; HCl ve intrinsik faktör pariyetal hücrelerden; mukus boyun hücrelerinden ve serotonin, enteroglukagon ve histamin endokrin hücrelerden salgılanır.
- 2- Submukoza tabakası: Kan damarları, sinir ağı, lenf damarları, lenfoid doku elemanları ve gevşek bağ dokusu içerir.
- 3- Musküler tabaka: Üç katmanlı kalın bir tabakadır. En içteki kas lifleri oblik, ortadakiler sirküler ve en dıştakiler longitudinal seyirlidir.
- 4- Seröz tabaka: En dıştaki tabaka olup midenin ön ve arka duvarını örten peritonun visseral yaprağından oluşmuştur.

Midenin fonksiyonları (8):

- Besinlerin kimus adı verilen yarı-sıvı hale gelene kadar gastrik sekresyonlarla karıştırılması,
- Duodenumda işlenecek duruma gelene kadar depo edilmesi,
- İnce barsakta sindirim ve absorpsiyon için yeterli süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş bir şekilde mideden ince barsağa boşaltılması.

2.2. Peptik Ülser

Peptik ülser hastalığı, gastrointestinal kanalın belirli bölgelerinde ortaya çıkan, asit peptik aktivite ile ilişkili olarak muskularis mukoza tabakasını da içine alacak şekilde mukozal bütünlüğün bozulması ile karakterize, aktif ve inaktif dönemler gösteren bazen ölümcül komplikasyonlara neden olabilen, kronik progresif bir hastalıktır (9). Peptik ülser, asit-pepsin içeren mide sıvısı ve bazı kolaylaştırıcı faktörlerin (NSAİİ, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, sigara gibi) etkileri ile başlıca mide ve duodenumda oluşur (10).

2.3. Epidemiyolojisi

Peptik ülser dünyanın her yerinde her ırkta sık görülen yaygın bir hastalıktır. Çevresel faktörler, etnik öğeler, diyet özellikleri, coğrafi ve iklim faktör değişiklikleri, ilaç kullanım faktörleri, tanı yöntemlerindeki ve yorumlarındaki değişiklikler ortak bir sonuca varmayı zorlaştırır (11). Sosyoekonomik faktörler, mesleki öğeler, çevre şartları ve beslenme alışkanlıklarının peptik ülser epidemiyolojisini etkilediğini gösteren kesin veriler yoktur. Ancak, mide ülserinin sosyoekonomik düzeyi düşük kesimlerde, duodenum ülserinin mesleki ve çevre şartlarına bağlı aşırı stresli kişilerde daha sık görüldüğü kabul edilmektedir (10).

2.4. Etiyolojisi

Peptik ülser çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir, bunlar;

2.4.1. Yaş ve cinsiyet

Mide ülserinin ileri yaşlarda, duodenal ülserin ise genç yaşlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Türkiye’de duodenum ülseri 20-50 yaşlarında, mide ülseri 30-60 yaşlarında sık görülür (12). Japonya hariç, diğer ülkelerde her iki cinsiyette de duodenal ülser mide ülserinden daha sık rastlanılmaktadır. Japonya’da mide ülseri duodenum ülserinden 1.5 kat daha sık gözlenmektedir (13).

2.4.2. Sosyoekonomik etkenler

Duodenal ülser kalabalık şehirlerde yaşayan, sosyoekonomik düzeyleri yüksek olan kişilerde, mide ülseri ise kırsal kesimde yaşayan ve kendi işlerinde yalnız çalışan çiftçi, köylü gibi kişilerde görülür. Peptik ülser hastalığı, ya aşırı dışa dönük, heyecanlı, huzursuz kişilerde ya da çok depresif, içe dönük kişilerde daha sık rastlanmaktadır (11).

2.4.3. Diyet

Kafeinli içecekler, kola, bira, süt ve şarap kuvvetli asit salgılatıcı maddeler olmasına rağmen bu ürünlerin ülser riskini arttırdığına dair kanıtlar henüz yoktur (14). Bir asır boyunca, süt ve süt ürünleri ülser tedavisinde yer almasına rağmen, bu besinlerin içerdiği kalsiyum nedeniyle total asit salgısını arttırdığı gösterilmiştir. Diyet konusunda tedavideki son görüşler, hastaların ağrı oluşturacak gıdaları kullanmaması yönündedir (11).

2.4.4. Alkol

Alkol oranı % 10’ un altında olan içecekler gastrointestinal mukozaya zarar vermezken, bu oranın % 20’nin üstüne çıkması durumunda mukozaya zarar vermeye başlar ve mukoza da sitoprotektif etki ile kendini korumaya çalışır (15). Yapılan bir çalışmada ise az miktarlarda alkol alan ülserli hastalarda, ülser prevelansının alkol almayanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (16).

2.4.5. Stres ve psikolojik faktörler

Merkezi sinir sisteminin ülser etiyolojisindeki yeri beyin-barsak ilişkilerinin ortaya konulduğu çalışmalarla aydınlatılmış ve farelerle yapılan deneylerde stresin ülser oluşumunu tetiklediği belirlenmiştir. Kişisel faktörlerinde ülser yatkınlığına katkıda bulunduğu bilinmektedir (17).

2.4.6. NSAİİ

Son 30 yıldır özellikle NSAİİ kullanımı yaygınlaşmış ve bunların yan etkileri ile ABD’de hastaneye yatan hasta sayısı yıllık 200.000–400.000 arasına ulaşmıştır (18). Her ne kadar sürekli ilaç kullanımı ile adaptasyon geliştiği bildirilse de yapılan endoskopilerde NSAİİ alan hastaların % 30-50’sinde gastrik erozyon saptanmaktadır (19, 20). Bu ilaçlardan aspirin birçok özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılır ve mide mukoza hasarına neden olduğu kanıtlanmıştır. Chalmers ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde, aspirin alanların diğer NSAİİ alanlara nazaran daha çok ülserle yakalandığı bildirilmiştir (21). Aspirin kullananlarda mide ülseri prevalansı % 20 ve duodenal ülser prevalansı % 5’tir (22). Bu değerler NSAİİ kullananlarda normal populasyondan mide ülseri için 46 kat ve duodenal ülser için 8 kat daha fazladır (23). Mide kanaması ile hastaneye başvuran hastaların yaklaşık % 50’si ya aspirin ya da diğer NSAİİ kullanım öyküsüne sahiptir (24). NSAİİ’lar PG’lerin sentezini engelleyerek mukozada hasar yapar ve ülser oluşumuna neden olurlar. Ülser oluşumunda ve komplikasyonların gelişiminde NSAİİ’ların hem lokal hem de sistemik etkileri sorumlu tutulur (24).

2.4.7. Sigara

Peptik ülser ve komplikasyonlarının sigara içenlerde daha sık görüldüğü ve ülser iyileşmesinin daha geç olduğu gözlemlenmiştir. Sigara içilmesi pilor sfinkter basıncını düşürerek duodenogastrik reflü riskini artırır ve mukozal hasara sebep olur. Sigaranın bir diğer zararlı etkisi de pankreatik bikarbonat salgısını azaltarak duodenal nötralizasyonu zayıflatmasıdır. Sigara ile *Helicobacter pylori* birlikteliğinin olması ise ülser oluşumu ve komplikasyon riskini daha da artırır (11).

2.4.8. Diğer faktörler

Zollinger-Ellison Sendromu, peptik ülser görülme olasılığının en yüksek olarak rastlandığı hastalıklardan biridir. Özellikle tıbbi tedaviye cevap vermeyen, diyarenin eşlik ettiği, obstrüksiyon, perforasyon ve mide kanaması gibi komplikasyonlarla seyreden ülser vakalarında düşünülmelidir. Bunun dışında kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerde ülsere yakalanma prevalansı 3-5 kat, ülsere bağlı ölüm oranı da normal insanlara göre 5 kat artmıştır (25, 26). Ayrıca, sirozlu hastalar ve kronik böbrek yetmezliği ya da böbrek transplantasyonlu hastalarda da ülser riski artmıştır ve renal yetmezliği olan hastalarda özellikle duodenal mukoza hasarına daha sık rastlanılmaktadır (11).

2.5. Deneysel Mide Ülseri Çalışmalarında Uygulanan Modeller

Peptik ülser, deneysel olarak çeşitli hayvan türlerinde fizyolojik, farmakolojik veya cerrahi işlemler ile oluşturulabilir. Genel olarak ülser çalışmaları kemirgenlerde yapılmaktadır. Herhangi bir kimyasal ajanın antiülserojenik aktivitesini değerlendirmek amacıyla aşağıda bahsedeceğimiz birçok deneysel model kullanılabilir (27).

2.5.1. İndometazin ile oluşturulan ülser modeli

İndometazin, COX enzimini inhibe ederek PG'lerin sentezini azaltır. İndometazinin PGE-2, bikarbonat ve mukus üretimini inhibe ederek, mide asit sekresyonunu artırarak, oksidan parametrelerin düzeyini yükselterek, antioksidan parametrelerin düzeyini ise düşürerek mide hasarına yol açtığı bildirilmektedir. İndometazinin ülser yapma potansiyeli diğer NSAİİ'lere göre daha fazladır ve hayvanlarda deneysel ülser oluşturmak için en sık kullanılan bir NSAİİ'dir. Ağırlıkları 180–250 gram arasında değişen albino Wistar veya Sprague Dawley türü erkek sıçanlar deneysel olarak en uygun olan hayvanlardır. 24 saat aç bırakılan sıçanlara, 25 mg/kg dozda indometazinin gastrik yoldan verilmesi, 6 saat içerisinde mide dokusunda belirgin hasara yol açmaktadır (28-31).

2.5.2. Etanol ile oluşturulan ülser modeli

Etanol akut olarak mide ve duodenum hasarına yol açan faktörlerinden biridir. Sıçanlara etanolün gastrik yoldan verilmesi, gözle görülür mukozal hasar oluşturur. Etanol ile ilişkili mukozal hasarda oksijen kökenli serbest radikaller patojen faktörler olarak kabul edilmektedir. İndometazin ülser modelinde olduğu gibi, etanol ülser modelinde de deney için ağırlıkları 180–250 gram arasında değişen albino Wistar veya Sprague Dawley türü sıçan kullanılmaktadır. Etanol ülser modeli oluşturmak için, 24 saat aç bırakılmış sıçanlara %50–100 oranında 1 ml etanol gastrik yoldan verilir. Etanol verildikten 1 saat sonra, sıçanların midesinde hasar oluşur (32).

2.5.3. Stres ile oluşturulan ülser modeli

Stres ülserlerinin oluşmasında mide mukozal bariyerinin bozulması, safra tuzlarının artması, mukozal enerjinin yetersizliği, asit fazlalığı, sitoprotektif PG'lerin azalması ve bikarbonat eksikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Stres ülserinin gelişmesinde mukozal iskeminin kritik bir rol oynadığını ve mukozal hasarın buna bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir. Stres ülserlerinin oluşmasında toksik oksijen radikallerinin de oldukça önemli role sahip olduğu gösterilmiştir (33, 34).

Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. İmmobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme deneysel olarak stres ülseri oluşturmak için sıklıkla kullanılanlar yöntemlerdir (35, 36).

Stres ülseri modeli için, indometazin ve etanol modellerinde olduğu gibi ağırlıkları 180–250 gram arasında değişen albino Wistar veya Sprague Dawley türü sıçanlar kullanılmaktadır. Zorunlu immobilizasyon ilaçların stres ülserlerine etkisini araştırmak için en sık kullanılan yöntemdir. Bu modelde 24 saat aç bırakılmış hayvanların (su hariç), sırtüstü pozisyonda bağlanarak, 24 saat bekletilmesi hayvanların midesinde hasara yol açmaktadır (33, 34).

2.5.4. Pilor bağlanması yöntemi ile ülser oluşturma modeli

İlk olarak Shay ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Pilonun bağlanması ile oluşturulan bu modelde esas olarak mide içinde asit ve pepsin birikiminin yanı sıra midede oluşan gerilimin ve kan akımında meydana gelen değişimin de katkısının olabileceği düşünülmektedir (37).

2.5.5. Asetik asitle oluşturulan ülser modeli

Bu model genel olarak kronik ülser deneyleri için tercih edilir ve daha çok peptik ülser hastalığının iyileşme sürecini gözlemlemek amacıyla kullanılmaktadır (38).

2.6. Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda ya da baş ağrısı, miyalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihaba bağlı ağrılarda kullanılan ilaçlardır. Bağımlılık yapmazlar ve terapötik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Bu grup ilaçların analjezik etkilerinin yanı sıra antipiretik etkileri de vardır. NSAİİ'lerin çoğu anti-inflatuvar, analjezik ve antipiretik etkilere sahiptirler. Ancak parasetamol ve dipiron gibi ilaçlar sadece analjezik ve antipiretik etki gösterirken antiinflatuvar etkinlikleri belirgin değildir. NSAİİ'lerin ortak bir özelliği dokularda araşidonik asitten PG'lerin ve diğer bazı eikozonoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe etmeleridir (39, 40). Siklooksijenaz enziminin üç izoformu vardır;

- COX-1 enzimi, normal zamanda sentezlenir ve midenin korunmasında rol alan PG'lerin üretiminde yer alır. Trombositlerde, damar endotelinde, mide mukozasında, böbrekte, pankreas Langerhans adacıklarında, seminal vezikülde ve beyinde yapısal olarak bulunur.
- COX-2 enzimi, inflamasyonla miktarı artar ve eklem yerlerinde kronik ağrıyla karakterize osteoartrit ve romatoid artrit gibi hastalıklara neden olan proinflatuvar etkili PG'lerin sentezine neden olur. Sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından indüklenir (41).

- COX-3 olarak isimlendirilen COX enzimi ise köpeklerin santral sinir sistemine özgül COX-1'in bir çevirisi olduğu düşünülmektedir. COX-3 parasetamol, fenasetin, antipirin ve dipiron gibi analjezik antipiretik ilaçlarla selektif olarak inhibe edilmektedir. Bu ilaçların periferde COX enzimini inhibe etmemesine karşın ağrı ve ateş üzerine etkili olmaları, COX-3'ün santral sinir sistemindeki işlevleri ile ilgili olabilir.

NSAİİ ilaçların bir kısmı nonselektif olarak hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe ederken, bir kısmı COX-1 izoformuna, bir kısmı ise sadece COX-2'ye daha selektif inhibitör etki göstermektedirler (39, 40).

2.7. NSAİİ'lerin Yan Etkileri

NSAİİ'nin en önemli yan etkileri GİS ile ilgili yan etkileridir (39). Mukus tabakasının zarar görmesi, aşınma, ülserasyonlar, kanama ve delinme gibi GİS' in üst kısımlarına ait komplikasyonlara neden olabilirler (42). Yapılan araştırmalarda, NSAİİ'ların GİS yan etkilerine karşı bir tolerans gelişmediği ortaya konmuştur. Bu nedenle NSAİİ ile tedaviye başlamadan önce hastanın fiziksel özellikleri, yaşam koşulları, genetik özellikleri ve kullanmakta olduğu ilaçlar dikkate alınarak hastaya en uygun NSAİİ'nin en uygun sürede verilmesine ve gerekirse koruyucu tedavi (Misoprostol, H₂ reseptör blokerleri, Proton pompası inhibitörleri gibi) uygulamasına özen gösterilmektedir (43). NSAİİ'a bağlı GİS komplikasyonlarının görülme riski yaşla beraber artmaktadır. Yaşa ilaveten eşzamanlı olarak NSAİİ ile kortikosteroid ve antikoagülan kullanılması, alkol, sigara içilmesi ve stres gibi faktörler de bu komplikasyonların riskini artırmaktadır (44).

NSAİİ'a bağlı gelişen peptik ülser bu ilaçları uzun süre veya yaşam boyu kullanan hastalarda antiinflamatuvar tedavinin ciddi bir komplikasyonudur. Mide ve barsak kanaması, delinmesi (perforasyon) ve ölüme neden olabilir. Bazı NSAİİ'lerin diğerlerine göre daha güçlü ülserojenik etkileri vardır. Kronik NSAİİ alan hastalarda kullanım süresi içinde %10-20'sinde mide ülseri ve %2-5'inde duodenum ülseri ortaya çıktığı bildirilmiştir. Kronik NSAİİ kullananlarda mide ülseri riski, duodenum ülseri riskine göre daha yüksektir (39).

2.8. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Genellikle peptik ülser tedavisi ve korunma şekli farklı mekanizmalarla etki gösteren ilaçların tek başına ya da bir arada kullanımı ile sağlanmaktadır (39).Tedavi ve profilaksiste hedefler şu şekilde sıralanabilir; (45)

- NSAİİ' lara bağlı gastrointestinal yan etkilere bağlı gelişen semptomlardan korunma ya da semptomların azaltılması,
- Gastrointestinal kanamadan korunma,
- Mide ya da duodenumda perforasyon gelişimini engelleme.

2.8.1. Histamin-H₂ reseptör blokerleri

Mide pariyetal hücrelerindeki histamin H₂ reseptörlerini bloke ederler ve H₂ reseptörler üzerinden oluşan gastrik etkileri azaltırlar veya ortadan kaldırırlar. Midede, asit salgılayan pariyetal hücrelerde histamin ve benzeri maddelerle H₂ reseptörlerinin aktivasyonu adenilsiklaz enzimini stimüle eder, hücre içinde sAMP düzeyinin artırır ve bu artış asit salgısının artmasına aracılık etmektedir. Histamin H₂ reseptör blokerleri, histaminin adenilsiklaz üzerindeki etkisini inhibe ederek pariyetal hücrelerde sAMP düzeyini azaltırlar (39). Böylece yemek, gastrin, insülin, kafein ve histamin ile uyarılan pariyetal hücrelerden asit salgılanmasını inhibe ederler. H₂ reseptör blokerlerinin sık kullanımı bu ilaçlara karşı tolerans gelişimine yol açabilir. Bu sebeple, H₂ reseptör blokerlerinin günlük düzenli kullanımı değil, sadece mideyle ilgili semptomlar ortaya çıktığında kullanılması önerilmektedir (40).

2.8.2. Proton pompası inhibitörleri

Mide asit salgısını en güçlü şekilde bloke eden benzoimidazol türevi ilaçlardır ve mide pariyetal hücrelerindeki K⁺, H⁺-ATPaz enzimini güçlü bir şekilde inhibe ederler. Proton pompası adı verilen ve K⁺ ile stimule edilen bu ATPaz, hücre içinde CO₂ ve H₂O arasında karbonik anhidrazın katalizlediği bir reaksiyonla oluşan H⁺ i mide lümenine pompalar. Proton pompası inhibitörleri ise pariyetal hücre sekreter kanaliküllerinin düşük pH'lı ortamında iyon tuzağı mekanizmasıyla konsantre olurlar

ve iyon değişimini sağlayan ATPaz'ın sülhidril gruplarını irreversibl olarak inhibe ederek mide lümenine H⁺ salınımını inhibe ederler (39).

Başlıca kullanılış yerleri:

- Mide ve duodenumda *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile birlikte olan veya olmayan selim mide ve duodenum ülserinin tedavisi,
- NSAİİ'la ilişkili mide ve duodenum ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi,
- Gastro-özofageal refluks hastalığının tedavisi ve
- Zollinger-Ellison sendromunun tedavisidir.

2.8.3. Mizoprostol

Mizoprostol, PGE1'in yıkıcı enzimlere dayanıklı olan metilli stabil türevidir. Mide mukozasında mukus ve bikarbonat salgısını artırır ve mide asit salgı bezlerinden hidroklorik asit salgılanmasını azaltır. Ayrıca tüm bu etkilerinden bağımsız olarak sitoprotektif etkileri de vardır. Sadece NSAİİ kullananlarda mide ülseri riskini azaltmak amacıyla kullanılır. Ancak, bu hastalarda duodenum ülseri oluşması riskini önleyemez. Özellikle uzun süre NSAİİ kullanan 60 yaş üstü ve daha önce ülser ve mide kanaması geğirmiş olan hastalarda mide ülseri riskini azalttığı bilinmektedir (39).

Mizoprostolun en sık rastlanan yan etkisi abdominal kramp ve diyaredir (22). Bunun yanısıra PGE1 analogu olmasından ötürü uterusu kasılmaları arttırır, bu yüzden hamile ya da hamile olma olasılığı olan kadınlarda kesinlikle kullanılmaması gerekmektedir (40).

2.8.4. Sukralfat

Sukralfat, sukrozoktasülfatın alüminyum hidroksit kompleksidir. Sülfatlanmış polisakkaritlerin deney hayvanlarında ülseri nedbeleştirici etkinliği üzerinde yapılan incelemeler sonunda geliştirilmiştir. Mide mukozasında özellikle hasarlı bölgelerde koruyucu bir tabaka oluşturarak asit ve pepsinden doğan hasarı azaltır. Sukralfatın en sık rastlanan yan etkisi konstipasyondur (39).

2.8.5. Antiasit ilaçlar

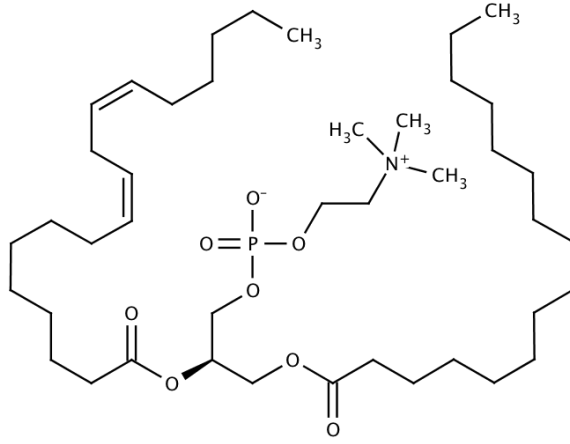
Antiasitler, mide mukozasının salgıladığı hidroklorik asidi nötralize ederek mide suyunun asiditesini azaltan ve ağız yolundan alınan, lokal etkili ilaçlardır. Antiasitler mide pH'sını artırarak pepsinin aktivitesini inhibe ederler. Mide pH'sının 4-5'in üzerine çıkması durumunda, mide asiditesinin devamını sağlayan gastrinin salgılanması artar, böyle negatif feed-back mekanizmasının varlığı nedeniyle antiasit ilaçların fazla kullanılması durumunda mide pH'sının fazla artışı gastrin salgılanmasına, dolayısıyla mide asiditesinin artmasına neden olur. Bu duruma "reboundasit salgılanması" denir. Bu nedenle antasid tedavisi sırasında pH'nın 5'in üstüne çıkarılmaması, mide pH'sının 3-5 arasında tutulması hedeflenir (39). Antiasitlerin uzun süre kullanımı böbrek rahatsızlıklarına yol açabilir, bunun yanı sıra, mide asiditesinin uzun süre düşük olması barsak bakterilerinin mideye geçişini ve midede barınabilmesini sağladığı için başka GİS rahatsızlıklarına neden olabilir (40).

H₂ reseptör blokerleri, proton pompası inhibitörleri, PGE₁ analogu (misoprostol) ve sukralfat gibi ilaçlar sıklıkla NSAİİ'nin kullanımına bağlı gastrointestinal hasarın hem profilaksisinde hem de semptomatik tedavisinde kullanılırken, antiasitler sadece mide asidini azaltmak için kullanılmaktadırlar.

Yukarıda belirttiğimiz peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu ciddi yan etkilere neden olmaktadır. Ayrıca, bazı grup ilaçlara karşı da direnç oluşmaktadır. Bundan dolayı, sık görülen hastalıklardan olan peptik ülserin önlenmesi ve tedavisi için kullanılabilen yan etkileri düşük, antiülser etkileri oldukça güçlü olan yeni ilaçlar bulmaya yönelik çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.

2.9. Lesitin

Lesitin (fosfatidilkolin) glikolipidler, trigliseridler ve fosfolipidlerden oluşan bir karışımdır. Trigliseritteki yağ asitlerinden birinin yerini fosfo radikalın almasıyla, iki yağ asidi, fosforik asit, gliserin ve kolinden oluşmuştur.



Şekil 1. Lesitin genel yapısı (49)

Lesitinin içerdiği trigliserit oranı, kullanılan çözücü ajanına bağlı olarak değişen bir fosfolipit olduğu için, içeriği lipit olmasına rağmen suda çözünmekte ve yağların parçalanmasına yardımcı olmaktadır. Lesitin, insanlar ve hayvanlar için gerekli olan diaçilgliserol, kolin ve yağ asitleri kaynağıdır bu özelliğinden dolayı yapılan birçok çalışmada lesitin verilmesinin kandaki kolesterolü düşürdüğünü ve bunun kardiyovasküler hastalıkları olan hastalar için yararlı olabileceği bildirilmiştir (6).

Lesitin, polar ve polar olmayan molekül kısımları taşıyan yağ benzeri kimyasal bir maddedir. Tipik soya kokusuna benzer bir kokusu olan beyazımsı yapışkan bir madde olup, hava ile temas ettiğinde kahverengiye dönüşen viskoz bir maddedir. Yumurta ve soya fasulyesinde çok miktarda, diğer birçok gıdada ise az miktarda bulunmaktadır (46).

Soya lesitini basit şekliyle soya fasulyesinden yağ üretim proseslerinde yan ürün olarak ortaya çıkan zamksı maddelerin ayrılması ve kurutulmasıyla elde edilirler. Yumurta sarısı lesitini çok pahalı olması nedeniyle endüstriyel alandan ziyade eczacılık ve kozmetik alanlarında kullanılırken daha kolay ve ucuz yoldan elde edilebilen soya lesitini ise birçok endüstriyel alanda kullanımı söz konusudur.

Lesitin genellikle gıda sanayisinde katkı maddesi, besleyici, yumuşatıcı, emülgatör, antioksidan vb. olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Margarine çok az miktarda katılan lesitin antioksidan etki gösterir ve kızartmalarda suyun absorpsiyonunu sağlayarak sıçramaları önler. Metalleri inaktif ettiğinden, yağ asidi içermesi nedeniyle ve havadaki oksijeni kolayca bağlamasından dolayı otooksidasyonu engelleyici olarak görev yapar. Son yıllarda emülgatör olarak, eczacılık ve kozmetik

sektöründe, boya ve vernik endüstrisinde, yumuşatıcı ve antioksidan özelliğinden dolayı ise gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (46).

Lesitinin özellikle atlarda potansiyel bir mide koruyucu etkisi olduğu bildirilmektedir ve son yıllarda bu konu ile ilgili birçok deneysel araştırmalar yapılmıştır (47). Lesitinin etkili bir bileşeni olan lizofosfatidik asitin, sıçanlarda stres kaynaklı gastrik ülserle karşı koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, aynı çalışmada lizofosfatidik asit bakımından zengin gıdaların günlük alımının, insanlarda stres kaynaklı mide ülseri önleminde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (48).

Çalışmamızda lesitinin indometazin ile oluşturulan mide hasarı üzerine etkili olup olmadığı araştırmayı planladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada yürütölmüş olan farmakolojik deneyler Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nde, bu çalışmaya ait histopatolojik incelemeler ise Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. İlaçlar ve Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda; lesitin (Solgar®), indometazin (Deva®), pantoprazol (Sandoz®), famotidin (Sandoz®), tiyopental sodyum (İ.E. Ulagay®) ve formaldehit (Tekkim®) kullanıldı.

3.2. Kullanılan Deney Hayvanları

Deneylerimizde, ortalama ağırlıkları 250-300 g arasında değişen Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar, Bülent Ecevit Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden temin edilmiştir. Hayvanlar standart yem ve su ile beslenmişlerdir, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ortamda normal oda sıcaklığında (22 C°) barındırılmışlardır. Deney ortamına alıştırılan sıçanlar, 24 saat aç bırakıldıktan sonra çalışmada kullanılmışlardır. Yapılan çalışmalar için “Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)’ndan” onay alınmıştır (Ek 1. Onay numarası: 91330202-08 Tarih:10.02.2016)

3.3. Sıçanlarda İndometazin ile Gastrik Ülser Oluşturulması

Sıçanlar 24 saat aç bırakıldıktan sonra her grupta 8 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır.

- 1- Kontrol grubuna distile su (10 ml/kg),
- 2- Lesitin-I grubuna (1200 mg/kg, lesitin),
- 3- Lesitin-II grubuna (2400 mg/kg, lesitin),
- 4- Famotidin grubuna (40 mg/kg, famotidin) ve
- 5- Pantoprazol grubuna (40 mg/kg, pantoprazol) oral yolla verildi.

Uygulamadan 30 dakika sonra, tüm sıçanlara indometazin (25 mg/kg) oral yoldan verilmiştir. İndometazin uygulanmasından 6 saat sonra bütün hayvanlar yüksek doz anestezi madde ile öldürülüp, mideleri çıkarıldı ve büyük kurvatur boyunca kesildi.

3.4. Mide Dokularının Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi

Mideler yıkandıktan sonra, düzgün bir yüzeye yayılıp milimetrik kâğıt yardımıyla toplam mide alanları ve ülser alanları mm² olarak ölçüldü.

Her mide için ülser indeksleri;

$\text{Üİ \%} = [\text{ülserli alan} / \text{toplam mide alanı}] \times 100$ ve

Her grup için ülser inhibisyon oranları;

$\text{ÜİO \%} = [(\text{Üİ}_{\text{KONTROL}} - \text{Üİ}_{\text{TEDAVİ ALMIŞ}} / \text{Üİ}_{\text{KONTROL}})] \times 100$

formülleri ile hesaplandı.

3.5. Mide Dokularının Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Mideler yıkanıp toplam mide alanları ve ülser alanları ölçüldükten sonra mide örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilerek histopatolojik olarak incelenmek üzere Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi histopatoloji laboratuvarına gönderildi.

Mide örnekleri rutin örnekleme için parafin bloklara gömüldü. Her bir örnekten 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Değerlendirme için hematoxilen-eozin (H&E) boyama yapıldı. Histolojik örnekler mukozal hiperemi, erozyon, intramukozal polimorfonükleer lökosit (nötrofil) miktarı ve mononükleer lökosit (lenfosit) infiltrasyonu yönünden skorlandı (50).

Mukozal hiperemi (gastrik hasar) her bir örnek için aşağıdaki şekilde skorlandı;

Skor (0) - lezyon yok,

Skor (1) - diffüz hiperemi,

Skor (2) - bir veya iki hemorajik lezyon,

Skor (3) - üç veya beş hemorajik lezyon,

Skor(4) - beşten fazla hemorajik lezyon,

Erozyon her bir örnek için aşağıdaki şekilde skorlandı;

Skor (0) - yok,

Skor (1) - yüzeysel glandüler,

Skor (2) - derin,

Polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu 10 mikroskopik alanda (*40) değerlendirildi ve skorlandı;

Skor (0) - PMNL'ler %10'un altında,

Skor (1) - PMNL'ler %10 ile %50 arasında,

Skor (2) - PMNL'ler %50'nin üstünde,

Mononükleer lökosit (MNL) infiltrasyonu için ise;

Skor (0) - MNL'ler dağınık az,

Skor (1) - MNL'ler gruplar oluşturmuş,

Skor (2) - MNL'ler terminal merkez oluşturmuş.

3.6. İstatiksel Analiz Yöntemi

İstatistiksel analizler SPSS 20 kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama ve standart hata ($\pm$) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar *Kruskal-Wallis* testiyle belirlenmiştir; gruplar arasındaki ikili karşılaştırma ise *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirilmiştir ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

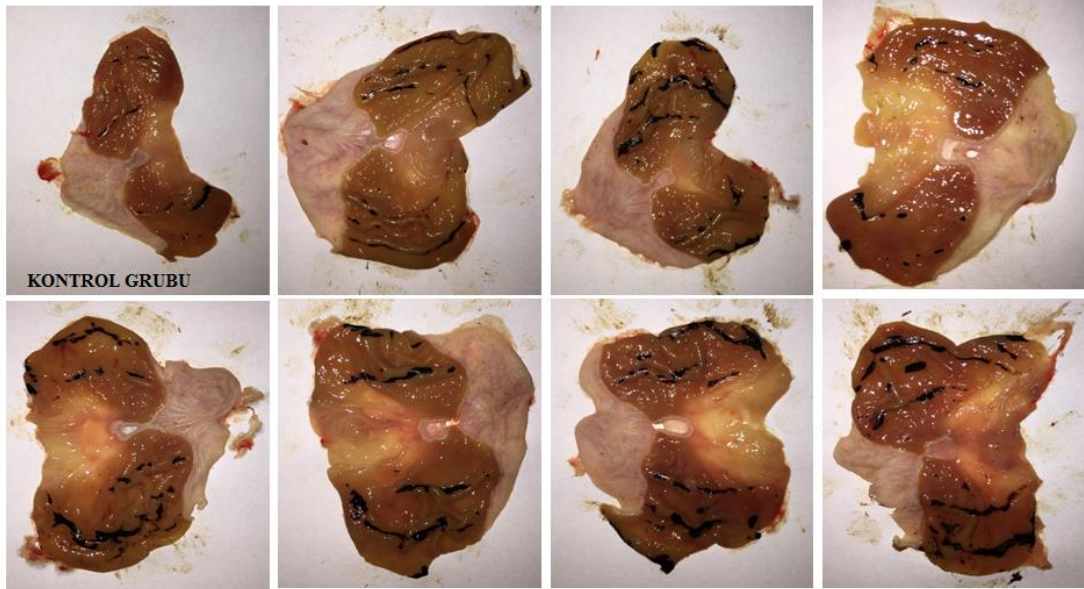
Çalışmamızda lesitin sığıanlarda indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerine etkisi araştırıldı.

4.1. Mide Dokularının Makroskopik Olarak Değerlendirilmesi

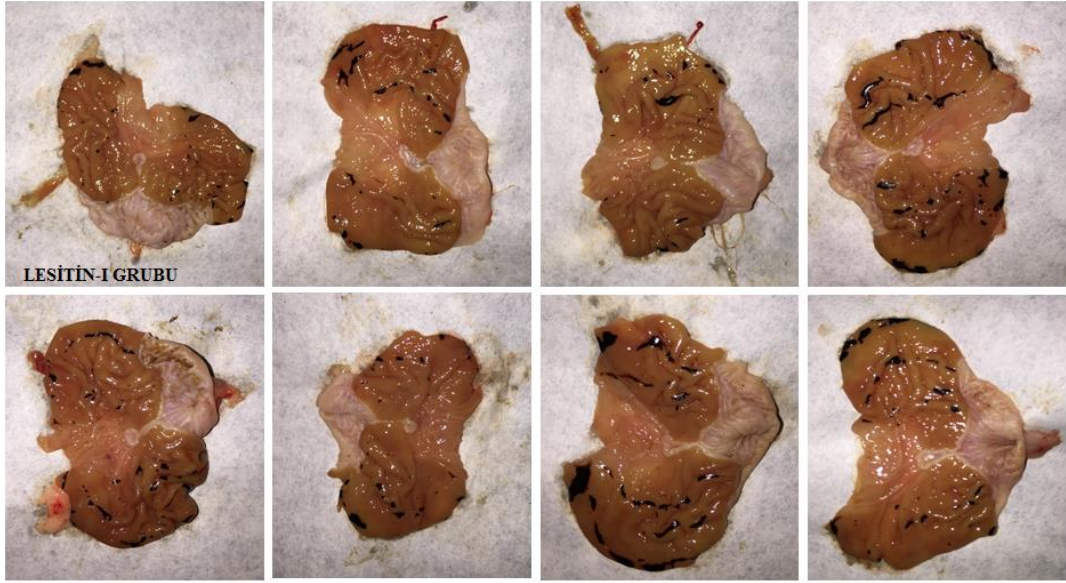
Sığıanlardan ıkarılan mide dokularındaki koyu kahverengi renkli alanlar ülser olarak belirlenmiştir. Kontrol grubundaki sığıanların tümünün mide dokularında yaygın ülserler gözlenmiştir (şekil 2).

Düşük doz lesitin (1200 mg/kg) uyguladığımız gruptaki sığıanların çıkarılan mide dokularının hepsinde (şekil 3), yüksek doz lesitin (2400 mg/kg) uyguladığımız sığıanların ise 7 tanesinde ülserli alanlar (şekil 4) tespit edilmiştir.

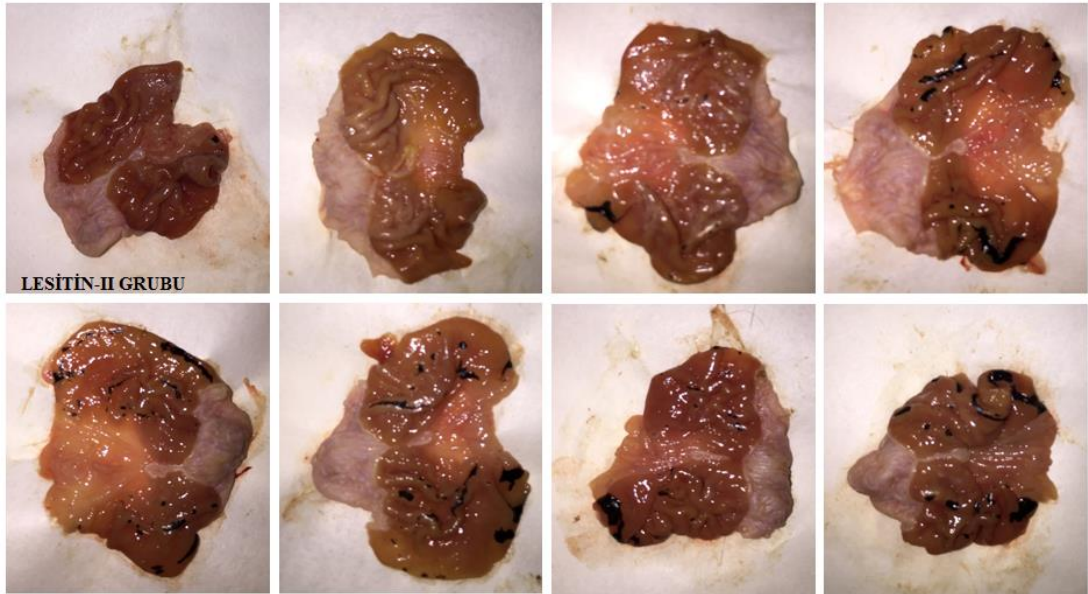
Famotidin uyguladığımız sığıanların mide dokularının sadece ikisinde ülserli alanlar gözlenirken, pantoprazol grubundaki sığıanların mide dokularının hiçbirinde ülserli alanlar tespit edilmemiştir (şekil 5 ve 6).



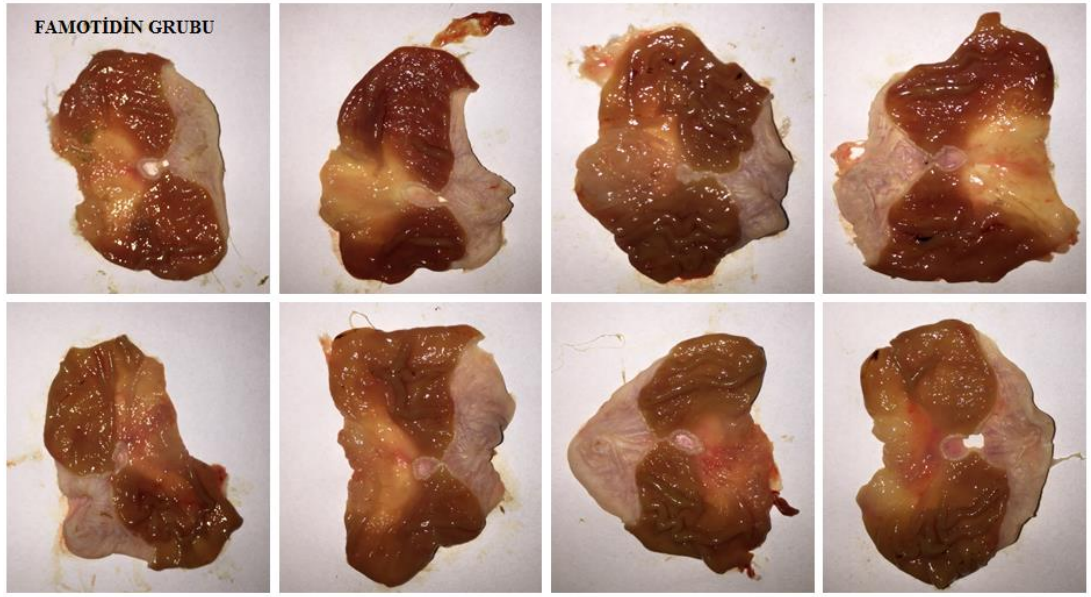
şekil 2. Kontrol grubu mide dokularının makroskopik görüntüsü.



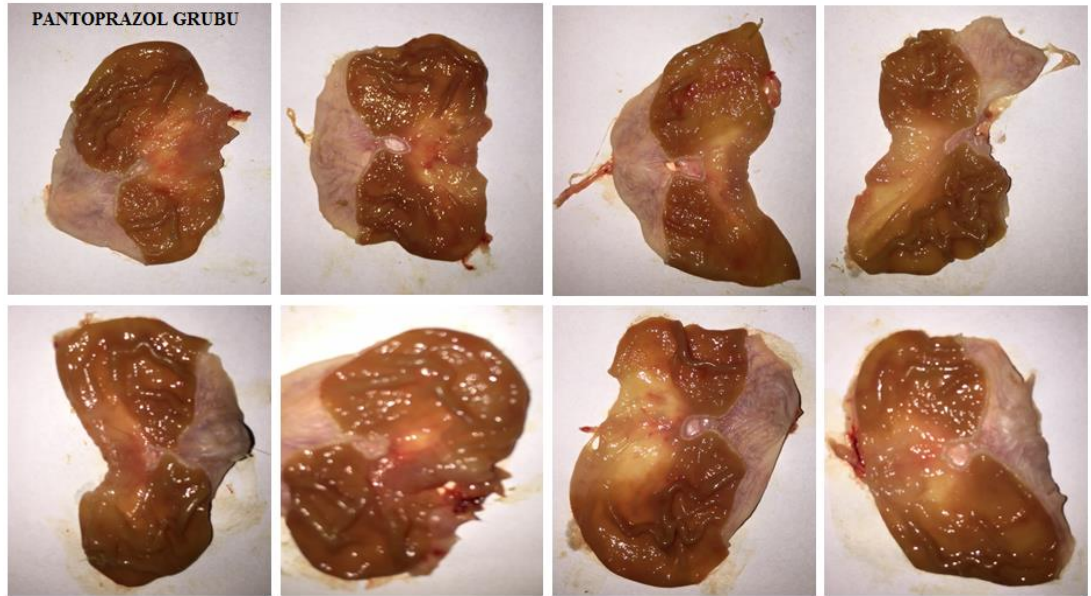
Şekil 3. Lesitin-I grubu (düşük doz) mide dokularının makroskopik görüntüsü.



Şekil 4. Lesitin-II grubu (yüksek doz) mide dokularının makroskopik görüntüsü.



Şekil 5. Famotidin grubu mide dokularının makroskopik görüntüsü.



Şekil 6. Pantoprazol grubu mide dokularının makroskopik görüntüsü.

Tüm gruplardan çıkartılan mide örneklerindeki ülser alanları milimetrik kâğıt üzerinde ölçüldükten sonra ülser indeksleri hesaplanmıştır.

Ülser indeksleri kontrol grubu için 6.75 ± 0.81 olarak, lesitin-I, lesitin-II, famotidin ve pantoprazol grupları için ise sırasıyla 3.70 ± 0.57 , 2.88 ± 0.80 , 0.15 ± 0.10 ve 0.00 ± 0.00 olarak ölçülmüştür (Tablo 1).

Grupların hesaplanan ülser indekslerine göre, lesitin-I, lesitin-II, famotidin ve pantoprazol uygulamaları, sıçanlarda indometazin ile oluşturulan mide hasarına karşı

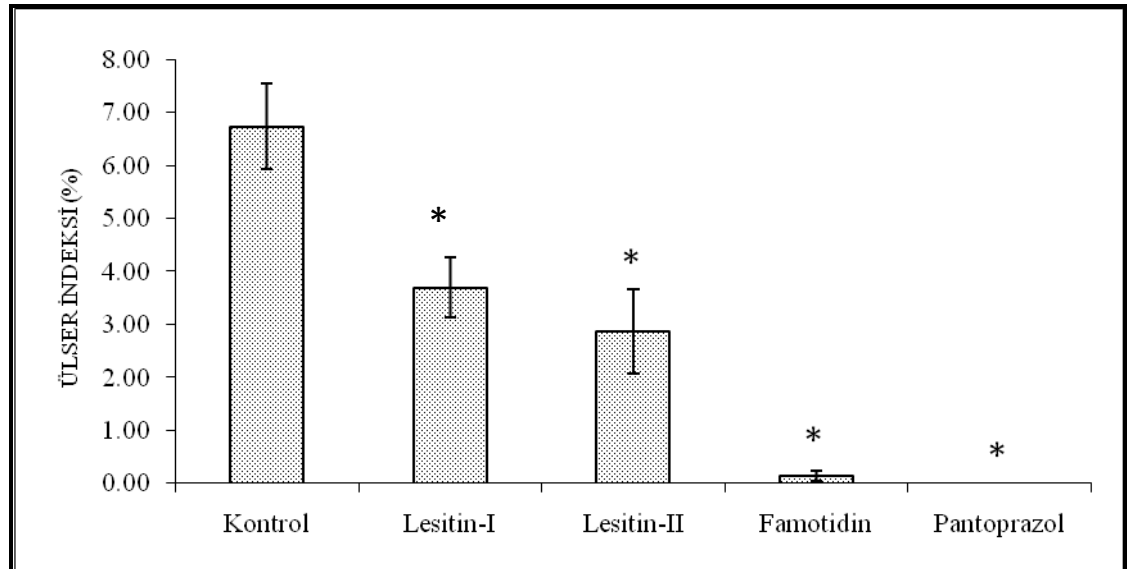
sırasıyla % 45 (p=0.027), %57 (p=0.012), %98 (p=0.001) ve % 100 (p=0.000) koruyucu etki göstermişlerdir ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 1 ve Şekil 7).

Lesitin-I grubu ile lesitin-II grubu ülser indeksleri karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 1. İndometazin ile Oluşturulan Mide Hasarında Lesitinin Ülser İndeksi ve Ülser İnhibisyon Oranları Üzerine Etkileri

Grup adı	n	Ülserli hayvan sayısı	Ülser İndeksi (%)	Ülser İnhibisyon Oranı (%)
Kontrol	8	8	6.75 ± 0.81	-
Lesitin-I	8	8	3.70 ± 0.57*	45
Lesitin-II	8	7	2.88 ± 0.80*	57
Famotidin	8	2	0.15 ± 0.10*	98
Pantoprazol	8	0	0.00 ± 0.00*	100

*p<0.05 kontrol grubuna göre anlamlı (Mann-Whitney U test).



Şekil 7. İndometazin ile oluşturulan mide hasarında lesitinin ülser indeksi üzerine etkileri (kontrol grubuna göre p < 0.05 *, Mann-Whitney U test).

4.2. Mide Dokularının Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmamızın histopatolojik analizinde mide dokularındaki ülser alanları önce makroskopik olarak değerlendirilmiş ve “Yaygın”, “Kısmi” ve “Fokal” olarak skorlanmıştır.

Daha sonra, grupların mide dokuları mikroskopik (hiperemi, erozyon, PMNL ve MNL infiltrasyonu) olarak değerlendirilmiş ve skorlanmıştır (50).

Kontrol grubuna ait mide dokularında belirgin hiperemi, erozyon, PMNL ve MNL infiltrasyonu gözlenmiştir (Şekil 8).

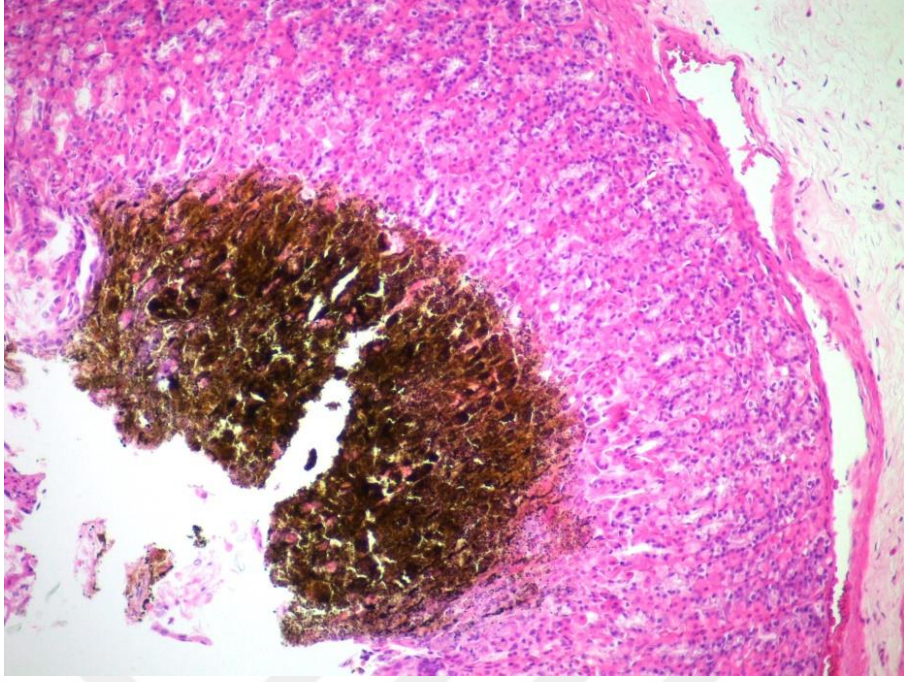
Düşük (Şekil 9) ve yüksek doz (Şekil 10) lesitin uyguladığımız her iki grubun mide dokularında mukozal hiperemide azalmalar görülmüş ve bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$), ancak gastrik erozyon üzerine sadece yüksek doz lesitin olumlu ve istatistiksel olarak anlamlı etki göstermiştir ($p=0.044$). Lesitin uyguladığımız gruplarda gözlenen PMNL ve MNL infiltrasyonundaki azalmalar ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Pantoprazol ve famotidin mukozal hiperemiyi, erozyonu, PMNL ve MNL infiltrasyonunu belirgin bir şekilde azaltmışlardır (Tablo 2).

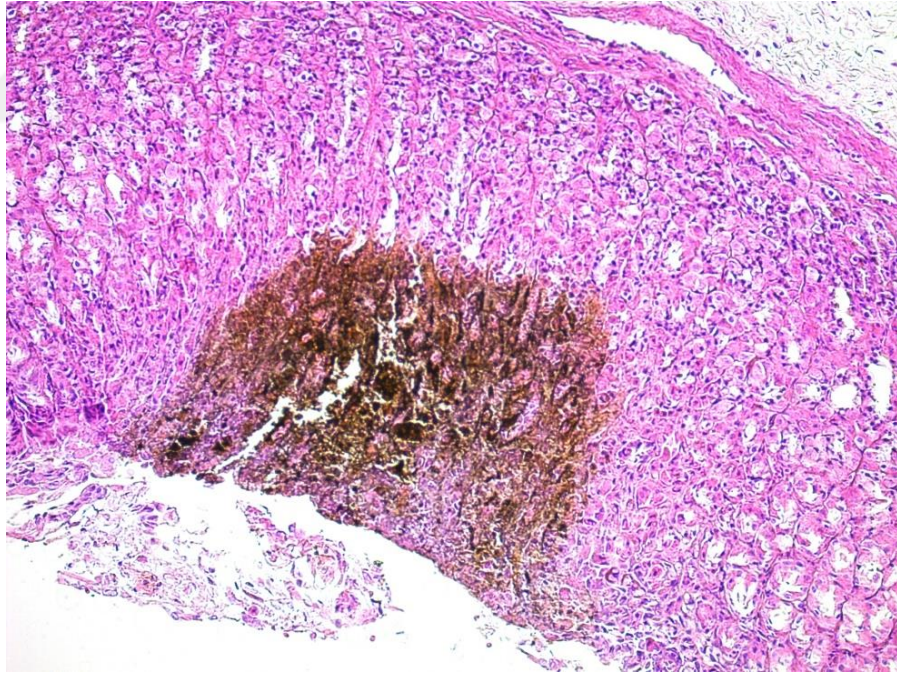
Tablo 2. Lesitin Mukozal hiperemi, Erozyon, PMNL ve MNL infiltrasyonu üzerine etkileri

Grup adı	Mukozal hiperemi	Erozyon	PMNL	MNL
Kontrol	3.75 ± 0.164	1.38 ± 0.183	1.75 ± 0.164	1.13 ± 0.125
Lesitin-I	$2.25 \pm 0.164^*$	1.00 ± 0.000	1.25 ± 0.164	1.13 ± 0.295
Lesitin-II	$2.13 \pm 0.350^*$	$0.88 \pm 0.125^*$	1.38 ± 0.263	0.75 ± 0.164
Famotidin	$0.00 \pm 0.000^*$	$0.00 \pm 0.000^*$	$1.00 \pm 0.267^*$	$0.25 \pm 0.164^*$
Pantoprazol	$0.00 \pm 0.000^*$	$0.00 \pm 0.000^*$	$0.63 \pm 0.183^*$	$0.25 \pm 0.164^*$

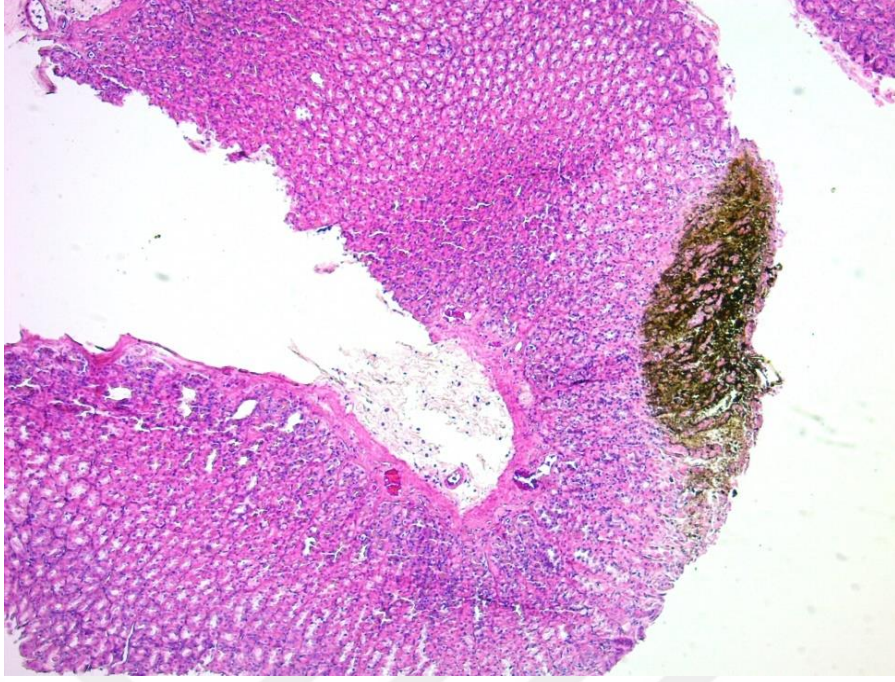
* $p<0.05$ kontrol grubuna göre anlamlı (*Mann Whitney U test*).



Şekil 8. Kontrol grubu mide dokularının histolojik görünümü.



Şekil 9. Lesitin-I grubu (düşük doz) mide dokularının histolojik görünümü.



Şekil 10. Lesitin-II grubu (yüksek doz) mide dokularının histolojik görünümü.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sıçanlarda indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerine lesitin farklı dozlarının etkileri değerlendirildi. İndometazin verilmesi ile kontrol grubundaki hayvanların hepsinde yeterli ülser gelişimi gözlemlendi. Konvansiyonel antiülserojenik ilaçlardan H_2 reseptör antagonisti famotidin ve proton pompası inhibitörü pantoprazol güçlü antiülserojenik etkiler gösterirken, çalışmamızda kullandığımız düşük ve yüksek dozlarda lesitin ise makroskopik ve histopatolojik olarak değişik oranlarda antiülserojenik etkiler sergilemiştir.

Çalışmamızda mide ülseri oluşturmak için çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olan güçlü analjezik, antiinflamatuvar bir ilaç olan indometazin kullanılmıştır. Bilindiği gibi, bu ve bunun gibi ilaçların uzun süre kullanılması ciddi gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır. Bu gruptan indometazin, diğer NSAİİ'lara göre ülserojenik etki potansiyeli daha yüksek olduğundan deneysel mide ülseri modeli oluşturmak için sıklıkla kullanılmaktadır. İndometazin kaynaklı mide ülserinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan bazı çalışmalar indometazinin arasıdonik asit metabolizmasında yer alan COX-1 ve COX-2 enzimlerini bloke ederek, NO sentezini azaltarak, serbest radikallerden özellikle reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak ve mide mukozasının antioksidan savunma mekanizmasını azaltarak mide hasarına yol açtığını bildirilmektedirler (51, 52).

Çalışmamızda, düşük ve yüksek dozda uygulanan lesitin, indometazin ile oluşturulan mide ülserini makroskopik olarak % 45 ve % 57 oranlarında azaltmıştır ve bu azalmalar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde ise, lesitin, mukozal erozyon ve hiperemi parametreleri üzerinde yaptığı olumlu etkiler istatistiksel olarak anlamlı, PMNL ve MNL infiltrasyonları üzerinde yapmış olduğu azalmalar ise istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarımızın, literatürde bildirilen sonuçlarla uyumlu olduğunu gözlemledik.

Adachi ve arkadaşları (53), sıçanlarda stres ile oluşturulan mide ülseri üzerine soya lesitinin etkin maddesi olan lizofosfatidik asitin etkisini araştırmışlar ve lizofosfatidik asitin stres kaynaklı mide ülserine karşı belirgin koruyucu etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca, lizofosfatidik asitten zengin besinlerin

insanlarda stres kaynaklı mide ülserine karşı da faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Woodward ve arkadaşları (47) besinlere ek olarak uygulanan lesitin ve pektin karışımı Egusin®'in uzun süre aç bırakılan atlarda mide koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Bu karışımın belirgin mide koruyucu etkiye sahip olduğunu tespit etmişlerdir ve gastrik mukozası üzerine lesitin-pektin karışımının hidrofobik bir duvar (bariyer) oluşturarak mideyi hidroklorik asitin korozyon etkisine karşı koruduğunu ileri sürmüşlerdir.

Matsumoto ve arkadaşları (54) tarafından, korneal epitel hücrelerinde PMNL ile ilişkili hasarı bastırmada kullanılmak üzere süperoksit dismutaz (SOD)' ın lesitin ile bağlanmış lipofilik bir SOD analogu (PC-SOD) geliştirilmiştir. Topikal olarak kullanılabilen bir madde olan PC-SOD' un hem in vitro hem de in vivo olarak korneal doku hasarının önlenmesinde etkili olup olmadığı araştırılmış ve PC-SOD'un, in vivo olarak kemirgenlerde ve in vitro olarak da *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonunda kornea dokusunda PMNL ile ilgili doku hasarının hafifletilmesinde etkili olduğu bulunmuştur.

Judde ve arkadaşları (55), çeşitli yağlara (kolza tohumu yağı, ayçiçeği yağı, soya fasulyesi yağı, ceviz yağı, palmye yağı, balık yağı ve domuz yağı) lesitin ve lesitin-tokoferol bileşimi ilave ederek lesitin antioksidan etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada, çeşitli yağlara %1 oranında standart lesitin ilave edilmesi iyi bir antioksidan etki göstermiştir ve bu etkinin, test edilen lesitin fosfolipid içeriğine ve test edilen yağların yağ asidi bileşimine bağlı olduğu gözlenmiştir. Lesitin antioksidan etki mekanizmasını, amino-alkol fosfolipidleri ile γ - ve δ -tokoferoller arasındaki sinerjik bir etkiyle açıklamışlardır, ancak, linoleik asit içeriği açısından zengin olan yağlarda lesitin ve α -tokoferol birlikteliği sinerjik etki göstermemiştir. Bu nedenle, linoleik asit içeriği fazla olan ayçiçek yağı gibi standart yağlara lesitin ilave edilmesinin antioksidan etkiyi potansiyelize etmediğini ve antioksidan etki açısından avantajlı olmadığını, ancak ceviz ve soya yağlarına lesitin ilave edilmesinin oksidasyona karşı koruyucu olduğunu bildirmişlerdir.

Colares ve arkadaşları (56) sıçanlarda asetik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde lesitin oksidatif stres üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. Ülseratif kolit, barsakları etkileyen inflamasyonlu bir hastalıktır. Bu çalışmada, asetik asidin bağırsak duvarında serbest radikallerin oluşumu ile birlikte lökosit infiltrasyonuna, inflamatuvar mediyatörlerin yanı sıra sitokinlerin salınımına yol

açarak oksidatif hasara ve bağırsak duvarında inflamasyona neden olduğu bildirilmektedir. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, lesitin, sıçan barsaklarındaki inflamatuvar süreci azalttığı, lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azaltarak oksidatif stresin azalmasına neden olduğu ve antioksidan savunmaları artırdığı tespit edilmiştir. Lesitin bu etkisinin onun amfoterik özelliklerinden kaynaklandığını, hücre membranının bütünlüğünü bozmadan membran yapısına invaze olduğunu ve membranının dışında kalan kendine ait fonksiyonel gruplara serbest radikallerin anyonlarını bağlayarak lipid peroksidasyonunu engellediğini ileri sürmüşlerdir.

İndometazin ve diğer NSAİİ'lerin GİS, böbrek toksisiteleri kronik kullanımları için sınırlayıcı bir faktördür. Dvir ve arkadaşları, indometazini lesitine (sn-2 konumunda bir 5 karbon uzunluğunda bağlayıcı vasıtasıyla) bağlayarak elde edilen DP-155'i toksisite açısından değerlendirmişler ve bu preparatın GİS ve böbreklerde 5-10 kat daha az toksisiteye neden olduğunu bildirmişlerdir. DP-155, beyin ve GİS' deki PLA2 enzimi ile indometazine dönüştürülmektedir.

Dvir ve arkadaşları (57), DP-155'in oral uygulanması sonucu, GİS'deki PLA2 tarafından yavaş bir şekilde indometazine dönüştürüldüğünü, böylece düşük serum seviyeleri ve düşük maksimal konsantrasyonlara ulaşıldığını ve COX-2' yi COX-1' e göre daha selektif inhibe ettiğini ve bu yüzden de gastrik hasara neden olmadığını öne sürmektedirler.

Lesitin gıda katkı maddesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Gıda maddeleri, ilaçlar ve kozmetik maddeler olmak üzere pek çok organik yapılar depolanmaları esnasında, oksidasyona uğrarlar. Bu olay toksik oksidasyon ürünlerinin (hidroperoksitler, keton, aldehitler ve asitler) birikimine ve ilk ürünün kalitesinin düşmesine neden olur. Mazaletskaya ve arkadaşları (58) lesitin, doğal antioksidanların (quercetin, dihidroquercetin ve α - tokoferol) antioksidan etkinliklerine katkısını, metil oleat oksidasyon modelini kullanarak incelemişlerdir. Bu çalışmada, lesitin metil oleatın oksidasyonu ve oksitlenmesini başlatan reaksiyonda oto-oksidasyonu azalttığı, lesitin konsantrasyonunun artması ile oto-oksidasyonun önemli derecede azaldığı ve lesitin quercetin, dihidroquercetin ve α - tokoferolün antioksidan etkinliğini artırdığı bildirilmektedir.

Duodenal ülser prevelansının gelişmekte olan ülkelerde, diyetle ve o diyetteki temel gıda maddeleri ile ilgili olduğu bildirilmektedir. Deneysel ülser modelleri ile yapılan çalışmalarda Tovey ve arkadaşları (59), diyetle yer alan bazı lipid

fraksiyonların NSAII'lara bağlı ülserler dahil, hem gastrik hem de duodenal ülser gelişimini önlediği ve ayrıca iyileşme oranını artırdığı gösterilmiştir. Ülser gelişimine karşı koruyucu etkinliğin, diyetteki lipidlerin özellikle sterol ve sterol ester fraksiyonlarına ait olduğu ve bu lipidlerden özellikle fosfatidiletanolamin (sefalin) ve fosfatidilkolin (lesitin)'in daha koruyucu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, lesitin (hem yüksek dozlarda hem de düşük dozlarda) makroskopik olarak değerlendirdiğimizde birbirine benzer antiülserojenik etkiler göstermiştir. Histopatolojik olarak mukozal erozyon ve hiperemi parametreleri üzerinde de olumlu etkiler sergilemiştir ancak PMNL ve MNL infiltrasyonları üzerinde olumlu etkiler göstermemiştir. Literatür bilgileri ışığında, çalışmamızda lesitin sergilemiş olduğu mide koruyucu etkisini antioksidan özellikleri ile ve/veya mide mukozası üzerinde koruyucu tabaka oluşturarak yapmış olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda sonuç olarak;

- Lesitin sığıanlarda indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerine etkisi araştırıldı.
- Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, lesitin sığıanlarda NSAİİ olan indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerinde hem makroskopik hem de histopatolojik (mukozal hiperemi ve erozyon) olarak belirgin anti-ülserojenik etki göstermiştir. Fakat PMNL ve MNL üzerine gösterdiği azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Düşük ve yüksek dozlarda uygulanmış olan lesitin antiülserojenik etkileri arasında fark bulunmamıştır.
- Lesitin mide ülseri üzerindeki etkilerinin, farklı deneysel ülser modelleri üzerinde araştırılmasını öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Song-Ze D, Shiu-Kum L, Siu-Tsan Y, Benjamin Chen-Yu W, Wei-Mo H, Joanna H, Xin G, Chi-Hin C. Prostaglandin, tumor necrosis factor α and neutrophils: causative relationship in indomethacin-induced stomach injuries. *European Journal of Pharmacology*, 1998, 348: 257-263.
2. Sen T, Abdul Salam CA, Pal S, Sen S, Nag Chaudhuri AK. Effect of dothiepin on gastric ulceration mediated by lipid derived eicosanoids. *Life Science*, 2000, 66: PL325-30.
3. Wallace JL, Granger DN. Pathogenesis of NSAID gastropathy: are neutrophils the culprits? *Trends Pharmacology Science*, 1992, 13: 129-131.
4. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, McColl KE. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*, 1994, 35: 317-322.
5. 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.
6. Yu. A. Shchipunov Self-organising structures of lecithin, Russian Academy of Sciences, Russian Chemical Reviews 66(4):301,1997.
7. Yıldırım M. *İnsan Anatomisi*, 5. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000.
8. Wang HX, Ng TB. "Natural Products With Hypoglycemic, Hypotensive, Hypocholesterolemic, Antiatherosclerotic, Antiülçerojenik And Antithrombotic Activities". *L&sciences*, 1999: 2663-2677.
9. Lam SK, Hui WM, Ching CK. Peptic Ulcer Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Etiology. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 5th ed. 1995: pp 700-748.
10. Sezer R. Sindirim Sistemi Hastalıkları, In "İç Hastalıklar" Ed. Büyüköztürk K, S:634- 662, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 1992.
11. Memik F. Her Yönüyle Peptik Ülser, Nobel & Güneş Tıp kitabevi. İstanbul 1. Basım 2003: 1-115.
12. Menteş NK. Klinik Gastroenteroloji. 4. Basım. İzmir: Ege Tıp Fak Mat; 1982: 145.

13. Watanabe Y, Kurata JH, Kawanato K, Kawai K. Epidemiologic study of peptic ulcer disease among Japanese and Koreans in Japan. J Clin Gastroenterol 15(1): 68-74, 1992.
14. Mc Arthur K, Hogan D, Isanber JI. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans. Gastroenterology 1982; 83: 199.
15. Stern AI, Hogan DL, Isanber JI. A new method of quantitation of ion fluxes across in vivo human gastric mucosa: effect of aspirin, acetaminophen, ethanol and hyper osmolar solutions. Gastroenterology 1984; 86: 60.
16. Friedman GD, Siegelaub AB, Seltzer CC. Cigarettes alcohol, coffee and Peptic ulcer. New Eng J Med 1974; 290: 469.
17. Yazıcı A. Peptik Ülser Hastalığı Değişiyor. İstanbul Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, 2008.
18. WE. Smalley ve ark. Risks and costs of gastrointestinal disease attributable to NSAIDs. Gastroenterol Clin North Amer 1996; 25: 373-6.
19. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McLarthy D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. AnnInternMed 1991; 114: 307.
20. Piper DW, McIntosh JW, Ariotti DE, Fenton BH, Mac Lennon R. Analgesic ingestion and chronic peptic ulcer. Gastroenterology 1981; 80: 427 -432.
21. Chalmers TC, Berrier J, Hewitt P, Metanalysis of RCT as a method of estimating rare complications of NSAIDs. Aliment Pharmacol Ther 1988; 25: 9-26.
22. Silvos GR, Ivey KJ, Luckard OO, Sisk C, Holt S. Prevalance of duodenal lesions in patients with rheumatic diseases on chronic aspirin therapy. Gastrointest Endoscop 1980; 26: 5-7.
23. Mc Carthy DM. Nonsteroidal antiinflammatory drug inducedulcers: Management by traditional therapies. Gastroenterology 1989; 96: 662.
24. Guyton A.C.,Hall J.E., *Medical Physiology* 9th edition Philedelphia, PA.,W.B. Saunders Company, 1996
25. Longman MJ, Cooke AR. Gastric and duodenal ulcer and their associated diseases. Lancet 1976; 1: 1680.
26. Bonnevie O. Causes of death in duodenal and gastric ulcer. Gastroenterology 1977; 73: 1000.

27. Adinortey M. B, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. In Vivo Models Used for Evaluation of Potential Antigastroduodenal Ulcer Agents Review Article 2013; 796-405.
28. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000; 355 (9204): 646-648.
29. Yong DG, Geng BQ, Gu GG, Zhong FM, Yu WH. Anti-ulcer effect of anisodamine in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1991;12(6):522-525.
30. Guzel C, Ulak G, Sermet A, Cicek R, Ulak M. Effect of fishoil on indometacin Induced gastric lesions in rats. *Arzneimittel for schung* 1995; 45(11): 1172-1173.
31. 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(9): 30-34.
32. Das D, Banerjee RK. Effect of stres on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Mol Cell Biochem* 1993;125:115-125.
33. Brodie DA, Hanson HM. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterol* 1960; 38: 353-360.
34. Hanson HM, Brodie DA. Use of the restrained rat technique for study of the antiulcer effect of drugs. *J ApplPhysiol* 1960;15:291-294.
35. Brodie DA: Stress ulcer as an experimental model of peptic ulcer disease. In Pfeiffer CJ (ed), *Peptic Ulcer*. Philadelphia Lippincott, 1971;71-83.
36. Brodie DA. Experimental peptic ulcer. *Gastroenterol* 1968;55(1):125-134.
37. Shay H, Komarov SA, Fels SS, Meranze D, Gruenstein M, Siplet H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in therat. *Gastroenterol* 1945; 5: 45-48.
38. Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models the history and state of the art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull* 2005;28(8):1321-1341.
39. Kayaalp O, Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13. baskı, Ankara, Türkiye, Ertem Basım Ltd. Şti., 2012
40. PDR, Physycyans' Desk Reference, 59th edition, Duplay D., Montvale, NJ., Thomson, 2005.

41. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Sliwowski Z, Drozdowicz D, Stachura J, Pajdo R, Hahn EG. Role of prostaglandins generated by cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in healing of ischemia-reperfusion-induced gastric lesions *Eur J Pharmacol.* 1999 Nov 26;385(1):47-61
42. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. *Gastroenterology.* 1999 Oct;117(4): 776-83
43. Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, Fenn C, Schou M, Curnow KM Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review *Med J Aust.* 2006 Nov 6;185(9):501-6
44. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl.* 1999 Apr; 56:18-24
45. Chan FK, Graham DY Review article: prevention of non-steroidal antiinflammatory drug gastrointestinal complications review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 May 15;19(10):1051-61
46. Çakmakçı, S. ve Çelik, İ., Gıda Katkı Maddeleri. Yayın No: 164. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Ofset Tesisi, 1994; 102-103.
47. Woodward MC, Huff NK, Garza F, Keowen ML, Kearney MT, Andrews FM. Effect of pectin, lecithin, and antacid feed supplements (Egusin®) on gastric ulcer scores, gastric fluid pH and blood gas values in horses. *BMC Veterinary Research*, 10 (Suppl 1): S4, 2014.
48. Huang P, Zhou Z, Shi F, Shao G, Wang R, Wang J, Wang K, Ding W. Effects of the IGF-1/PTEN/Akt/FoxO signaling pathway on male reproduction in rats subjected to water immersion and restraint stress. *Dig Dis Sci* (56): 2252–2261, 2011.
49. Erişim Adresi: <https://www.glenthams.com/en/products/product/GL7970/> Erişim Tarihi: 18.05.2017
50. Dengiz GO, Hekimoglu A, Kandemir N, Kurcer Z. Effects of statins in an indomethacin-induced gastric injury model in rats. *Turk J Gastroenterol* 23(5): 456-462, 2012.

51. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different Mechanisms in Formation and Prevention of Indomethacin-induced Gastric Ulcers. *Inflammation* 33(4): 224-234, 2010.
52. Sokar SS, Elsayad ME, Ali HS. Serotonin and Histamine mediate gastroprotective effect of fluoxetine against experimentally induced ulcers in rats. *J Immunotoxicol* 13(5): 638-651, 2016.
53. Adachi M, Horiuchi G, Ikematsu N, Tanaka T, Terao J, Satouchi K, Tokumura A. Intragastrically administered lysophosphatidic acids protect against gastric ulcer in rats under water-immersion restraint stress. *Dig Dis Sci.* 56(8): 2252-2261, 2011.
54. Matsumoto K, Shimmura S, Goto E, Saito K, Takeuchi T, Miyajima S, Negi A, Tsubota K. Lecithin-bound superoxide dismutase in the prevention of neutrophil-induced damage of corneal tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39(1): 30-35, 1998.
55. Judde A, Villeneuve P, Castera AR, Guillou AL. Antioxidant Effect of Soy Lecithins on Vegetable Oil Stability and Their Synergism with Tocopherols. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 80(12): 1209-1215, 2003.
56. Colares JR, Schemitt EG, Hartmann RM, Moura RM, Martins MIM, Fillmann HS, Fillmann L, Marroni NP. Effect of lecithin on oxidative stress in an experimental model of rats colitis induced by acetic acid. *J Coloproctol* 36(2): 97-103, 2016.
57. Dvir E, Elman A, Simmons D, Shapiro I, Duvdevani R, Dahan A, Hoffman A, Friedman JE. DP-155, a lecithin derivative of indomethacin, is a novel nonsteroidal antiinflammatory drug for analgesia and Alzheimer's disease therapy. *CNS Drug Rev.* 13(2): 260-77, 2007.
58. Mazaletskaia LI, Sheludchenko NI, Shishkina LN. Lecithin influence on the effectiveness of the antioxidant effect of flavonoids and alpha-tocopherol. *Prikl Biokhim Mikrobiol.* 46(2): 148-152, 2010.
59. Tovey FI, Bardhan KD, Hobsley M. Dietary phospholipids and sterols protective against peptic ulceration. *Phytother Res.* 27(9): 1265-1269, 2013.

8. EKLER

Ek-1:Etik Kurul Kararı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



SAYI : 91330202-08
KONU : Etik Kurul Kararı

10/02/2016

Sayın, Doç. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 03/02/2016 tarihinde yapmış olduğu toplantıda çalışmanızla ilgili almış olduğu karar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. K. Varım NUMANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı

EK: Karar 2 adet



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 03.02.2016

TOPLANTI NO : 2016/02

- 12-** Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2016-14-03/02 Protokol no'lu "Lesitinin Deneysel Mide Ülseri Üzerine Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.


ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. K. Varım NUMANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı



T.C.
Bülent Ecevit University
Animal Experiments Local Ethical Committee



Date of Meeting : February 3, 2016
Meeting No : 2016/02

- 12-** Research Application Registered by 2016-14-03/02 and titled "Effect of Lecitin on Experimental Gastric Ulcer" has been approved by the Animal Experiments Local Ethical Committee

Prof. Dr. K. Varim NUMANOĞLU
Animal Experiments Local Ethical Committee Director

9. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı :Musa KIRAN
Doğum Yeri ve Tarihi :Van / 26.04.1989
Uyruğu :T.C.
İletişim Adresi :Bahçelievler Mah. Funda Sokak No:27/14
Merkez/ZONGULDAK
E-posta : ecz.musakiran@gmail.com

II-Eğitim Bilgileri

Özel Öğrenci : Eylül,2012-
Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik
Teknoloji Anabilim Dalı
Lisans : Eylül, 2008- Haziran 2013
Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Lise : Eylül, 2003- Haziran, 2007
Van Milli Piyango Anadolu Lisesi
Yabancı dili : İngilizce

III-Staj ve İş Deneyim Bilgileri

Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi (Hastane Eczacısı) : 06.2014 -.....
Zonguldak Özel Level Hospital (Hastane Eczacısı) :11.2013-04.2014
Drogsan Pharmaceuticals :02.2013-04.2013
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Prof. Dr. Dursun
Odabaş Eğitim ve Araştırma Hastanesi :08.2012- 09.2012
Abdi İbrahim Pharmaceuticals :07.2012-08.2012
Mermit Eczanesi :08.2011-09.2011
Altınbaşak Eczanesi :08.2010-09.2010