

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

MOMORDICA CHARANTIA'NIN GASTRİT ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Yiğit İSKURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA

EYLÜL 2023

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi
tarafından 20220212 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

MOMORDİCA CHARANTİA’NIN GASTRİT ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Yiğit İSKURT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA

EYLÜL 2023

**Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi
tarafından 20220212 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Yiğit İSKURT, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “MOMORDİCA CHARANTİA’ NIN GASTRİT ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı tezini aşığıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Adem Akçakaya**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr.Yeliz Emine Ersoy**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Ertan Bülbüloğlu
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 15.09.2023
Savunma Tarihi : 15.09.2023

BEYAN FORMU

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “MOMORDİCA CHARANTİA’NIN GASTRİT ÜZERİNE ETKİSİ ” başlıklı çalışmayı tüm süreç boyunca danışmanım Prof.Dr.Adem AKÇAKAYA sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiç bir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr.Yiğit İSKURT

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, herhangi bir sorunla karşılaştığımda desteğini hiç esirgemeyen, motivasyonumu yüksek tutan, eğitimim boyunca beni hep bir adım ileriye taşıyan, ufkumu açan ve daha iyi bir cerrah olmamı sağlayan, tezimin planlama aşamasından, sonuna kadar tüm süreçte bana yol gösteren Saygı Değer Anabilim Dalı Başkanım Prof.Dr.Adem AKÇAKAYA hocama teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca teorik, pratik ve bilimsellik konusunda üzerimde emeği olan, ufkumu açan, yol gösteren tüm değerli Hocalarım Prof.Dr.Hasan TAŞÇI, Prof.Dr.Yeliz Emine ERSOY, Prof.Dr.Ertan BÜLBÜLOĞLU, Prof.Dr.Halil COŞKUN, Prof.Dr.İsmail OKAN, Doç.Dr.Enver KUNDUZ, Doç.Dr.Erkan YARDIMCI, Doç.Dr.Hüseyin Kazım BEKTAŞOĞLU, Doç.Dr.Kamuran Cumhur DEĞER, Doç.Dr.Fatma Ümit MALYA, Doç.Dr.Sabahattin DESTEK, Doç.Dr.Hasan DAĞMURA, Doç.Dr.Emin DALDAL, Op.Dr.Naim MEMMİ, Op.Dr.Harika SALEPÇİOĞLU ve Op.Dr.Süleyman ATALAY'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez projemi destekleyerek gerekli maddi ödeneği sağlayan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Kurulu'na, deney aşamasında desteklerini esirgemeyen Deney Hayvanları Laboratuvarında görevli tüm ekibe ve tezimin biyokimya ve histopatolojik incelemelerinde destekleri için Doç.Dr.Eray Metin GÜLER, Doç.Dr.Nurhan ŞAHİN hocalarıma ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm kıdemli abilerim, ablalarım ve kardeşlerime, üzerimde emeği olan hastane geneli diğer tüm asistan arkadaşlarım ve özellikle öğrencilik günlerimden bu güne yanımda olan ve hayata dair bir çok noktada beni hep bir adım ileriye taşıyan sevgili meslektaşım, Dr.Furkan AYAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Ek olarak klinik servis, poliklinik ve ameliyathanede bizimle çalışan bize her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm ekip arkadaşlarıma üzerimdeki emekleri için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak bugünlere ulaşmamı sağlayan, beni tüm zorluklara göğüs gererek üstün fedakrlıklarla yetiştiren, desteğini hiç esirgemeyen sevgili ailem, Annem, Babam, Kız Kardeşim ve diğer tüm arkadaşlarımın minnet ve teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Yiğit İSKURT



İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLO LİSTESİ	xiii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	17
1. GİRİŞ – AMAÇ	20
2. GENEL BİLGİLER.....	21
2.1 Mide Anatomisi.....	21
2.1.1 Midenin Kısımları.....	21
2.1.2 Mide Arteryel ve Venöz Kanlanması.....	23
2.1.3 Midenin Lenfatik Drenajı.....	25
2.1.4 Midenin Sinirsel İnervasyonu.....	26
2.2 Mide Histolojisi.....	28
2.3 Mide Fizyolojisi.....	32
2.3.1 Asit Sekresyonu.....	32
2.3.2 Fizyolojik Asit Sekresyonu.....	33
2.3.3 Pepsinojen Sekresyonu.....	35
2.3.4 İntrinsik Faktör.....	35
2.3.5 Gastrik Mukozal Bariyer.....	36
2.3.6 Gastrik Hormonlar	38
2.3.7 Gastrik Motilite ve Boşalma.....	39
2.4 Gastrit ve Sınıflanması.....	41
2.4.1 Gastrit Etiyolojik Faktörler.....	42
2.4.2 Gastrit Patofizyolojisi.....	43
2.4.3 Gastrit Histopatolojisi.....	44
2.4.5 Gastrit Tedavi ve Yönetimi	45
2.4.6 Gastrit Komplikasyonları.....	46
2.5 Oksidatif Stres ve Enflamatuvar Sitokinler.....	47
2.6 Gastrik Mukozada Antioksidan Mekanizmalar.....	48
2.7 Gastrik Hasarda Mukoza İyileşmesi.....	49
2.8 Ratlarda Deneysel Gastrit Modelleri.....	50
2.8.1 NSAİİ İlişkili Gastrit Modeli	50
2.8.2 Stres İlişkili Gastrit Modelleri	50
2.8.3 Alkol (Etanol) İlişkili Gastrit Modeli	51
2.8.4 Konjestif Gastropati.....	51

2.9 Gastrit Tedavi Alternatifleri.....	52
2.9.1 Gastrit Medikal Tedavi Alternatifleri (Proton Pompa İnhibitörleri vb).....	52
2.9.2 Gastrit Tedavisinde Fitokimyasalların Koruyucu Etki ve Mekanizmaları..	55
2.9.2.1 Momordica Charantia ve Gastrit Üzerine Etkileri.....	56
2.9.2.2 Bitkisel Kapsül Bileşiğı (G-Two) - Zeytin Yaprağı Ekstresi 250 mg, Kudret Narı Ekstresi 200 mg , Garcinia Cambogia (Garsiniya) Ekstresi 150 mg,Tarçın 100 mg, L-Karnitin 50 mg, Krom 100 µg) ve Gastrit Üzerine Etkisi	58
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
3.1 Etik Kurul Onam.....	59
3.2 Deney Hayvanları ve Çalışma Düzeni	59
3.3 Gastrit Modelinin Oluşturulması	62
3.4 Anestezi Uygulanması ve Sakrifikasyon	63
3.5 Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	63
3.6 Biyokimyasal İncelemeler ve Homojenizasyon.....	64
3.6.1 Kan Parametreleri – Oksidatif Stress ve Enflamatuvar Sitokinler.....	65
3.6.1.1 Rutin Biyokimyasal Analizler.....	65
3.6.1.2 Doku Homojenizasyonu.....	65
3.6.1.3 Oksidatif Stres Düzeyi.....	66
3.6.1.4 Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA).....	67
3.7 Histopatolojik İncelemeler	68
3.7.1 Hematoksilen ve Eozin (H-E) Metodu ile Dokuların Boyanması (Ödem, Enflamasyon ve Nekroz Derecelerinin Belirlenmesi)	68
3.7.2 Peryodik asit–Schiff (PAS) Alchian Blue Metodu ile Dokuların Boyanması.....	69
3.7.3 Giemsa Metodu ile Dokuların Boyanması	70
3.8 İstatistiksel Analiz.....	71
4. BULGULAR.....	72
4.1 Tablolar ve İstatistiksel Sonuçlar	72
4.2 Histopatolojik İncelemeler ve Kesitler	82
5. TARTIŞMA.....	88
6. SONUÇ.....	95
7.KAYNAKLAR.....	96
8.EKLER	104
8.1. EK-1 Hayvan Etik Kurul Onayı.....	104

KISALTMALAR

BabA	: Kan Grubu Bağlayıcı Adezyon Molekülü
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
C₂H₅OH	: Etanol
CAT	: Katalaz
CCK	: Kolesistokinin
CCK2r	: Kolesistokinin -2 Reseptörü
COX-1	: Siklooksijenaz-1
ECL	: Enterokromaffin Benzeri Hücre
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ELISA	: Enzim İlişkili İmmünosorbent Assay
GIST	: Gastrointestinalstromal Tümör
GRA	: Granülosit Sayısı
GRP	: Gastrin Salgılayıcı Peptit
GSP	: Glutasyon Peroksidaz
H-2	: H2 reseptörü
H-E	: Hematoksilin - Eozin
H&E	: Hematoksilin Eozin
H⁺/ K⁺ATPaz	: Hidrojen – Potasyum ATPaz Pompası
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
H2r	: Histamin-2 Reseptörü
HbA1c	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HCL	: Hidroklorik Asit
HCT	: Hematokrit
HGB	: Hemoglobin
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
IF	: İntrinsik Faktör
IL-1β	: İnterlökin-1 βeta
IL-6	: İnterlökin -6
IL-8	: İnterlökin -8
LPS	: Lipopolisakkaritler
LYM	: Lenfosit Sayısı
M3	: Muskarinic Reseptör-3
MALT	: Mukoza ilişkili Lenfoid Doku Lenfoması
MCH	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Korpüsküler Hacim
MDA	: Malondialdehit
MONO	: Monosit Sayısı
MPO	: Myeloperoksidaz
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfataz
NET	: Nöroendokrin Tümör
NO	: Nitrik Oksit
NSAID	: Non-Steroidale Antiinflatuvar İlaç
OH	: Hidroksit
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi

PAS	: Periyodik Asit Şift Boyama Tekniği
PCT	: Prokalsitonin Test
PG-E2	: Prostaglandin E2
PLT	: Platelet Sayısı
PMNL	: Poli Morf Nüveli Lökositler
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
RBC	: Kırmızı Hücre Sayısı
RDW	: Kırmızı Hücre Dağılımı
ROS	: Reaktif Oksijen Birimleri
SabA	: Siyalik Asit Bağlayıcı Adezyon Molekülü
SD	: Sprague Dawley
SEC	: Sekretuvar Hücreler
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAS	: Total Anti-Oksidatif Stres
TGF-β	: Transform Edici Büyüme Faktörü β
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TOS	: Total Oksidatif Stres
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VIP	: Vazoaktif Peptit
WBC	: Beyaz Kan Hücresi Sayımı

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo– 1: Gastrik Bariyer Fonksiyonu ve Hücre Korunması İle İlişkili Faktörler.....	36
Tablo – 2: Gastrit Tedavisi Etki Mekanizmaları.....	49
Tablo – 3: Deney Çalışma Grupları.....	60
Tablo – 4: Deney Gruplarının Hazırlanma Protokolü- Çalışma Planı.....	61
Tablo – 5: Gruplar arasındaki Biyokimya Parametrelerinden Hemogram Sonuçlarının Analizleri.....	72
Tablo – 6: Gruplar arasındaki Biyokimya Parametrelerinden Hemogram Sonuçlarının İkili Analizleri.....	73
Tablo –7: Gruplar arasındaki Kanda Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmüno sorbent Testi (ELİSA) Analizleri.....	74
Tablo –8: Gruplar arasındaki Doku İncelemelerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmüno sorbent Testi (ELİSA) Analizleri.....	74
Tablo – 9: Gruplar arasındaki Dokuda Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı Anlamlı Bulunan Parametrelerin Gruplar Arası İkili Analizleri.....	75
Tablo - 10: Gruplar arasındaki Doku İncelemelerinde Histopatolojik Sonuçların İstatistiksel Analizi.....	76
Tablo - 11: Grup-3 Momordica Charantia (Kudret Narı) ve Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi.....	78
Tablo - 12: Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği ve Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi.....	79
Tablo - 13: Grup-3 Momordica Charantia (Kudret Narı) ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği (G-Two) arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi.....	80

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Midenin Kısımları (From Yeo C : Shackelford's Surgery Of The Alimentary Tract, Ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.).....	21
Şekil 2: Midenin Komşulukları (Reproduced with permission from Mercer DW, Liu TH, Castaneda A: Anatomy and physiology of the stomach, in Zuidema GD, Yeo CJ (eds): Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed., Vol. II. Philadelphia: Saunders, 2002, p 3. Copyright Elsevier.].....	22
Şekil 3: Midenin Arteriyel Kanlanması (a. = arter; v. = ven) (Reproduced with permission from Mercer DW, Liu TH, Castaneda A: Anatomy and physiology of the stomach, in Zuidema GD, Yeo CJ (eds): Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed., Vol. II. Philadelphia: Saunders, 2002, p 3. Copyright Elsevier.).....	24
Şekil 4: Mideyi Drene Eden Lenf Nodu İstasyonları – Japon Araştırma Cemiyeti (Reproduced with permission from Hermanek P, et al (eds): TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours, 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1997, p 82–83. Used with the permission of the International Union Against Cancer (UICC), Geneva, Switzerland.).....	25
Şekil 5: Midenin Vagal İnervasyonu (From Mercer D, Liu T: Open truncal vagotomy Oper Tech Gen Surg 5:8–85, 2003).....	27
Şekil 6: Layers of the gastric wall. [Reproduced with permission from The esophagus and stomach, in Fawcett DW: Bloom and Fawcett's Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1986, p 625. Copyright Elsevier.].....	28
Şekil 7: Mammalian gastric gland from the body of the stomach. [Reproduced with permission from Ito S, Winchester RJ: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. J Cell Biol 16:541, 1963. Copyright © 1963 The Rockefeller University Press. doi:10.1083/jcb.16.3.541.].....	29
Şekil 8: Kudret Narı Meyve ve Kapsül Formu.....	57
Şekil 9: Deney Hayvanları Çalışma Grupları.....	59
Şekil 10: Gastrit Modelinin Oluşturulması - %80'lik Etanol (C ₂ H ₅ OH) 5ml/kg intragastrik yoldan oral gavaj yardımı ile sıçanlara verilmesi.....	62
Şekil 11: Deneyler tamamlandıktan sonra, ketamin xylazine anestezisi ile sakrifiye edilen sıçanların, biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme için doku ve kan örneklerinin alınması (Intrakardiyak Kan Alınması – Total Gastrektomi).....	63
Şekil 12: Biyokimyasal Analizler için kullanılan Cihaz.....	64
Şekil 13: Mide Mukozasında Hafif Aktif Enflamasyon (H&E Boyama, 100x).....	82
Şekil 14: Mide Mukozasında Kronik Aktif Enflamasyon (H&E Boyama, 100x)....	82
Şekil 15: Mide Mukozasında Kronik Aktif Enflamasyon ve Fokal Erozyon (H&E Boyama, 100x).....	83
Şekil 16: Mide Mukozasında Erozyon ve İnfarkt (H&E Boyama, 100x).....	84
Şekil 17: Mide Mukozasında Kronik İnflamasyon ve Atrofi (H&E Boyama, 40x)....	84
Şekil 18: Mide Mukozasında Kronik İnflamasyon ve Atrofi (H&E Boyama, 100x)....	85
Şekil 19: Intestinal metaplazi gösteren mide epitelinde PAS-AB histokimyası ile pozitiflik (PAS-AB Boyama, 200x).....	86
Şekil 20: Giemsa - H.pyloriyi düşündüren spiral şüpheli bakteriler.....	87

MOMORDICA CHARANTIA’NIN GASTRİT ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Gastrit çeşitli etiyolojilere bağlı olarak gelişebilen, tedavi edilmediği takdirde uzun dönemde ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olabilen kronik bir sağlık problemidir. Patoloji ve hastalığın seyrine göre, farklı sınıflama tanımlamaları bulunmasına karşın en yaygın şekilde akut ve kronik gastrit olarak sınıflandırılır. Akut gastrit, genellikle uyarıcı gıdalar, ilaçlar, kimyasal koroziv maddeler, bakteriyel enfeksiyonlar ve stres reaksiyonu gibi etkenler tarafından tetiklenirken, kronik gastrit çok daha kompleks etiyoloji ve mekanizmalara sahiptir ve genellikle multifaktöriyeldir. Gastrik mukoza da oluşan enflamasyona yanıt olarak açığa çıkan Serbest Oksijen radikalleri tarafından hasar oluşturulur. Yükselen konsantrasyonları hücreler tarafından algılanarak, vücuttaki anti oksidan mekanizmaların devreye girmesine neden olur. Takip ve tedavi çeşitli medikal seçenekler farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermektedir. Yine bazı tedaviler sonrasında nüks oranları oldukça yüksek olup, uzun dönem geleneksel tedavilerin kullanımında çeşitli patolojilere yatkınlık oluşabileceğinden bilim insanlarının bu alanda yeni substrat arayışları devam etmektedir. Literatürde çeşitli medikal alanlarda, doğru seçilen fitoteropatik ajanların uzun dönem kullanımında daha düşük risk profilleri olup, altın standart tedaviye yakın sonuçları olduğu bilinmektedir. Bu amaçla M.Charantia çeşitli biyolojik özellikleri ile araştırmacıların dikkatini çekmiştir. (İmmünstimülan, Anti-Enflamatuvar, Anti- Oksidan, Kardiyoprotektif, Hipoglisemik ve Serbest Radikal Çöpçüsü) Yapılan çalışmalarda, M.Charantia’nın pektin polisakkaritlerinin jel yapısı oluşturarak ön planda mukoprotektif ve anti-oksidan mekanizmalar üzerinden enflamasyonu baskılayan anti-gastrik bir ajan olduğu düşünülmektedir.

Burada oluşturulan deneysel modelde, M.Charantia’nın gastrit tedavisindeki etkinliği Kan Parametreleri - Oksidatif Stress ve Enflamatuvar Sitokinler ve Markerlar ile histopatolojik incelemeler ile detaylı olarak değerlendirilerek altın standart Proton Pompa İnhibitörü tedavisine alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen yaklaşık olarak aynı yaşta, Sprague Dawley (SD) cinsi 25 adet erkek sıçan 2 haftalık süre boyunca uygun akklimizasyon sonrası, gerekli ölçümler yapılarak, raslantısal olarak kontrol ve çalışma gruplarına dağıtıldı. Tüm gruplar deney modelleri oluşturulmadan 24 saatlik süre ile aç bırakılarak, su ulaşımına kısıtlama getirilmedi. Deney hayvanlarının bakımlarına ilişkin yürürlükteki uygulamalara özen gösterildi. 24 saatlik açlığı takiben, %80'lik Etanol (C_2H_5OH) 5ml/kg intragastrik yoldan oral gavaj yardımı ile verilerek literatüre uygun olarak yaklaşık 4 saat sonra model oluşturuldu. (5)

Grup 1 Sham, Grup 2 Etanol (5ml/kg), Grup 3 Momordica Charantia (30 mg/kg), Grup 4 Proton Pompa İnhibitörü (Omeprazol 20 mg/kg), Grup 5 Bitkisel Kapsül Bileşiği (1 Kapsül- Zeytin Yaprağı Ekstresi 250 mg, Kudret Narı Ekstresi 200 mg , Garcinia Cambogia (Garsiniya) Ekstresi 150 mg, Tarçın 100 mg, L-Karnitin 50 mg, Krom 100 μ g) olmak üzere toplamda beş adet grup oluşturuldu. Tedavi süresi daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak 14 gün olarak belirlenerek, uygulanan her tedavi yöntemi sıçanlara benzer şekilde oral gavaj yardımı ile verildi.(6) Sıçanlar model oluşturulup, 14 gün boyunca farklı yöntemler ile tedavi edildikten sonra kanları alınarak, Ketamin Xylazine anestezisi ile sakrifiye edildikten sonra, sternum ve anüs arasından yapılan orta hat insizyonu ile Total Gastrektomi yapıldı. Dokudan alınan kesitler histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme için ayrılarak, kan, serum ve mide dokusu örnekleri ile birlikte laboratuvar koşullarında -80 derecede saklandı. Kan Parametreleri - Oksidatif Stress ve Enflamatuvar Sitokinler ve Markerlar ile gerekli histopatolojik boyamalar yapıldıktan sonra incelemeler gerçekleştirilerek, elde edilen tüm veriler istatistiksel analizler ile değerlendirildi.

Bulgular: Yapılan incelemelerde, Gruplararası Biyokimya Parametrelerinden Hemogram sonuçlarında MONO ($0 - 0,098 \cdot 10^9$ uL), GRA ($0.1 - 5.4 \cdot 10^9$ uL), HGB (14-18 g/dL) ve MCHC (31 - 40 g/dL) değerleri istatistiksel olarak anlamlı folarak saptandı. ($p<0,05$) Grup-2 Etanol'de kanda GRANULOSİT ($0.1 - 5.4 \cdot 10^9$ uL) ölçümü medyan değerinin Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği'ne göre daha yüksek olduğu saptandı. Gruplar arasındaki Kan ve Doku Değerlerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA) Analizleri (TAS, HbA1c, TOS, IL1 β , IL-6 TNF α , TGF- β değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı. ($p<0,05$) TOS, IL1 β , IL-6 TNF α , TGF- β parametreleri median değerlerinin en yüksek Grup-2 Etanol'de olduğu görüldü. TAS median değerinin ise Grup-1 Sham ve Grup-4 Proton

Pompa İnhibitörü ve Grup-2 Etanol'de yüksek olduğu saptandı. Hb1Ac parametresi median değerinin en düşük Grup-1 Sham ve Grup-3 M.Charantia'da olduğu saptandı. Histopatolojik bulgular değerlendirildiğinde, gruplar arasında Ödem, Kronik Enflamasyon/Lenfoid Folikül, Gastrit- Gastrik Ülser Şiddeti, Gastrit Yaygınlığı, Erozyon/ İskemik Nekroz, Gastrit Aktivitesi, Kanama, İntestinal Metaplazi parametreleri istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı. Grup-2 Etanol'de %80 oranında Ödem ve İntestinal Metaplazi gözüktüğü, %100 oranında Kronik Enflamasyon/Lenfoid Folikül, Gastrit- Gastrik Ülser Şiddeti, Erozyon/ İskemik Nekroz, Gastrit Aktivitesi, Kanama olduğu görüldü. Grup-3 M.Charantia'da ise %80'inde Ödem, Kronik Enflamasyon/Lenfoid Folikül, Gastrit- Gastrik Ülser Şiddeti, Gastrit Yaygınlığı, Erozyon/ İskemik Nekroz, Gastrit Aktivitesi, Kanama olmadığı saptandı. Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü, Ödem, Kronik Enflamasyon/Lenfoid Folikül, Gastrit- Gastrik Ülser Şiddeti, Gastrik Aktivite ve H.Pylori varlığı saptanmadı. Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol'de ise, %80 oranında Ödem, Kronik Enflamasyon/Lenfoid Folikül ve H.pylori varlığı saptanmış olup, %60 oranında ise Gastrit Aktivitesi ve Gastrik Kanama olduğu saptandı. Grup 5- Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol'ün tamamında ise İntestinal Metaplazi görüldü.

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile M.Charantia'nın gastritte oluşan mukozal hasarı, özellikle mukoprotektif savunmayı güçlendirerek azalttığı ve ek olarak anti-oksidan mekanizmalar üzerinden de enflamasyon ve oksidatif stresi baskıladığı gösterilmiştir. Hastalığa spesifik seçilen farklı fitoteropatik tedavi ajanlarının, daha az yan etki, düşük risk profilleri ve düşük nüks oranlarıyla tek başına ya da geleneksel ilaçlarla kombinasyon halinde sinerjistik etki oluşturarak, gastrit ve gastrik ülserlerin tedavisinde ya da nüksün önlenmesinde Proton Pompa İnhibitörü tedavisine ek veya alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. H.pylori varlığında, H.Pylori eradikasyon tedavisi ile kombine edilerek kullanılması uygun olabilir. Kesin sonuçlar için daha geniş ölçekli araştırmalar ile birlikte insanlar üzerinde ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hayvan Modeli, Etanol, Gastrit, M.Charantia, Proton Pompa İnhibitörleri, H.pylori, Oksidatif Stres, TAS, HbA1c, TOS, IL1 β , IL-6 TNF α , TGF- β

THE EFFECTS OF MOMORDICA CHARANTIA ON GASTRITIS

SUMMARY

Objective: Gastritis is a chronic health disease that can develop due to various etiologies and, if left untreated, can be associated with serious long-term complications. Based on the pathology and course of the disease, different classification definitions exist, but it is commonly classified as acute and chronic gastritis. Acute gastritis is typically triggered by factors such as irritating foods, medications, chemical corrosive substances, bacterial infections, and stress reactions. On the other hand, chronic gastritis has a much more complex etiology and mechanisms and is often multifactorial. In response to the inflammation that occurs in the gastric mucosa, Free Oxygen Radicals are released, causing damage. Rising concentrations of these radicals are detected by cells, leading to the activation of antioxidant mechanisms in the body. Monitoring and treatment involve various medical options that act through different mechanisms. Despite some treatments, the relapse rates can be quite high, and the long-term use of conventional treatments may lead to susceptibility to various pathologies, prompting researchers to continue searching for new approaches in this field. It is known in the literature that in various medical areas, properly selected phytotherapeutic agents have lower risk profiles and yield results similar to those of the gold standard treatment when used for long periods. In this regard, M.Charantia has drawn the attention of researchers due to its various biological properties (Immunostimulant, Anti-Inflammatory, Antioxidant, Cardioprotective, Hypoglycemic, and Free Radical Scavenger). Studies suggest that M.Charantia's pectin polysaccharides, by forming a gel-like structure, may act as an anti-gastric agent suppressing inflammation primarily through mucoprotective and antioxidant mechanisms. In the experimental model presented here, the effectiveness of M.Charantia in the treatment of gastritis is evaluated in detail through Blood Parameters - Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines and Markers, along with histopathological examinations. It is believed that M.Charantia could serve as an alternative to the gold standard Proton Pump Inhibitor treatment.

Materials and Methods: 25 male Sprague Dawley (SD) rats, weighing between 200-250 grams and approximately the same age, were acclimatized for two weeks before being randomly divided into control and experimental groups. After a 24-hour fasting period without restricting water access, all groups were subjected to necessary measurements. Care was taken to adhere to the applicable practices for the care of the experimental animals. Following the 24-hour fasting period, a 5ml/kg dose of 80% Ethanol (C_2H_5OH) was administered intragastrically through oral gavage, creating the model approximately 4 hours later, in accordance with the literature. Five groups were formed as follows: Group 1 Sham, Group 2 Ethanol (5ml/kg), Group 3 Momordica Charantia (30 mg/kg), Group 4 Proton Pump Inhibitor (Omeprazole 20 mg/kg), and Group 5 Herbal Capsule Compound (1 Capsule - Olive Leaf Extract 250 mg, Pomegranate Extract 200 mg, Garcinia Cambogia Extract 150 mg, Cinnamon 100 mg, L-Carnitine 50 mg, Chromium 100 μ g). The treatment period was set at 14 days in accordance with previous studies, and each treatment was administered to the rats in a similar manner through oral gavage. After being subjected to the model and treated with different methods for 14 days, the rats were sacrificed under Ketamine Xylazine anesthesia, and a midline incision was made between the sternum and anus to perform Total Gastrectomy. Tissue sections were taken for histopathological and biochemical evaluation, and blood, serum, and stomach tissue samples were stored at -80 degrees Celsius under laboratory conditions. Blood Parameters - Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines and Markers were examined, and all data obtained were evaluated through statistical analyses.

Results: In the conducted analyses, statistically significant differences were found in Hemogram results of Biochemistry Parameters between the groups. Specifically, MONO (0 - 0.098 10^9 uL), GRA (0.1 - 5.4 10^9 uL), HGB (14-18 g/dL), and MCHC (31 - 40 g/dL) values were found to be statistically significant ($p < 0.05$). In Group 2 Ethanol, the measurement of GRANULOCYTE (0.1 - 5.4 10^9 uL) in the blood was found to be higher than the median value of Group 5 Herbal Capsule Compound Control. Regarding the Biochemistry Parameters and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) analyses of Blood and Tissue Values between the groups (TAS, HbA1c, TOS, IL1 β , IL-6 TNF α , TGF- β values), significant differences were observed ($p < 0.05$). TOS, IL1 β , IL-6 TNF α , and TGF- β parameters showed the highest median values in Group 2 (Ethanol). TAS median value was higher in Group 1 Sham and

Group 4 Proton Pump Inhibitor compared to Group 2 Ethanol. The HbA1c parameter had the lowest median value in Group 1 Sham and Group 3 M.Charantia. In the evaluation of histopathological findings, parameters were found to be statistically significant between the groups (Edema, Chronic Inflammation/Lymphoid Follicle, Gastritis-Gastric Ulcer Severity, Gastritis Prevalence, Erosion/Ischemic Necrosis, Gastritis Activity, Bleeding, Intestinal Metaplasia). Group 2 Ethanol showed 80% Edema and Intestinal Metaplasia, 100% Chronic Inflammation/Lymphoid Follicle, Gastritis-Gastric Ulcer Severity, Erosion/Ischemic Necrosis, Gastritis Activity, and Bleeding. Group 3 M.Charantia had no Edema, Chronic Inflammation/Lymphoid Follicle, Gastritis-Gastric Ulcer Severity, Gastritis Prevalence, Erosion/Ischemic Necrosis, Gastritis Activity, or Bleeding in 80% of the rats. In Group 4 Proton Pump Inhibitor, there was no Edema, Chronic Inflammation/Lymphoid Follicle, Gastritis-Gastric Ulcer Severity, Gastric Activity, or H.Pylori presence. In Group 5 Herbal Capsule Compound Control, 80% showed Edema, Chronic Inflammation/Lymphoid Follicle, and H.Pylori presence, while 60% had Gastritis Activity and Gastric Bleeding. Intestinal Metaplasia was observed in all rats of Group 5 Herbal Capsule Compound Control.

Conclusion: This study demonstrated that M.Charantia reduces mucosal damage caused by gastritis, particularly by strengthening the mucoprotective defense and suppressing inflammation and oxidative stress through with its anti-oxidant effects. Selecting specific phytotherapeutic agents for the disease may offer an alternative or combination to Proton Pump Inhibitor treatment with fewer side effects, lower risk profiles, and reduced recurrence rates, either as standalone therapy or in combination with traditional medications, creating a synergistic effect in the treatment of gastritis and gastric ulcers or in preventing recurrence. When H.pylori is present, combining M.Charantia treatment with H.pylori eradication therapy may be appropriate. However, to draw definitive conclusions, further extensive research and clinical trials on humans are required.

Keywords: Animal Model, Ethanol, Gastritis, M.Charantia, Proton Pump Inhibitors, H.Pylori, Oxidative Stress, TAS, HbA1c, TOS, IL1 β , IL-6 TNF α , TGF- β

1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Gastrit çeşitli etiyolojilere bağlı olarak gelişen, uzun dönemde ciddi komplikasyonlar ile ilişkili kronik, global bir sağlık sorunudur. Tanı, takip ve tedavide çeşitli seçenekler bulunmasına karşın uzun dönem kullanımda çeşitli patolojilere yatkınlık oluşturabileceğinden bilim insanlarının bu alanda yeni substrat arayışları devam etmektedir. Literatürde çeşitli medikal alanlarda, doğru seçilen fitoteropatik ajanların uzun dönem kullanımında daha düşük risk profilleri olup, altın standart tedaviye yakın sonuçları olduğu bilinmektedir. Bu amaçla M.Charantia (Kudret Narı) çeşitli biyolojik özellikleri ile araştırmacıların dikkatini çekmiştir. (Immünstimülan, Anti-Enflamatuvar, Anti- Oksidan, Kardiyoprotektif, Hipoglisemik, ve Serbest Radikal Çöpçüsü) Yapılan çalışmalarda, Momordica Charantia'nın pektin polisakkaritlerinin jel yapısı oluşturarak ön planda mukoprotektif ve anti-oksidan mekanizmalar üzerinden enflamasyonu baskılayan anti-gastrik bir ajan olduğu düşünülmektedir. Burada oluşturulan deneysel hayvan modelinde, M.Charantia ve diğer ajanların altın standart Proton Pompa Inhibitörleri ile tedavi etkinliği biyokimyasal parametreler, enflamatuvar sitokinler, oksidatif stress düzeyleri ve histopatolojik yanıtlar açısından detaylı olarak incelenerek gastrit tedavisinde yeni alternatiflerin bulunması amaçlanmaktadır.

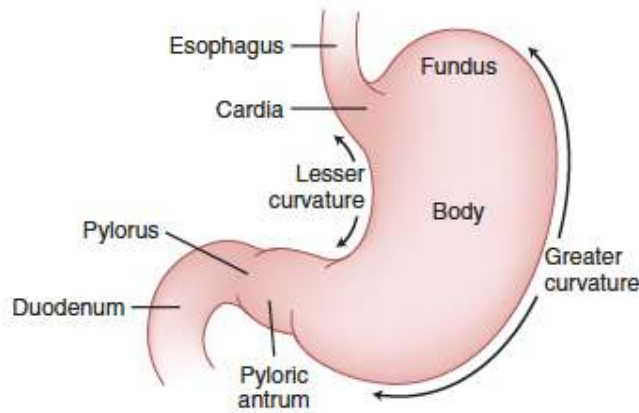
2. GENEL BİLGİLER

2.1 ANATOMİ

2.1.1 Midenin Kısımları

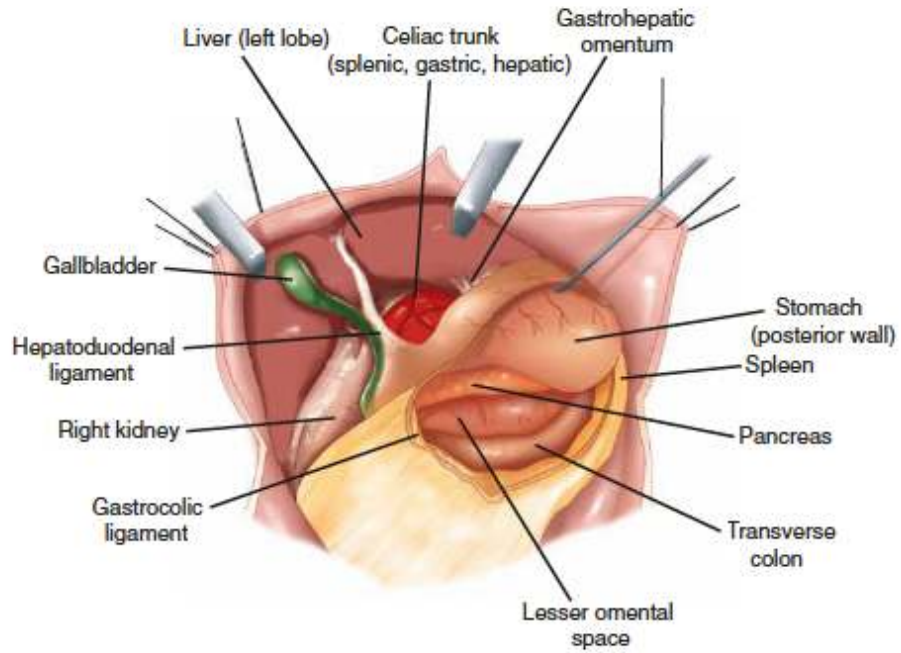
Midenin embriyolojik tübüler ön bölümünde bir genişleme olarak oluşmaya başlaması, yaklaşık gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşir. Yedinci haftada aşağı doğru inerek, döner ve genişler. Bu sırada büyük kurvatur diğer kısımdan daha fazla orantısız şekilde genişleyerek, normal anatomik şekil ve konumuna ulaşır. Doğum sonrası, beslenme yolu organlarının en proksimal olanıdır. Midenin en proksimal kısmına *kardiya* adı verilir ve özofagusa bağlanır. Kardiyanın proksimalinde fizyolojik olarak aktif bir alt özofageal sfinkter bulunur. Distalde *pilor*, midenin antrumu ile proksimal duodenumu birleştirir (7).

Mide gastroözofageal bileşkede ve pilor kısmında sabitlenmesine rağmen, geniş *korpus* kısmı hareketlidir. *Fundus*, midenin en üst kısmında bulunur, gevşek ve esnektir. Midenin superiorunda diyafram ve sol lateralinde ise dalak bulunur. Midenin *korpus* kısmı en büyük kısımdır. Parietal hücrelerin çoğu burada bulunur. Korpus anteriorunda sağda nispeten düz olan *küçük kurvatur*, solda ise daha uzun seyirli *büyük kurvatur* eğriliği ile sınırlanır. *Angularis incisura'da*, minor kurvatur sağa doğru bir açı yapar. Burası corpusun bitip, antrumun başladığı yerdir. His açısı ise başka bir önemli anatomik nokta olup, gastrik fundusun özofagusun sol kenarı ile oluşturduğu açıdır (7). (Şekil-1)



Şekil 1: Midenin Kısımları (From Yeo C : Shackelford's surgery of the alimentary tract, ed 6, Philadelphia, 2007, WB Saunders.)

Midenin büyük bir kısmı üst abdomende bulunur. Karaciğerin sol lateral segmenti midenin anterior kısmının büyük kısmını örter. Inferiorda mide, karaciğerin kaudat lobu, kolon transversum ile komşuluk gösterirken, posteriorda pankreas, major vasküler yapılar ve sinirler ile yakın ilişkidir. Superiorda Gastroözofageal bileşke 7.Kosta-sternal birleşiminin yatay düzleminde, diyafragmatik özofagus hiatusunun yaklaşık 2-3 cm altında bulunur. Gastrosplenik ligaman, proksimalde büyük kurvaturu dalağa bağlar. Küçük kurvatur ise hepatogastrik ligaman ile karaciğere tutunur ve burada oluşan boşluğa bursa omentalis ya da pars flaccida adı verilir (7–9). (Şekil 2)



Şekil 2: Midenin Komşulukları (Reproduced with permission from Mercer DW, Liu TH, Castaneda A: Anatomy and physiology of the stomach, in Zuidema GD, YeoCJ (eds): Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed., Vol. II. Philadelphia: Saunders, 2002, p 3. Copyright Elsevier.)

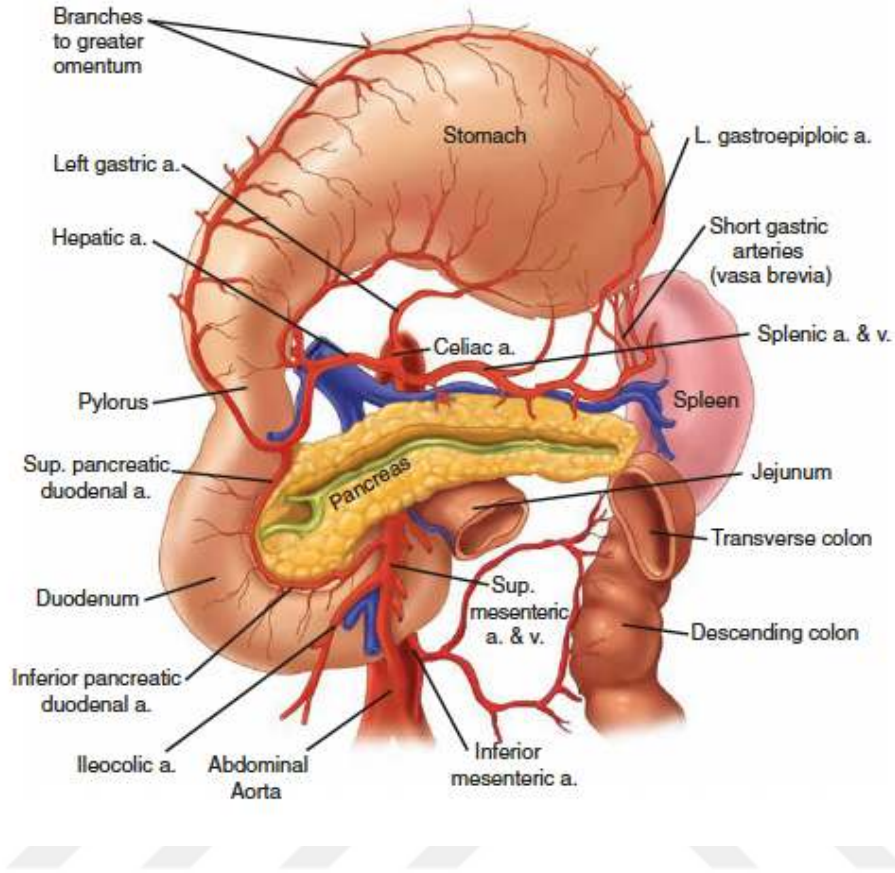
2.1.2 Midenin Arteriyel ve Venöz Kanlanması

Mide, bol kan akımı ve yoğun intramural vasküler anastomotik ağıyla, sindirim kanalının en zengin kanlanan kısmıdır. Gastrik kanlanmanın büyük bölümü, çölyak aks yoluyla gelir. Küçük kurvatur boyunca uzanan sol gastrik arter ve sağ gastrik arter, büyük kurvatur boyunca uzanan sağ gastroepiploik arter ve sol gastroepiploik arter midenin dört ana arterini oluşturur (8). **(Şekil 3)**

Midenin en büyük arteri, sıklıkla direk çölyak trunkustan köken alan ve küçük gastrik kurvatur boyunca ilerleyen ve inen dallara bölünen, sol gastrik arterdir. %20 oranında sol gastrik arterden, gastrohepatik ligaman içerisinde karaciğerin sol kısmını besleyen aberran bir damar ayrılabilir. Nadiren bu damar karaciğerin ilgili segmentinin tek arteriyel kan desteği olabilir. (Replaced Sol Hepatik arter) Bu damarın dikkatsizce bağlanması sol hepatik iskemiye yol açabilir. Daha sık görülen küçük aksesuar sol hepatik arter ise önemli sonuçlara neden olmaksızın bağlanabilir (8).

Sol gastroepiploik arter splenik arterden köken alırken, sağ gastroepiploik arter duodenumun ilk kısmının posteriorunda gastroduodenal arterden köken alır ve büyük kurvatur boyunca uzanan zengin gastroepiploik kemeri oluştururlar. Sağ gastrik arter ise sıklıkla pilor ve hepatoduodenal ligamanın yanında, ana hepatik arterden köken alarak, mide distali boyunca seyreder. Fundusta ise, büyük kurvaturun proksimal kenarı boyunca kısa gastrik arterler ve venler, splenik dolaşımdan kanlanırlar. Frenik ve splenik dolaşım, proksimal mideye doğru uzanan ek minör dallar verebilir (7).

Mideyi drene eden venler genellikle arterler ile birlikte seyreder. Sol gastrik (koroner ven) ve sağ gastrik venler genelde portal vene drene olur ancak bazen koroner ven, splenik vene drene olabilir. Sağ gastroepiploik ven ise pankreas boyun kısmının inferior kenarında superior mezenterik vene drene olur ve sol gastroepiploik ven, splenik vene drene olur (9,10).

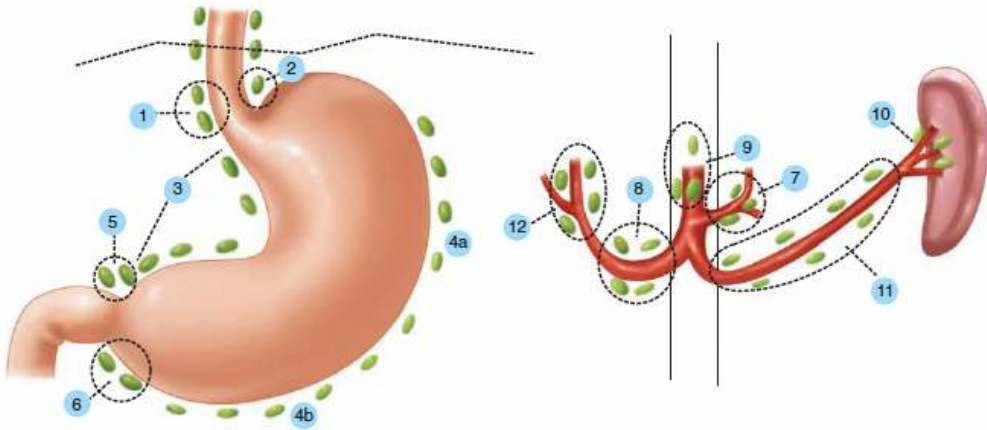


Şekil 3: Midenin Arteriyel Kanlanması (a. = arter; v. = ven)

(Reproduced with permission from Mercer DW, Liu TH, Castaneda A: Anatomy and physiology of the stomach, in Zuidema GD, Yeo CJ (eds): Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 5th ed., Vol. II. Philadelphia: Saunders, 2002, p 3. Copyright Elsevier.)

2.1.3 Midenin Lenfatik Drenajı

Lenfatikler kan damarlarına paralel seyrederekler. Kardiya ve korpusun medial yarısı sıklıkla sol gastrik ve çölyak akstaki lenf nodlarına drene olur. Antrumun küçük kurvatur tarafı ise sıklıkla sağ gastrik ve pilorik nodlara drene olurken distal midenin büyük kurvatur yarısı ise sağ gastroepiploik zincir boyunca uzanan nodlara drene olur. Midenin proksimal büyük kurvatur tarafı sol gastroepiploik veya splenik hilum boyunca uzanan nodlara drene olur. Her iki büyük ve küçük kurvatur boyunca uzanan nodlar sıklıkla çölyak nodal havuza drene olurlar. Mide de sıklıkla tahmin edilemez şekilde drene eden zengin bir anastomik lenfatik ağ mevcuttur. Distal mideden köken alan bir tümör, splenik hilumda yer alan lenf nodlarının pozitif çıkmasına neden olabilir. Bu durum aslında pekte nadir olmayan bir şekilde, primer tümöre yakın lenf nodları negatifken, birkaç cm uzaklıktaki lenf nodlarının tutulu olması bulgusunu da açıklayabilir. Beklendiği üzere, geniş ve özenli bir lenfadenektomi birçok cerrah tarafından mide kanseri operasyonunun önemli bir parçası olarak rutin olarak değerlendirilir (8,10).



Şekil 4: Mideyi Drene Eden Lenf Nodu İstasyonları – Japon Araştırma Cemiyeti (Reproduced with permission from Hermanek P, et al (eds): TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours, 4th ed. Berlin: Springer-Verlag, 1997, p 82–83. Used with the permission of the International Union Against Cancer (UICC), Geneva, Switzerland.)

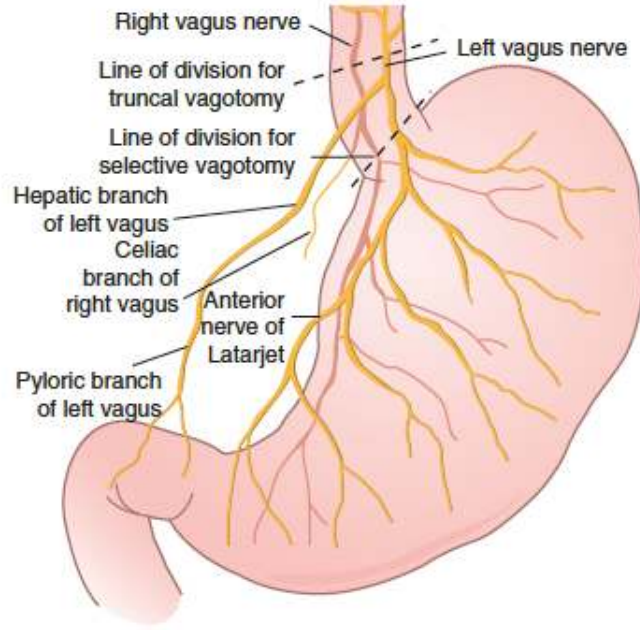
2.1.4 Midenin Sinirsel İnervasyonu

Vagus siniri, midenin ekstrinsik parasempatik inervasyonunu sağlar ve asetilkolin bu iletide en önemli nörotransmitterdir. Dördüncü serebral ventrikül tabanında yer alan nükleusdan çıkan vagus, karotis kılıfı içerisinde boyunda seyrettikten sonra mediastene girer. Özofagus etrafında rekürren dallarını verdikten sonra, bu dallar özofagal hiatus düzeyinde yeniden bir araya gelerek, sol (anterior) ve sağ (posterior) vagal trunkusları oluşturur. Gastroözofagal bileşke düzeyinde anterior vagus gastrohepatik ligaman içerisinde karaciğere dal verdikten sonra küçük kurvatur boyunca Laterjet'in anterior siniri olarak devam eder (8,9). (Şekil 5)

Posterior vagus ise çölyak pleksusa dallar göndererek, büyük kurvatur boyunca seyreder. Laterjet sinirleri ise, incisura angularis düzeyinde antropilorik bölgeye "kaz ayağı" adı verilen sinir yumağı ile sonlanır. Hastaların yarısından fazlasında ikiden fazla vagus siniri bulunabilir. Özellikle, posterior vagusun fundus posterioruna gönderdiği dala Grassi'nin kriminal dalı adı verilir. Bu dal tipik olarak gözden kaçabilir (8,9).

Beyinden köken alan vagal lifler, Auerbach myenterik pleksus ve Meissner submukozal pleksusta bulunan nöronlarla sinaps yaparak, midede sekresyon (asit dahil), motor fonksiyon, mukozal kan akımı ve sitoproteksiyon üzerinde etki gösterir. İştah kontrolü ve muhtemelen mukozal immünite ve inflamasyon üzerinde de rol oynar (7,8).

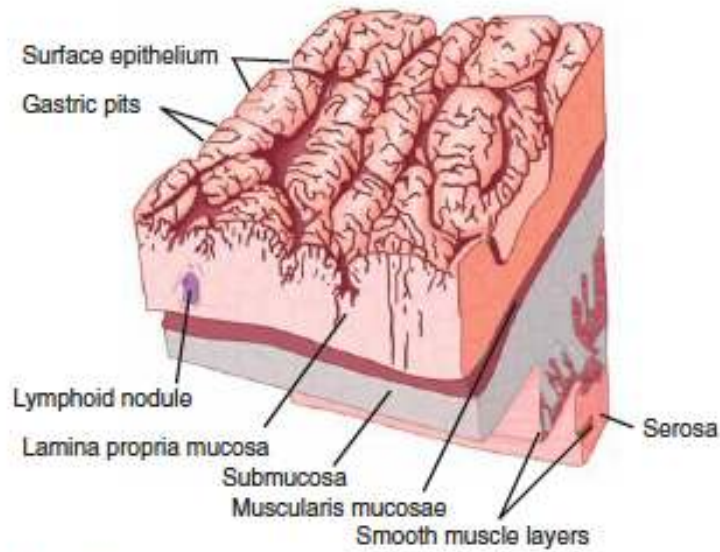
Midenin ekstrinsik sempatik sinirleri spinal T5-T10 düzeyinden başlayarak çölyak gangliona doğru seyreder. Postganglionik sempatik sinirler çölyak gangliondan mideye doğru kan damarları boyunca yol alır. Myenterik ve submukozal pleksustaki nöronlar, midenin intrinsik sinir sistemini oluşturur (8).



Şekil 5: Midenin Vagal İnervasyonu (From Mercer D, Liu T: Open truncal vagotomy Oper Tech Gen Surg 5:8–85, 2003)

2.2 Midenin Histolojisi

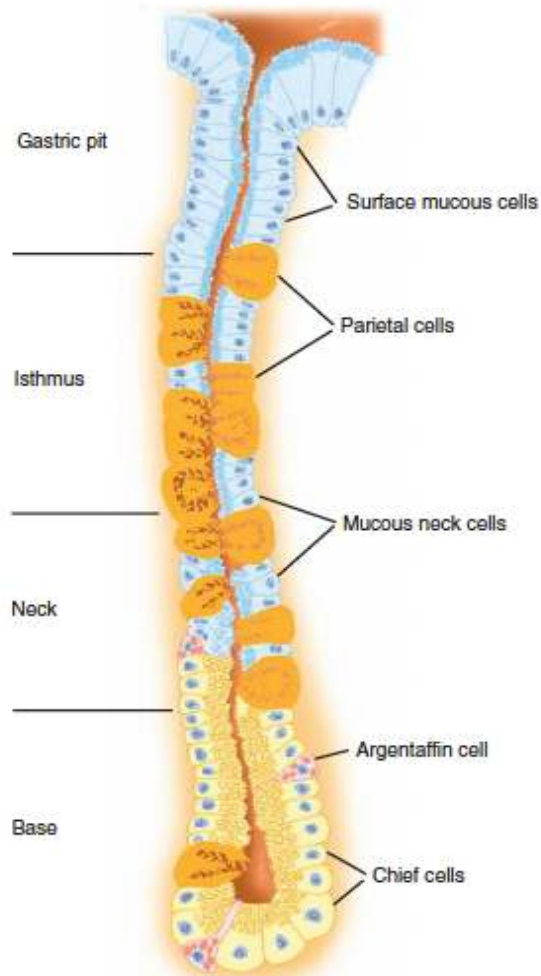
Mide duvarı dört farklı katmandan oluşur: Mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (Şekil 6) En iç katman mukoza ile döşeli olup, çeşitli tipte kolumnar epitel hücreleri ile kaplıdır. Epitel hücreleri bazal membranlarının alt kısmında lamina propriada bulunur ve burada bağ dokusu, kan damarları, sinir uçları ve enflamatuvar hücreler yer alır. Lamina propria altında ise mukozal tabakanın en derin sınırı olarak muskularis mukoza adı verilen ince bir kas tabakası yer alır. Epitel, lamina propria ve muskularis mukozanın tümü mukozayı oluşturur. Kolumnar epitel gastrik mukozanın epiteli olup, gastrik bezler yerleşmiş yerlerine bağlı olarak farklı epitel hücre tipleri ile dizilidir. (Şekil 7) Gastrik bezler içerisinde endokrin hücreleri yer alabilir ve bezler ishtmus tabanında bulunan öncül veya kök hücreler belirli aralıklar ile farklılaşarak dökülen hücrelerin yerini alırlar. Yapılan çalışmalarda, gastrik bezlerde farklı tipte kök hücre alt popülasyonlarının olduğu ve stres şartlarında şef hücreleri bile diğer gastrik epitel hücrelerini yenileyecek kapasite olduğu gösterilmiştir (8,11).



Şekil 6: Layers of the gastric wall. [Reproduced with permission from The esophagus and stomach, in Fawcett DW: Bloom and Fawcett's Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: Saunders, 1986, p 625. Copyright Elsevier.]

Mide boyunca yüzeyde, bez çukurlarının içerisine doğru çeşitli uzunluklarda bulunan mukus-salgılayıcı yüzey epitel hücrelerini (SECs) içerir hücreleri yer alır. Bu hücreler çeşitli uzunluklarda bulunup, bikarbonat salgılayarak, midenin asit, pepsin ve/veya sindirilmiş iritanlara karşı korunmasında büyük öneme sahiptir. Midenin tüm epitel hücreleri (Endokrin Hücreler hariç) Karbonik Anhidraz enzimi içerir ve bikarbonat üretme kapasitesine sahiptirler (8,11).

Kardiyada ise gastrik bezler dallı yapıda olup, esas görevleri mukus ve bikarbonat salgılamak olup, az miktarda da asit salgırlar. Parietal ve Şef Hücreleri daha çok fundusta yer alıp, derin çukurlarda yer alırlar. Histamin-salgılayıcı enterokromafin benzeri (ECL) hücreler ve somatostatin-salgılayıcı D hücreleri de burada yer alır. Parietal hücreler gastrik lümen içerisine asit ve intrinsik faktör salgırlarken hücreler arası boşluğa bikarbonat salgırlar (8,11).



Şekil 7: Mammalian gastric gland from the body of the stomach. [Reproduced with permission from Ito S, Winchester RJ: The fine structure of the gastric mucosa in the bat. J Cell Biol 16:541, 1963. Copyright © 1963 The Rockefeller University Press. doi:10.1083/jcb.16.3.541.]

Salgı kanalları (yüzey membran derin katlantıları) ve asit-üreten aparat H / K – ATPaz (proton pompası) içeren sitoplazmik tubuloveziküller ile karakteristik bir görünüme sahiptir. Parietal hücreler vücuttaki en zengin mitokondri bulunduran hücreler olup, uyarıldıklarında sitoplazmik tubuloveziküller salgısal kanalcıkların membranı ile birleşir. Asit üretimi durduğunda bu süreç tersi şekilde işler. Parietal hücreler esansiyel İntrinsik Faktör isimli maddeyi üretirler ve bu hücreler daha çok mide korpusunda bulunan gastrik bezlerin orta kısmında yer alma eğilimindedir.

Şef hücreler (Zimojen Hücreler) maksimum olarak pH 2.5’de aktive olan, Pepsinojen I salgılar. Gastrik bezlerin tabanına doğru kümelenip, alçak kolumnar tipleri mevcuttur. Uyarıldıklarında immünolojik olarak proenzim formunda olan Pepsinojen I ve Pepsinojen II üretirler. Bu proenzimler, asidik ortamda aktive olurlar. Antrumda ise, gastrik bezler oldukça dallı ve yüzeyel şekilde bulunur. Parietal hücreler burada hemen hemen hiç bulunmaz. Gastrin-Salgılayıcı G hücreleri ve somatostatin salgılayıcı D hücrelerinin varlığı ortaya çıkar. Yapılan histolojik incelemelerde midede yer alan epitel hücrelerinin %13’ünün Parietal (Oksintik) hücreler, %44 ünün Şef (Zimojenik) hücreler, %40’ının müköz hücreler ve %3’ünün ise endokrin hücreler olduğu tahmin edilmektedir. Antrum Gastrin üretir ancak asit üretmez. Proksimal mide asit üretir ancak Gastrin üretmez. Korpus ve antrum arasındaki sınır yaşla birlikte proksimale doğru ilerler (8,9,11) . (Belirgin olarak Küçük Kurvatur tarafında)

Muskularis mukoza derininde submukoza yer alır ve burada kan damarları, lenfatikler, kollajen, çeşitli inflamatuvar hücreler ve sinir lifleri ve Meissner’in otonomik submukozal plexus ganglion hücreleri bulunur. Kollajenden zengin submukoza, GI anastomozlarda en önemli katmandır. Mukoza ve submukoza ise gözle görülen gastrik rugalar şeklinde katlanır ve mide genişlediği zaman düzleşme eğilimindedir. Submukozanın altında ise kalın muskularis propria bulunur. (Muskularis Externa) ve iç oblik tabaka, orta sirküler tabaka (özofageal sirküler kaslar ve pilorun sirküler kasları ile devamı) ve komplet dış longitudinal tabakadan (özofagus ve duodenumun devamı) oluşur (8,9).

Muskularis propriada zengin otonomik ganglia ağları ve Auerbach Myenterik pleksusunu oluşturan sinirsel yapılar bulunur. Özelleşmiş pacemaker hücreleri, Cajal interstisiyel hücreleri de burada bulunur. Son olarak midenin en dış tabakası visseral periton olarakta bilinen serozanın kendisi olup, gastrik anostomozlarda bu tabaka gerim kuvvetini sağlar. Mukozadan kaynaklanan tümörler serozayı aştıklarında, tümöral hücrelerin dökölmesi nedeni ile, mikroskopik veya gözle görölür metastatik potansiyellere sahip olup periton ile metastazlar sıktır (8,9).



2.3 Midenin Fizyolojisi

Midenin besinleri depolamanın yanında, çeşitli salgısal ve motor fonksiyonlar ile sindirime yardımcı olur. Asit, pepsin, intrinsik faktör, mukus ve çeşitli GI hormonları önemli salgısal fonksiyonlardır. Besin depolanması, öğütme, karıştırma, sindirilmiş besinin kontrollü boşaltılması ve periyodik öğün arası “bakım ve temizlik” ise önemli motor görevlerindendir.

2.3.1 Asit Sekresyonu

Midede bulunan hidroklorik asit sindirilmiş besinin hem fiziksel hem de pepsin yardımı ile biyokimyasal yıkımı hızlandırır. Asidik ortamda, pepsin ve asit proteolize yardımcı olur. Gastrik asit ayrıca yutulan patojenlerin çoğalmasını engeller ve bu da hem enfeksiyöz gastroenterit hem de intestinal bakteriyel aşırı çoğalmaya karşı bir bariyer oluşturur. Proton pompa inhibitörleri (PPIs) ile uzun-dönem asit baskılanması, bu koruyucu antiseptik bariyerin yokluğu nedeniyle, toplum kökenli *Clostridium difficile* koliti ve diğer gastroenterit risklerinde artış ile ilişkilendirilmiştir (9).

Parietal Hücre, Asetilkolin (Vagal Sinir Lifleri), Gastrin (D Hücreleri) veya Histamin (ECL hücreleri) ile uyarıldığında, asit salgılamak üzere uyarılır. K – ATPaz enzimi proton pompası olup, hücre içi tubuloveziküller içerisinde depolanarak gastrik asit sekresyonu için son ortak yolaktır (9).

Normal insan midesi yaklaşık olarak 1 milyar Parietal hücre içerir ve total gastrik asit üretimi parietal hücre kitlesi ile orantılıdır. Güçlü asit-baskılayıcı PPI ilaçları geri dönüşümsüz olarak H^+ / K^+ ATPaz pompasının fonksiyonunu engeller. Bu ajanlar etkileri olmaları için aktive haldeki enzim ile birleşmeli ve bu nedenle en iyi yemek öncesi veya yemek sırasında (Parietal hücre uyarıldığı zaman) alındıklarında etkili olurlar. PPI tedavisi kesildiğinde asit salgılama kapasitesi, yeni H^+ / K^+ ATPaz sentezlendikçe (günler içerisinde) kademeli olarak geri döner (9).

Gastrin, asetilkolin ve histamin, parietal hücreleri hidroklorik asit salgılamak üzere uyarır. Gastrin, tip B kolesistokininin (CCK) reseptörlerine bağlanır ve asetilkolin, M_3 muskarinik reseptörlere bağlanır. Her ikisi de bir G-protein aracılı mekanizma yolu ile Fosfolipaz C'yi uyarır ve membran bağlı fosfolipidlerden, inositol trifosfat üretiminin artmasına öncülük eder. İnositol trifosfat hücre içi depolardan kalsiyum salınmasını uyarır ve bu da protein kinazların aktivasyonuna ve H^+ / K^+ ATPaz pompasının aktivasyonuna neden olur (9).

Histamin ise, histamin-2 reseptörüne bağlanır, bu da bir G-protein-aracılı mekanizma ile adenilatsiklazı uyararak adenosin monofosfat artışı ile sonuçlanır. Protein kinazları aktive ederek fosfoprotein seviyesinin artmasına ve proton pompasının aktivasyonuna neden olur. Mukozal D hücrelerinden salgılanan somatostatin membran reseptörlerine bağlanır ve bir inhibitör G – proteini aracılığıyla adenilatsiklaz aktivasyonunu inhibe eder (9).

2.3.2 Fizyolojik Asit Sekresyonu

Besin alımı, asit sekresyonunda fizyolojik bir uyarı olup, öğün alımının ardından asit salınımı yanıtı üç fazda gerçekleşir. (Sefalik, Gastrik ve Intestinal) Sefalik veya vagal faz besin düşüncesi görüntüsü kokusu ve veya tadı ile başlar. Bu uyarılar birkaç kortikal ve hipotalamik bölgeyi aktive ettikten sonra, (Örn: Traktus Solitarius, dorsal motor nukleus ve dorsal vagal kompleks) sinyaller vagal sinirler aracılığıyla mideye iletilir. Asetilkolin salınması ve bu da ECL hücrelerinin ve parietal hücrelerin uyarılmasını sağlar. Sefalik fazda salgılanan asit miktarı diğer fazlara oranla daha fazla olsa da süre olarak daha kısadır. Bu nedenle sefalik faz, bir öğüne yanıt olarak üretilen total asit sekresyonunun %30'undan fazlasını içermez (10).

Besinler mideye geldiğinde, asit sekresyonunun gastrik fazı başlar. Bu faz mide boşalınca kadar devam eder ve bir öğüne yanıt olarak üretilen total asit sekresyonunun %60'ını oluşturur. Asit sekresyonunun gastrik fazının birkaç bileşeni mevcut olup, aminoasitler ve küçük peptidler gastrin salınımı için antral G hücrelerini direkt olarak uyarırlar ve gastrin kan yolu ile parietal hücrelere taşınarak endokrin yolla asit sekresyonunu uyarır.

Proksimal gastrik distansiyon vazovagal refleks ark yoluyla asit sekresyonunu uyarır ve bu yol trunkal veya HSV yolu ile ortadan kaldırılır. Antral distansiyon da antral gastrin sekresyonunu uyarır. Asetilkolin gastrin salınımını artırır ve gastrin ECL hücreleri ile histamin salınımını uyarır (10).

Gastrik sekresyonun intestinal fazı tam olarak olarak ortaya konulamamış olsa da, lümeneye ulaşan kimusa yanıt proksimal ince bağırsaklardan salınan bir hormon yoluyla düzenlendiği düşünülmektedir. Bu faz, sindirilen besinin gastrik boşalması meydana geldiğinde başlar ve proksimal ince barsak besin kaldıkça devam eder. Öğün ile uyarılan asit sekresyonunun %10'unu oluşturur (10).

Gastrik asit sekresyonunun düzenlenmesinde ECL hücrelerinin merkezi rol oynar. Hem asetilkolin hem de gastrine ait asit uyarıcı etkilerin büyük bir bölümü mukozal ECL'den salınan histamin ile sağlanır. H₂ reseptörleri eksik ya da olmayan sıçanlar gastrine yanıt olarak asit sekresyonu yapamazlar. Somatostatin salgılayan mukozal D hücreler de asit sekresyonunun önemli düzenleyicilerinden olup, histamin salınımı ve antral G hücrelerinden gastrin salınımını inhibe eder. D hücrelerinin fonksiyonu H.pylori enfeksiyonu ile inhibe olarak, bu durum artmış asit sekresyonu ile ilişkilidir (12).

2.3.3 Pepsinojen Sekresyonu

Salınımı için en güçlü fizyolojik uyaran, besin alımı olup asetilkolin en önemli mediyatördür. Pepsinojen I şef hücreleri tarafından asit salgılayan bezler içinde üretilirken, Pepsinojen II SECs tarafından hem asit salgılayan hem de gastrin salgılayan (Antral) bezler tarafından üretilir. Asidik ortamda aktif olan pepsin enzimine ayrılarak, pH 2.5’de maksimum aktiviteye sahiptir. Bazik pH değerleri >5 de inaktif formda bulunur. Pepsin proteinlerin hidrolizini katalizler ve Pepsinojen II, Pepsinojen I’e göre daha geniş bir pH aralığında aktive kalabilir (12).

2.3.4 İntrinsik Faktör

Parietal hücreler, Hidroklorik Asite ek olarak, intrinsik faktör salgırlar. İntrinsik faktör lümen içi B₁₂ vitaminine bağlanarak, kompleks oluşturur ve mukozal reseptörler aracılığı ile terminal ileumdan emilir. Ciddi Vitamin B₁₂ eksikliği hayatı tehdit edici olabilir ve total gastrektomi yapılan ya da pernisiyöz anemisi bulunan hastalar (parietal hücresi olmayan hastalar) bağırsak aracılı olmayan bir yolla B₁₂ desteğine ihtiyaç duyarlar. Gastrik Bypass’ı takiben vitamin B₁₂ eksikliği görülebilir ve büyük olasılıkla bunun sebebi küçük proksimal gastrik pošta yetersiz intrinsik faktör salınımı ve oral B₁₂ alımında azalma olabilir (12).

2.3.5 Gastrik Mukozal Bariyer

Midenin, hidroklorik asit ve aktif pepsin ile otosindirimine dayanıklı oluşu oldukça şaşırtıcıdır. Gastik bariyer fonksiyonu ve hücre korunmasının bazı önemli elemanları Tablo – 1‘de listelenmiştir. Bu savunma mekanizması ortadan kalktığında, gastrik ve ülser meydana gelir (8).

Tablo – 1: Gastrik Bariyer Fonksiyonu ve Hücre Korunması İle İlişkili Faktörler (8)
Bileşenler
Müköz Bariyer
Bikarbonat Salgısı
Epiteliyal Bariyer
Hidrofobik fosfolipidler
Sıkı Bağlantılar
Onarma
Mikrodolaşım (Reaktif Hiperemi)
Afferent Duyusal Nöronlar
Mediyatörler
Prostaglandinler
Nitrik Oksit
Epidermal Büyüme Faktörü
Kalsitonin Gen – ilişkili Peptid
Hepatosit Büyüme Faktörü
Histamin
Gastrin-Salgılayıcı Peptid

SEC tarafından salgılanan mukus ve bikarbonat, uygun pH gradientine sahip, karıştırılmamış müköz bir jel oluştur. Hücre membranları ile sıkı bağlantılar, hidrojen iyonlarının hücreler arası boşluğa serbestçe geçişini önler. Engeli aşabilen hidrojen iyonları, uyarılan parietal hücrelerin bazolateral bikarbonat sekresyonu ile yaratılan alkali akıntı ile tamponlanır. Çıplaklaşan SECs'lerin yerine hızla komşu hücreler göç ederek onarım gerçekleşmiş olur (8).

Mukozal kan akışı, hücre korunması ile ilgili fonksiyonlar için besin ve oksijen sağlayarak, sağlıklı mukoza elde etmek için önemli bir rol oynar. Safra ya da aspirinin mukozal bariyeri bozucu etkileri olup, hidrojen iyonlarının lümeninden lamina propria ve submukoza içine geri – yayılımında artışa sebep olduğunda, mukozal kan akımında bir artış gerçekleşir. Bu koruyucu yanıt gerçekleşmemiş olursa, gözle görülür ülserasyon meydana gelebilir. Mukozal savunmayı güçlendirmede Sukralfat lokal etki gösterir, koruyucu refleksler, afferent duyusal nöronlar aracılığıyla olur ve gastrik mukozaya topikal anestezi uygulanması veya afferent duyusal sinirlerin deneysel yıkımı ile engellenebilir. Lokal savunma faktörlerine ek olarak, tükürük, duodenal salgılar ve pankreatik veya biliyer salgılar içinde de önemli koruyucu faktör bulunur (8) .

2.3.6 Gastrik Hormonlar

Antral G hücreleri, gastrin üretirler ve gastrik faz sırasında asit sekresyonunun en önemli uyarıcısıdır. Farklı moleküler formları olup, (Büyük Gastrin (34 aminoasit), Küçük Gastrin (17 aminoasit) ve mini – gastrin (14 aminoasit), insan antrumunda üretilen gastrinin büyük bir bölümü küçük gastrindir. İnsan florasında küçük gastrin üretilir ve lümen içi peptit ve aminoasitler bu salınım için en güçlü uyardır. Lümen içi asit ise gastrin salgılanmasının en güçlü inhibitörü olup, bu etki büyük bir çoğunlukla antral D hücrelerinden salınan Somatostatin aracılığı ile parakrin yol ile sağlanır. Gastrin salınımına bağlı HCL sekresyonu H₂ – antagonistleri ile önemli ölçüde engellenir ve bu da gastrinle uyarılan asit üretiminde başlıca mediyatörün mukozal ECL hücrelerinden kaynaklanan histamin olduğunu gösterir. Aslında hipergastrinemi, gastrik ECL hücrelerinin hiperplazisi ve nadiren gastrik karsinoid ile ilişkilidir. Pernisyöz anemi, asit-baskılayıcı tedavi, gastrinoma, distal gastrektomi ve Billroth II cerrahiye takiben korunan antrum ve vagotomi hipergastrineminin en önemli sebebidir. Somatostatin, gastrik mukoza boyunca D hücreleri tarafından salgılanır. En önemli uyarıcı antrum da asit artışı olup, vagal sinir liflerinden kaynaklanan asetilkolin ise salınımı durdurur. Somatostatin parietal hücrelerden asit sekresyonunu ve G hücrelerinden gastrin salınımını durdurur ve ECL hücrelerinden histamin salınımını da azaltır. D hücrelerinin bu hedef hücelere yakınlığı, somatostatinin başlıca etkisinin parakrin yolla meydana geldiğini gösterir ancak endokrin yol ile etki de mümkündür (12).

Gastrin – Salgılayıcı Peptid (GRP) kurbağa derisi özütünde keşfedilen bir hormon olan bombesinin, memeli eş değeri olup, Antrumda GRP, G ve D hücrelerinin üzerindeki reseptörlere bağlanarak, hem gastrin hem de somatostatin salınımını uyarır. Gastrik gövde ve antrumdaki mukoza içerisinde sonlanan, GRP immünoreaktivitesi açısından zengin, sinir terminalleri mevcuttur. GRP periferik yoldan uygulandığında asit salgılanmasını uyarır ancak hayvanlarda santral olarak direk serebral ventriküllere uygulandığında, açıkca sempatik sinir sistemini içeren bir yol kullanarak, asit sekresyonunu durdurur. GRP, lümen içindeki tahriş edicilere yanıt olarak artan mide koruyucu, mukozal kan akımında bir mediyatördür (8).

Leptin, başlıca adipositlerde sentezlenen bir protein olup, midedeki şef hücreler tarafından da üretilir ve bu hücreler GI yol içerisindeki leptinin ana kaynağıdır. Şaşırtmayan bir şekilde leptin, bir tokluk sinyal hormonu ve ghrelin, bir açlık sinyal hormonu, beraber başlıca mide tarafından sentezlenerek iştah kontrol mekanizmalarında rol oynarlar (8).

Ghrelin, midede üretilen, hipofiz kaynaklı büyüme hormonunun güçlü bir uyarıcısı olup; iştahın oreksijenik (arttırıcı) bir düzenleyicisidir. Bu hormonu salgılayan kısmın rezeksiyonu (Mide, Sleeve Gastrektomi) anoreksiya'ya sebep olabilir ve buna bağlı kilo kayıpları görülebilir (8).

2.3.7 Gastrik Motilite ve Boşalma

Gastrik motor fonksiyon, mideyi sindirilmemiş debristen, dökülen hücrelerden ve mukustan temizler. Besin alımı başladığında mide, öğüne uyum sağlamak için gevşeyerek, sonrasında motor aktivite ile birlikte besinler küçük partiküllere yıkılarak duodona geçiş kontrol edilir. Bu fonksiyonlar koordineli düz kas gevşemeleri ve kasılmaları sayesinde gerçekleştirilir. Uyarıcı ve engelleyici olarak gruplanan nörotransmitterler bulunur. Asetilkolin, taşikinin, Substans P ve Nörokinin A önemli uyarıcı; Nitrik Oksit (NO) ve vazoaktif intestinal peptid (VIP) ise önemli inhibe edici nörotransmitterlerdendir. Serotoninin hem kasılmayı hem de gevşemeyi düzenlediği gösterilmiştir. GRP, histamin, nöropeptid Y, norepinefrin ve endojen opioidler gibi bazı diğer moleküller de motiliteyi etkiler (9).

Muskularis propria içindeki özelleşmiş hücreler Cajal'ın interstisiyel hücreleri, GI motilitesinin önemli modülatörlerindendir. Mide ile bağırsaklarda bulunan düz kaslarda etkileri olduğu düşünülmektedir. GI sistemde en sık görülen mezenkimal neoplazmlar olan gastrointestinal stromal tümörlerin (GISTs) kaynaklandığı hücre gruplarıdır (9).

Proksimal mide kısa süreli besin depolama fonksiyonu göstererek hizmet eder ve bazal mide içi tonusu düzenlemede yardımcıdır. Distal mide ise besinleri karıştırır ve öğütür. Pilor kapalı olduğunda, katı yiyecek bolusunun tekrar mide gövdesine geri gönderip ek yıkıma yardımcı olarak, bu karıştırma ve öğütme işlemini kolaylaştırır. Pilor sıvıların ve küçük katı partiküllerin duodenum içerisine ölçülü olarak boşalmayı sağlamak için aralıklı olarak açılır (8).

Distal mide katı besinleri parçalar ve katı maddelerini mideden boşalmasının ana belirleyicisidir. Pilor, gastrik boşalmanın etkili bir düzenleyicisi ve duodonogastrik reflüye karşı etkin bir bariyer olarak fonksiyon görür. Pilorun bypass, transeksiyonu veya rezeksiyonu besinlerin kontrolsüz boşalmasına ve dumping sendromuna neden olabilir. Pilor gözle görülebilir kalın bir kas ve bağ dokusu halkasıdır. Pilorik düz kasta bulunan sinir dokusunun yoğunluğu antrumdakinden birkaç kat daha fazladır ve daha fazla sayıda nöron substance P, nöropeptik Y, VIP ve galanin ile pozitif boyanır (8).



2.4 Gastrit ve Sınıflaması

Gastritin tanımı, gastrik mukozadaki çeşitli faktörlere bağlı histolojik değişiklikler olarak tanımlanır. Zaman (Akut – Kronik), Histolojik Özellikler, Anatomik Dağılım ve Altta Yatan Patolojik Mekanizmalara bağlı olarak farklı sınıflamalar yapılabilir. Dünya genelinde gastritin en yaygın nedeni, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)’dir. Bununla birlikte, fonksiyonel dispepsi veya Non - Eroziv Gastroözofageal Reflüsü olan *H. pylori* negatif kişilerin %60 ila 70’inde gastrit saptanmıştır. Akut gastrit tedavi edilmez ise kronikleşebilir. *H. pylori* negatif gastrit, bir bireyin aşağıdaki dört kriterin tamamını karşıladığında göz önünde bulundurulmalıdır (13):

- (i) Mide mukozal biyopsilerin negatif üçlü boyanması (hematoksilen-eozin, Alcian blue boyası ve modifiye gümüş boyası),
- (ii) *H. pylori* kültürünün negatif olması,
- (iii) *H. pylori* IgG serolojisinin negatif olması ve
- (iv) *H. pylori* tedavisiyle ilgili öznel bir geçmişin olmaması.

Bu hastalarda gastritin nedeni, tütün kullanımı, alkol tüketimi ve/veya non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAID’ler) veya steroid kullanımı ile ilişkili olabilir (14–18).

Gastrit ve nedenlerinin teşhisinde klinik ve laboratuvar incelemeleri, gastroskopi ile birlikte doku biyopsilerinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemesi önemlidir. *H. pylori* ile ilişkili gastrit tedavisi, polimorfonükleer infiltrasyonun hızlı şekilde kaybolmasına ve kronik inflamatuvar infiltratın azalmasına, mukozanın kademeli olarak normalleşmesine yol açar. Mukozal atrofi ve metaplazi de kısa sürede düzelme gösterebilir, ancak tüm tedavi edilen hastalarda *H. pylori* tedavisinin sonucu olması gerekmez. Diğer tür gastritler, nedenleyici etiyolojilerine göre tedavi edilmelidir (13).

2.4.1 Gastrit Etiyolojik Faktörler (14–18)

1. H.Pylori İlişkili Gastrit (Dünya geneli En Sık Gastrit Nedeni)
2. H.Pylori İle İlişkili Olmayan Gastrit (Bu hasta grubunda gastrit nedeni sigara,tütün, alkol tüketimi, NSAID ya da Steroidler suçlanmaktadır)
3. Otoimmün Gastrit (Parietal hücrelerin kaybı ile ilişkili olup, inorganik demirin emilimi için gereken mide asidinin azalması nedeni ile genellikle demir eksikliği eşlik eder. Genç kadınlarda sık olarak görülür.)
4. H.Pylori Dışı Etkenler ile İlişkili Gastrit (*Mycobacterium avium-intracellulare*, Enterococcus, Herpes simplex, ve Sitomegalovirüs, Parazitik Enfeksiyonlar - cryptosporidium, *Strongyloides stercoralis*, or Anisakiasis)
5. Safra Reflüsü ile İlişkili Gastrit
6. Radyasyon ile İlişkili Gastrit
7. Chron ile İlişkili Gastrit
8. Kollajenöz Gastrit (Nadir sebeplerden – Mukoza enflamasyonu ve kollajen depolanması ile ilişkilidir.)
9. Eozinofilik Gastrit
10. Sarkoidoz ile İlişkili Gastrit (Non – Kazeöz Granülomlar ile ilişkilidir)
11. Lenfositik Gastrit
12. İskemik Gastrit
13. Vaskülit ile İlişkili Gastrit (Granülamatöz Polyangitis – eskiden Wegener Granülamatözü)
14. Ménétrier Hastalığı ((i) Mide corpus ve fundusunda büyük mide mukozal kıvrımların bulunması, (ii) Yüzey ve bezsal mukus hücrelerinde masif foveolar hiperplazi, (iii) %20 ila %100 hastada protein kaybına bağlı gastropati, hipoalbuminemi ve ödem, ve (iv) parietal hücre kaybı nedeniyle azalmış mide asidi salgılanması)

Helicobacter pylori (*H. pylori*), hafif Gastritten başlayarak mide de Malignitelere kadar değişen patolojilerin başlangıcından sorumlu, mekanizması iyi tanımlanmış, spiral şekilli, gram negatif bir bakteridir. (19) *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik mukozadaki enflamasyonun (kronik yüzeysel gastrit) varlığı ile ilişkili olduğu ve özellikle polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile bunu sağladığı gösterilmiştir. Güncel yapılan çalışmalarda, *H. pylori*'nin antimikrobiyal tedavi ile yok edilmedikçe yaşam boyu devam ettiğini göstermektedir (20).

2.4.3 Gastrit Patofizyolojisi

H.pylori ilişkili gastrit fekal-oral yol ile bulaşır. Çeşitli virülans faktörleri ile hücre adhezyonu (BabA, sabA, OipA), hücre hasarı ve tight-junction yapısını bozan (Üreaz A/B) ve immün cevaptan kaçınmaya yardımcı (LPS) gastrik mukozal hasar oluşturur(21).

H.pylori'nin patojenitesini konaktaki faktörlerde etkiler. Toll reseptörler ve belirli sitokinleri kodlayan genlerde polimorfizm gibi duyarlı faktörler bulunmaktadır. Enfeksiyon, nötrofilleri çeken IL-8 salınımını tetikler ve bu da hücre hasarına neden olan oksijen radikallerinin salınmasına neden olur. *H.pylori* enfeksiyonunda lenfosit infiltrasyonu da eşlik eder. Kronik gastrit çoğunlukla *H.pylori* ilişkili olup, atrofik ve non – atrofik formda gözükabilir. Akut gastritten Kronik gastritte ilerleme çocukluk çağında başlar ve yıllar içerisinde midenin çeşitli kısımlarında normal mukozanın kaybıyla karakterizedir (22).

NSAID'ler, prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla gastriti tetikler.Prostaglandinler, hidroklorik asit tarafından kaynaklanan hasarlara karşı mide mukozasının koruyucu mekanizma sahiptirler.

Otoimmün Gastrit patogenezi ise iki teoriye dayanır. İlk teoriye göre, *H. pylori* antijenine karşı bir immün yanıt tetiklenir ve antijen, proton pompası proteini veya intrinsik faktör içindeki antijenlerle çapraz reaksiyona girer, hücresel değişikliklerin bir kaskadını başlatır ve parietal hücrelere hasar verir. Bu durumda hidroklorik asit salgısı durur ve bu hücreler zamanla atrofik hale gelerek işlev göremez hale gelir. İkinci teori ise, otoimmün hastalığın *H. pylori* enfeksiyonundan bağımsız olarak geliştiği ve proton-pompası proteinlerine yanıt olduğu görüşüdür. Her iki teoriye göre, otoimmün gastrit genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin

sonucunda oluşan, duyarlanmış T lenfositleri ve parietal hücelere ve intrinsik faktöre karşı yönlendirilen otoantikorların dahil olduğu immunolojik disregölasyon sonucu oluşur (23).

2.4.4 Gastrit Histopatolojisi

Gastrit tanısı histopatolojik olarak en az bir mide biyopsi yerinde en az 2. derece nötrofiller veya mononükleer hücelerin varlığı ya da en az iki yerde 1.derece nötrofiller veya mononükleer hücelerin varlığı ile konur. Biyopsiler , büyük ve küçük kurvatur, incisura angularis ve korpustan en az 5 adet alınmalıdır. Örnekler ayrı tüplerde ve lezyonlar için gruplandırılır. Amaç, H.pylori'yi tanılamak için fırsatı maksimize etmek ve böylece tanıyı kaçırmamaktır (24).

H.pylori enfeksiyonu ile gastrit birlikteliğı genellikle antral bölgededir. Enflamasyon ise çoğunlukla mononükleer enflamatuvar hücelere ve plazma hücelerinden oluşur ve mukozanın üst kısımlarında bulunur. Kronik enflamasyon genellikle nötrofil enflamasyonu ile ilişkilidir ve etkiler H.pylori'nin sitotoksitesine bağılı gelişebilir. En sitotoksik suş atrofik gastrit gelişimine neden olur. Atrofik gastritte yıkılan mukozal bezler, intestinal dokuların bezlerine dönüşerek glandüler ve epiteyal hücelere yer değıştirir.

Otoimmun gastritte ise, oksintik bezlerin hiperplazisi erken bir özellik olup, bu bezler yıkıma uğrayabilir ve hastalık ilerledikçe parietal hücelerde yalancı hipertrofi görülür. İlerlemiş hastalıkta ise oksintik bezlerin belirgin atrofisi ve lamina propria'nın yaygın lenfoblastik infiltrasyonu mevcut olup, son evre hastalıkta intestinal metaplazi bulunur (25).

2.4.5 Gastrit Tedavi ve Yönetimi

Gastrik asit salınımı, Histamin – 2 Reseptörlerinin (H2r) histamin ile, Kolesistokin – 2 Reseptörlerinin (CCK2r) Gastrin ile, Muskarinik asetilkolin reseptörlerinin M3(M3r) ‘nin Asetilkolin ile uyarılması sonucu gerçekleşir.(26) H2r reseptörü cAMP/protein kinaz A/proton pompası yolu ile (27) lümene gastrik asit salınımını hızlandırır. Bu yüzden H2-reseptör antagonistleri (H2RA) ya da proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrit ve gastrit ülser tedavisinde altın standarttır. Gastrit ve gastik ülser tedavisinde H2Ra’lerinden ranitidin, simetidin ve famotidin (Gastrik Asit salınımını inhibe eder) ve PPI’lar (Omeprazole ve Pantaprazol) kullanılabilir (28).

Bu ilaçlar klinik başarılı terapötik etkiler gösterse de, uzun dönem de sindirim bozuklukları, döküntüler ve ürtiker gibi yan etkiler bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımlarında mukozal defansif faktörlerin baskılanmasına bağlı olarak çeşitli patolojilere yatkınlık oluşabilir (27). Bu nedenle, toksisite ve yan etkisi olmayan fitoterapotik ajanlar, doğal bitkiler ve otlar geliştirilerek gastrit ve mide ülserlerini tedavi için yeni ilaçların geliştirilmesinde umut vericidir. Son zamanlarda, farelerde gastrit ve mide lezyonuna karşı Lycium chinense Miller (Solanaceae) bitki özlerinin koruyucu etkileri ve sıçanlarda etanol ve hidroklorik asit ile indüklenen gastrite karşı inhibe edici etkileri (29) bildirilmiştir.

Tedavi yaklaşımları etiyolojik nedenlere göre farklılık gösterir. H.pylori gastriti için antibiyotikler ve vitamin takviyelerine, Otoimmün Enteropati’de İmmunomodülatuar tedavi, Eozinofilik gastritte beslenme düzenlemeleri yaklaşımlarını içerir. H.pylori ile ilişkili gastritte, 14 ile 21 gün süren Klaritromisin / Proton Pompası İnhibitörü/ Amoksisilin üçlü tedavisi, birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Klaritromisin, metronidazol kullanılarak yapılan üçlü tedavi ile kıyaslandığında nüks oranları daha az olduğundan tercih edilir. Klaritromisin direnci olan olgularda, metronidazol tercih edilebilir (30).

İki eradikasyon tedavisi başarızlığı ile karşılanırsa, H.pylori kùltürü ve antibiyotik direnci testleri göz önünde bulundurulmalıdır. Otoimmun gastrit, yetersiz demir ve B12 vitaminini yerine koyma tedavisi gereklidir. (Parenteral 1000 mikrogram veya Oral 1000 ila 2000 mikrogram). Kanseri riski ve gastrik nöroendokrin tümörler (NET) için endoskopik izleme gereklidir. Gastritte diğer tedavi yöntemleri alkol, sigara, anti-enflamatuar ilaçlar, baharatlı yiyeceklerin kesilmesi yanı sıra stres yönetimi, otoimmun enteropatide immünomodülatuar tedavi ve eozinofilik gastritte beslenme düzenlemelerini içerir (30,31).

2.4.6 Gastrit Komplikasyonları (13)

1. Peptik Ülser
2. Kronik Atrofik Gastrit (Uzun süreli H.Pylori Enfeksiyonundan kaynaklanan gastrik bezlerin kaybı)
3. Gastrik metaplazi / Displazi – Gastrik Kanseri (Adenokarsinom)
4. Demir Eksikliği Anemisi (Kronik Gastrit ve Mide Otoimmunitésinin erken evreleri)
5. Vitamin B12 Eksikliği (Otoimmun Gastrit)
6. Gastrik Hemoraji
7. Aklorhidri(Otoimmun Gastrit, Kronik Gastrit)
8. Gastrik Perforasyon
9. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma
10. Nöroendokrin tümörler (NET)
11. Vitamin C, vitamin D, folik asit, çinko, magnezyum ve kalsiyum eksikliği (Atrofik Otoimmün Gastrit)

2.5 Oksidatif Stres ve Enflamatuvar Sitokinler

Mitokondride gerçekleşen aerobik reaksiyonlar hayat için vazgeçilmezdir. Ancak bu reaksiyonlar sonucunda hücre membranı ve hücre çekirdeğine oldukça zararlı olan Reaktif Oksijen Radikallerinin (ROS) ortaya çıkar. Bunlar radikaller hücre tarafından anti-oksidan mekanizmalar ile nötralize edilir. Bu yüzden hücrede anti-oksidan kapasitenin azalması hücre membranı ve hücre çekirdeğinde geri dönüşsüz hasarlara neden olabilir (32). ROS genellikle, gastrik mukoza epitel hücreleri ve nötrofiller tarafından H.pylori ya da stressör faktörlere karşı üretilir. Bu saldırgan faktörleri ortadan kaldırmak için NADPH Oksidaz aracılı reaksiyon ile ROS oluşur. Artış gösteren Reaktif Oksijen Radikalleri ile konakta ciddi hasarlara yol açabilir (33). Kronik enflamasyon, gastrik mukozaya hasar vererek, önce gastrit ve uzun dönemde DNA hasarına neden olabilir. Güncel Oksidatif Stres Düzeylerini araştıran çalışmaların, bu alanda gastrit ve gastrik kanser ile ilişkili patolojilerin gelişmesini önleyebileceği düşünülmektedir (34–36).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, proenflamatuvar bazı sitokinlerin (IL-1 beta) gastrik asit sekresyonuna etki ederek, gastrik mukozada enflamatuvar yanıtın başlatılması ve çoğaltılmasında, mukozanın saldırgan faktörlere karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olduğu bildirilmiştir (37). Benzer şekilde IL-6'da stressör faktörlere karşı akut enflamatuvar yanıtın başlamasında görev alarak, doğal ve adaptif immün yanıtların düzenlenmesinde rol alır ve enflamasyonun gelişimine katkıda bulunarak, gastrite neden olur (38,39).

Tümör nekrozis faktör (TNF-alfa) immün enflamatuvar yanıtı düzenleyen multifonksiyonel proenflamatuvar bir sitokindir (40). TNF-alfa başlıca makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler ve T hücreleri tarafından üretilir. İmmün hücrelerinin birkimi ve enflamasyon parametrelerini etkileyerek enflamatuvar yanıtı katkıda bulunur. Akut enflamasyondaki rolü nedeni ile gastrit patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (41). TGF-Beta 1 T helper-1 aracılı immün yanıtını üzerinde baskılayıcı etkiye sahip olup, düzeyleri gastritli dokularda yüksek olarak saptanmıştır. T-hücrelerinde supresif etkisi bulunmaktadır (42,43).

H. pylori enfeksiyonunun diğer organlar üzerindeki etkisi, IL-6 ve Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi enflamasyon markerlarının artmış seviyeleri ile ilişkili olabilir. Bu sitokinler aynı zamanda İnsülin direnci ve Tip-2 diyabetin gelişiminde de rol oynamaktadır (44). İnsülin reseptörü substratındaki serin kalıntılarının fosforilasyonunu indükleyerek, insülin reseptörleri ile etkileşimlerini engelleyebilir, bu da sistemik olarak insülin duyarlılığının bozulmasına ve glukoz homeostazının bozulmasına yol açabilir ve bu durumda kandaki HgA1c değerleri (uzun dönem glisemik kontrol göstergesi) ile gösterilebilir (45).

2.6 Gastrik Mukozada Antioksidan Mekanizmalar

Gastrit oldukça sık karşılaşılan bir gastrointestinal bozukluk olup, çeşitli tedavilere rağmen nüks oranları oldukça yüksektir (46). Patoloji ve hastalığın seyrine göre, gastrit genellikle akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut gastrit, genellikle uyarıcı gıdalar, ilaçlar, kimyasal korozyif maddeler, bakteriyel enfeksiyonlar ve stres reaksiyonu gibi etkenler tarafından tetiklenerek, akut irritasyonel gastrit, korozyif gastrit, akut enfeksiyöz gastrit ve akut hemorajik gastrit olarak sınıflandırılır. Kronik gastrit ise çok daha kompleks etiyoloji ve mekanizmalara sahiptir ve genellikle multifaktöriyeldir (1).

Enflamasyona yanıt sonucu ortaya çıkan Serbest Oksijen Radikalleri tarafından hasar gören gastrik mukoza, lipid peroksidasyonu ve kovalent bağlanma yolu ile mukozaya daha da zarar verir (47). Yükselen Serbest Oksijen Radikalleri hücreler tarafından algılanarak, vücutta anti-oksidan bariyerler devreye girer. GSH ve SOD mekanizmaları süperoksit ve peroksitleri ortadan kaldırarak ROS'un toksik etkilerinden vücudu korur. Benzer şekilde CAT açığa çıkan peroksit ve diğer serbest radikalleri vücut için zararsız formda olan diğer maddelere ve suya dönüştürerek, total oksidatif stress seviyelerini düşürür (48).

2.7 Gastrik Hasarda Mukoza İyileşme Mekanizması

Gastrit ve gastrik ülser oldukça sık karşılaşılan bir sağlık problemi olup, mevcut tedavi alternatifleri farklı mekanizmalar ile iyileşme sağlar (49). Sigara, NSAID ve Alkol kullanan insanlarda insidansı yüksek olarak saptanmış olup, rekürrens oranları %60'lara varmaktadır (50). Ekonomik anlamda da ülkelere beraberinde büyük bir yük getirmektedir (51).

Doğu Tıbbı'nda yapılan çalışmalarda farklı bitkisel tedavilerin gastrit ve gastrik ülserleri etkili şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir. Hayvan ve insan çalışmalarında bitkisel tedavilerin etkinliğinin yan etki profili az olup, altın standart Omeprazol ve Cimetidine tedavisine yakın ve hatta bunların daha üzerinde olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (52,53). Bitkisel tedaviler çeşitli mekanizmalar ile gastrit ve gastrik ülseri tedavi ederler. Mukozal hücre çoğalması, Anti – Oksidasyon, Gastrik Asit Salınımının ve H^+ / K^+ ATPaz pompasının inhibisyonu bunlardan bazılarıdır. Bunlara ek olarak bazı bitkisel tedavilerin anti-mikrobiyal etkileri de mevcut olup, kullanımlarının insanlarda etkili bir şekilde düşük yan etki profilleri ile tıbbi tedavilere alternatif olabileceği düşünülmektedir (54–57).

Tablo 2: Gastrit Tedavisi Etki Mekanizmaları (58)

H^+ / K^+ ATPaz pompasının inhibisyonu
Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu
bFGF, EGF ve EGFR Aktivasyon ve Proliferasyonu
VEGF Aktivasyonu ile Mikrovasküler Rejenerasyon
Enflamasyonun Baskılanması
Mukus İçeriğinin Artması
Bakteriyel Kolonizasyonun Azalması
Prostaglandin E2 Sentezinin Arttırılması
Anti-Oksidan Mekanizmaların Arttırılması

2.8 Ratlarda Deneysel Gastrit Modelleri

2.8.1 NSAİİ İlişkili Gastrit Modeli

Gastrit dünya geneli kronik bir sağlık problemi olup, tedavi edilmediğinde ciddi komplikasyonlar ile ilişkilidir. (Ülser oluşumu, Kanama, Stenoz ve Perforasyon) Gastrik mukozal defansif faktörlerin (Prostaglandinler, Mukus Salgısı, Mukozal Kan Akımı, Bikarbonat, Nitrik Oksit ve Sülfidril Bağlar, ATP sensitif Potasyum Kanalları) çeşitli stressör faktörlere bağlı baskılanması ile birlikte gastrit ve gastrit ülser oluşumu gözlenmektedir (59). Farklı yöntemler olmasına rağmen, hayvan modellerinde en sık kullanılan yöntemin Indometazin ile oluşturulan gastrit – gastrik ülser modeli olduğu bildirilmiştir (60). Modelin oluşturulması için, Su kısıtlaması olmaksızın 24 saatlik açlığı takiben, indometazin 100 mg/kg şeklinde oral gavaj yardımı ile verildikten sonra, yaklaşık 4 saat sonra modelin oluştuğu bildirilmiştir (60).

NSAİD ile ilişkili modelde, COX-1 enziminin sistemik irreversible olarak inhibisyonu ile birlikte normal fizyolojik süreçlerin devamı için gerekli olan Prostaglandin (PG) sentezi inhibe edilir. Mukozal kan akımı, Mukus Salgılanması ve Bikarbonat sekresyonu gibi biyolojik prosesler Prostaglandinin etki mekanizması ile gerçekleşir(61).

2.8.2 Stres İlişkili Gastrit Modelleri

Gastritin oluşmasında en önemli mekanizma travma, yanık, sepsis gibi çeşitli nedenler ile oluşan strestir. Strese bağlı gastrik mukoza hasarı için birçok faktör suçlanmaktadır. Hipotansiyon, hipoksi ve sepsis ile mukozal iskemi oluşur ve mukozal iskemi ile birlikte serbest oksijen radikallerinin salınımı artar. Serbest oksijen radikalleri de lipid peroksidasyonuna neden olarak, hücre membranlarındaki lipidlerin nekrozuna neden olurlar. Serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasında en önemli hücre grubu PMNL ‘dir (62). Yanığa bağlı oluşan travma sonrasında gastrik kan akımının kısa süre içerisinde azalarak, arteriolar vazokonstriksiyon ve venüllerde lökosit birikimi ile birlikte benzer şekilde iskemi oluştuğu gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, endotelinin gastrik vasküler tonusu etkilediği ve bu yolla mukozal hasarı arttırdığı ve endotelin reseptör antagonistlerinin mukozal lezyonları önlediği saptanmıştır (62).

2.8.3 Alkol İlişkili Gastrit Modelleri

Deneyisel çalışmalarda gastrik mukozal hasarın direkt olarak alkolün konsantrasyonu ve maruz kalma süresine bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir. Patogeneizde ise mikrovasküler yapıda hasarlanma, mukozal kan akımının azalması, vasküler permeabilitede artış, serbest oksijen radikalleri ve total oksidatif stress düzeyinin artması rol oynamaktadır. Etanol uygulamasından sonra, NADPH Oksidaz aktivitesinin arttığı ve bunun da Süper Oksit Radikalleri aracılığı ile Hidroksil oluşumuna katkı sağladığı bildirilmiştir (63,64). Yapılan hayvan modellerinde ise uygun aklimitizasyonu takiben işlem öncesi su kısıtlaması olmaksızın 24 saat aç bırakılan sıçanlara %80 Etanol (C_2H_5OH) 5 mg/kg şeklinde oral gavaj yardımı ile verildikten sonra, yaklaşık 4 saat sonra modelin oluştuğu bildirilmiştir (5).

2.8.4 Konjestif Gastropati Modelleri

Portal hipertansiyon modeli geliştirilen sıçanlarda, yüzeysel gastrik mukozanın oksijenizasyonunun azalması sonucu submukozal ödem ve mikrovaskülopati geliştiği ve mukozanın Alkol, NSAII ve diğer saldırgan ajanlara karşı daha hassas hale geldiği bildirilmiştir (65).

2.9 Gastrit Tedavi Alternatifleri

2.9.1 Gastrit Medikal Tedavi Alternatifleri (Proton Pompa

İnhibitörleri vb)

Literatürde güncel yaklaşım önerileri ve konsensuslarda gastrit ve gastrik ülser tedavisinin medikal tedavi ile yönetilebileceği belirtilmektedir. Medikal tedavi benign gastrit ve gastrik ülserleri tedavi etmesine rağmen, 10-yıllık takiplerde yüksek nüks oranları ile ilişkilidir (66).

Tedavi etkinliği için mevcut ya da geçirilmiş H.pylori enfeksiyonu varlığını saptamak önemlidir. H.pylori pozitif saptanan hastalarda normal tedaviye ek, eradikasyon tedavisi de tedaviye eklenmelidir. H.pylori pozitif hastalarda gastrik mukoza irreversible olarak hasarlanmış olabilir ve eradikasyona rağmen gastrik atrofiye ilerleme gerçekleşebilir (67). Tedavi edilmeyen, ısrarcı H.pylori enfeksiyonlarının atrofik gastrik zemininde gastrik kansere ilerlemesi muhtemeldir (68).

Tedavi alternatiflerinin temel olarak 3 ana hedefi bulunmaktadır. H.pylori yönelik tedavi alternatifleri, asit seviyesini düşürmek, kimyasal nötralizasyon ya da mukozal koruyucu bariyeri destekleyen tedaviler şeklinde tanımlanabilir. Bunlara ek olarak tüm hastalara hayat tarzı değişiklikleri önerilir. (Sigara, kahve ve alkolden uzak durmak, NSAID kullanıyorsa kesmek ve egzersiz bunlardan bazılarıdır (9).)

Antasitler, en eski tedavi yöntemlerinden biri olup, HCl ile reaksiyona girerek, gastrik asit seviyelerini düşürür ve gastrik pH'yı yükseltir. Antasitler tamponlama, emilim, tad ve yan etkilerine göre farklı sınıflara ayrılabilir. Magnezyum bazlı antasitler genellikle en sık tercih edilen ve etkili tedavi alternatifi olmasına rağmen içeriğindeki bileşikler nedeni ile ishale neden olabilir. Yemeklerden 1 saat sonra alındığında etkinliklerini en iyi şekilde gösterirler. (Midede bir süre kalarak, tamponlama etkinliklerini uzun süre gösterebilirler.) Günlük önerilen doz 200 – 1000 mmol/gün ekinde olup genellikle 1 ay kullanımda gastrit ve gastrik ülseri etkili bir şekilde tedavi ederler (9).

H2-Reseptör antagonistleri, yapısal olarak histamine benzerler. Ancak kimyasal yapısındaki farklılıkları nedeni ile etkinliği ve yan etki profili değişir. Karaciğerde metabolize edilir ve böbrekler tarafından atılır. Famotidin en potent seçenek, simetidin ise en zayıf olanıdır. Devamlı intravenöz infüzyon şeklinde H2 reseptör antagonistlerinin kullanımı, aralıklı uygulamaya kıyasla daha düzenli asit inhibisyonu sağladığı bildirilmiştir. Literatürde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, 4 hafta tedavi sonrası gastrit ve gastrik ülser iyileşme oranlarının %70 ile %80 arasında ve 8 hafta tedavi sonrası ise %80 ile %90 arasında olduğu bildirilmektedir (9).

Proton-Pompa İnhibitörleri, asit salınımını engelleyen en etkili tedavi ajanlarıdır. Bu ajanlar tüm asit salgılanma mekanizmalarını ve tüm salgı stimulanlarını engellerler. H2 Reseptör Antagonistlerine kıyasla daha kapsamlı ve uzun süreli bir asit salgı inhibisyonu sağlarlar. Her iki ilaç da geceleri daha etkilidir, ancak Proton Pompa İnhibitörlerinin etkilerinin gündüz saatlerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. 4 haftalık günde tek doz tedavi ile %85, 8 hafta da ise %96 oranında iyileşme oranına sahiptir ve standart H2 reseptör antagonistlerine göre daha hızlı iyileşme sağlarlar. (% 2 - %4 Haftalık Avantaj) Proton Pompa İnhibitörlerinin aktif olabilmesi için gastrik lümende asidik bir ortam şarttır, bu nedenle antasitler ve H2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanıldığında aktivasyonu engellenebilir ve zararlı etkilere neden olabilirler. Bu yüzden bu tedaviler birlikte kullanılmamalıdır (9).

Helicobacter pylori; gastrit, gastrik ülser ve duodenal peptik ülserlerin %95'inden fazlasının nedeni olduğu saptanmadan önce, primer tedavi asidin mide içinde azaltılması, sukralfat gibi ilaçlarla koruyucu bariyerin artırılması veya artırılmaması şeklindeydi. Artmış asit salgısı ile ilişkili olduğu keşfedildikten sonra, peptik ülser hastalığının patolojik asit salgılanmasının bir sonucu olarak değil, enfeksiyöz bir hastalık olarak görülmeye başlandı. Tedavi felsefesi ise enfeksiyöz ajanın eradikasyonuna odaklanmıştır. Günümüzde tedavi yaklaşımı, *H. pylori*'ye karşı antibiyotiklerin antasid ilaçlarla kombine edildiği iki aşamalı yaklaşımdır. Antasidlerin temel amacı, patolojik asit düzeylerini azaltarak kısa süreli iyileşmeyi teşvik etmek ve semptomları iyileştirmektir. *H. pylori* eradikasyonu başlangıçta iyileşmeye yardımcı olurken, asıl etkinliği nüksün ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir (8,9,12).

Eradikasyon tedavisi ile ülser iyileştirici ilaçların yalnız kullanımı veya tedavi olmaksızın karşılaştırmalar yapılan çalışmalar bulunmaktadır. H. pylori'nin eradikasyonu sonrası nüks oranlarının %2'ye kadar düştüğü, başlangıçta iyileşmenin ise %90'ın üzerinde olduğunu göstermiştir. Yalnız gastrit ve ülser iyileştirici tedavide ise nüks oranlarının %25'e kadar çıkabildiğini bildiren yayınlar mevcuttur. Literatürde yer alan bir derlemede, H.pylori pozitif hastaların sonuçlarını analiz etmiş ve tedaviye eklenen anti-biyotiklerin dramatik etkisi olduğunu göstermiştir. Hem H.pylori tedavisi hemde gastrit ve ülser iyileştirici tedavi ile kombine edildiğinde en iyi sonuçlara ulaşıldığı bildirilmiştir (8,9,12).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği, Avrupa Helicobacter pylori Çalışma Grubu ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) önerilerine göre, H.pylori'nin eradikasyonu için üçlü tedaviyi önermektedir. Bu tedaviye ek asit baskılayıcı bir ajan, genellikle bir Proton Pompa inhibitörü ve kullanılan iki antibiyotik (genellikle amoksisilin ve klaritromisin veya metronidazol) dahildir ve 2 haftalık bir süre için verilir. Yan etkiler genellikle hafif olup, tedavinin kesilmesiyle düzelir. %10 tedaviye dirençli hastalara ise, bizmut tedavisinin ilavesi ile dörtlü tedavi önerilmektedir (8,9,12).

2.9.2 Gastrit Tedavisinde Bitkiselilerin (Fitokimyasalların) Koruyucu Etki ve Mekanizmaları

Gastrit ve gastrik ülser tedavisinde bitkisel ilaçların faydalı etkileri, başta NSAID'ler, Etanol, Soğuk-Stres, Pilor Ligasyonu ve Eroziyon ajanları tarafından indüklenen ülser gibi çeşitli hayvan modellerinde gösterilmiş olup, her bir modelde tedavi mekanizması ve etkinliği bitkisel ilaçların kullanımına bağlı olarak farklılık gösterir (2).

Hayvan ve insan modellerinde çeşitli etki mekanizmaları mevcuttur. Artan oksidatif stresin gastrit ve gastrik ülser oluşumu ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (69). Bazı bitkisel tedavilerin mide ülserine fayda sağlamasının nedeni büyük olasılıkla anti-oksidan özelliklere sahip olmasıdır. Indometazin ile oluşturulan modellerde, malondialdehit (MDA) seviyeleri artarken süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) seviyeleri azalmıştır (70). Bu etkiler anti-oksidan özelliğe sahip bitkisel tedaviler ile ortadan kaldırılabilir. *Phyllanthus emblica* meyve özütü, mide MDA seviyelerini dramatik olarak düşürmüştür ve redükte glutatyon ve CAT içeriğini yükseltmiştir (71). Benzer şekilde, Astaksantin ülser alanını azaltmanın yanı sıra MDA seviyelerini düşürmüştür ve mukozal SOD, CAT ve glutatyon peroksidaz (GSH-P) aktiviteleri önemli ölçüde artmıştır (72).

Gastrit ve gastrik ülser iyileşmesi için mukozal proliferasyon gereklidir. Bazı bitkisel tedaviler, hücre proliferasyonunu uyararak etki gösterir. *Centella Asiatica* ekstratlarının hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi uyardığı ve Fibroblast Büyüme Faktörü ekspresyonunu arttırdığını göstermiştir (73). *Tabebuia Avellanedae* ekstresi ise hücre proliferasyonunu artırıp ve Epidermal Büyüme Faktörü ve Reseptör Ekspresyonunun yukarı regülasyonunu sağladığı bildirilmiştir (74–76).

Bazı bitkisel tedavi alternatifleri ise gastrik asit üretiminin azalması ile etkinlik gösterir. Örneğin, *Ocimum sanctum* özütü, toplam mide asidinde %50'den fazla azalmaya neden olmuştur (77). Benzer şekilde, 400 mg/kg dozunda oral olarak verilen *Solanum nigrum* meyve özütü, omeprazol (10 mg/kg) ile karşılaştırılabilir şekilde mide asit konsantrasyonunu düşürmüştür (78). Hayvan modellerinde gösterildiği gibi ve H^+ / K^+ ATPaz pompasının inhibisyonu veya prostaglandin E2 üretiminin uyarılması sonucu gastrik asit üretiminin azaldığı bildirilmektedir (78–81).

NSAID ile tetiklenen hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda *Myristica malabrica* ekstratlarının makroskopik olarak gastrik mukozal hasarı azalttığı ve EGF, VEGF salınımını sağladığı ve endostatin üretimini azalttığı (2), benzer şekilde Piper betel ekstratları ile yapılan hayvan modellerinde tedavinin MDA seviyelerini normalize etmekle kalmayıp, aynı zamanda SOD ve CAT seviyelerini misoprostola benzer bir etkinlikle önemli ölçüde arttırarak, anti-oksidan ve mukus içeriğini arttırarak mukozal iyileşmeyi sağladığı bildirilmektedir (82). Mehrabani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bitkisel tedavilerin etkinliğinin mevcut medikal tedaviler kadar etkili olduğu bildirilmiştir (83).

Acetic acid ile oluşturulan gastrit ve gastrik ülser modellerinde Dharmani ve arkadaşları benzer şekilde *Ocimum sanctum* Linn ekstratlarının 100 mg/kg dozdan 10 günlük tedavi sonucu Mukus içeriğinin yoğunlaşması, mukus yoğunluğunun artması ve gastrik asit salınımını azalttığı tedavi etkinliğinin, omeprazole'e benzer olduğunu göstermiş olup, düşük rekürrens ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (84).

Curcumin ekstratlarının Nitrik Oksidaz Sentaz inaktivasyonu, Gastrik asit salınımının inhibisyonu ve enflamasyonun azalması ile oksidatif stress'in azalmasına katkıda bulunarak, gastrit ve gastrik ülser tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (85).

2.9.2.1 Momordica Charantia ve Gastrit Üzerine Etkileri

Momordica Charantia (Kudret Narı) ekstratları, immun sistemi uyarıcı, anti-enflamatuvar, anti-fungal, anti-oksidan, kardiyoprotektif, hipoglisemik ve serbest oksijen radikal çöçüsü özellikleri ile araştırmacıların dikkatini çekmiştir (4,86). Deneysel çalışmalarda *Momordica Charantia*'dan elde edilen ekstratlarda pektin polisakkaritlerinin jel yapısı oluşturabildiği ve güçlü bir anti-gastrit, anti-ülserojenik ajan olduğu bildirilmiştir (3,4).

Anti-oksidatif etkileri belirgin olmak üzere çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olan *Momordica Charantia*, hücrelerde hidroksil radikallerini ve süperoksit anyonlarını etkili bir şekilde temizlediği bildirilmiştir (87). Daha önce yapılan çalışmalarda, isopreteronol indükleyici myocardial hücrelerdeki apoptozda (TNF- α ve IL-6 gibi) inflamatuvar sitokinleri inhibe ettiğini bildirdi. Bu etki, hücre içi serbest oksijen radikalleri seviyesinde azalma, endojen antioksidan enzimlerin restorasyonu ve pro-apoptotik proteinlerin oluşumun azaltılması ve mukus içeriğini arttırarak mukozal

iyileşmeyi sağlaması yolu ile gerçekleşir. Diyabetik Nefropati ilerlemesini sıçanlarda oksidatif stresi baskılayarak ve Hem Oksijenaz-1 / Nükleer Faktör Benzeri 2 yollarını düzeltilmesi ile iyileştirici etkileri olduğu bildirilmiştir (4,88).

Momordica Charantia ekstratlarının, etanol ile oluşturulan deneysel hayvan gastrit modellerinde anti-enflamatuar, anti-oksidatif ve anti-apoptotik mekanizmalar aracılığıyla mide mukozasında önemli ölçüde koruma sağladığı ve bunun PGE2'nin salınımının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. M.Charantia ile tedavi edilen farelerde, etanolün neden olduğu TNF- α seviyesi ve MPO aktivitesinin azalmasıyla belirgin bir şekilde midedeki enflamasyonun hafifletildiği görüldü. Gastrik mukozal iltihabın düzelmesi, etanolle indüklenen ülserli mide dokularına kıyasla, histolojik olarak açıkça görülen inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödemde azalma ile daha da doğrulandı. Mukozal hasarın azaltılması, ülser alanının, ödem ve lökosit infiltrasyonunun azaltılması veya ortadan kaldırılması ile daha da desteklendi. Etanolle indüklenen gastrit modellerinde Momordica Charantia'nın gastroprotektif etkisi anti-ülser aktivitesi, anti-sekretuar, mukoza güçlendirici, anti-oksidatif ve anti-enflamatuar özelliklere ve apoptozun downregülasyonuna bağlı olabilir. Ancak klinik olarak gastroprotektif etkinin değerlendirilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Momordica Charantia'nın biyoyararlanımının arttırılması için zeytinyağı bazlı ekstratları önerilmektedir (89).



Şekil - 8: Kudret Narı Meyve ve Kapsül Formu

2.9.2.2 Bitkisel Kapsül Bileşimi - (G-Two ® PolyPhyto Polimer Sağlık E.M.T, İstanbul Türkiye - Zeytin Yaprığı Ekstresi 250 mg, Kudret Narı Ekstresi 200 mg , Garcinia Cambogia (Garsiniya) Ekstresi 150 mg, Tarçın 100 mg, L-Karnitin 50 mg, Krom 100 µg) ve Gastrit Üzerine Etkisi

Çeşitli bitkisel tedavi bileşiklerinin farklı mekanizmalar ile gastrit tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Zeytin Yaprığı ekstresi, Akdeniz Ülkeleri’nde sıklıkla tüketilmekte olup, yüksek anti-oksidan ve anti-enflamatuvar etkileri biyoaktif fenol bileşiklerini içermesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (90). Serbest radikal temizleyici ve metal-şelatör olarak işlev görebilme yeteneği sayesinde güçlü anti-oksidan aktivite gösterir. Ayrıca, oksidatif strese karşı endojen savunma sistemlerini uyarak, çeşitli proenflamatuvar strese karşı endojen savunma sistemlerini aktifleştirir ve interlökinlerin azalmasına ilişkin hücresel sinyal yollarını uyarak, anti-oksidan mekanizmalara katkı sağlar (91,92). İnsanlarda (70 kg) kullanılan doz günlük 2 Kapsül olarak belirtilmiş olup, mevcut dozaj bunu ifade etmektedir.

Garcinia Combogia Güney Asyada’da yetişen endemik bir bitki olup, yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda genellikle kilo kaybı ile ilişkili etkileri bilinmesine karşın, anti-enflamatuvar, anti-diyabetik ve anti-oksidant mekanizmalara sahip olduğu bildirilmiştir (93).

Tarçın ekstratlarının dünyada birçok sektörde kullanım alanları mevcuttur. Kemoprotektif, anti-spazmodik, hipotermik, anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-septik, lipolitik, anestetik, sitotoksik ve anti-platelet özellikleri mevcuttur. Çalışmalarda immün sistemi aktiflediği, kardiyovasküler hastalık ve kanser oluşum risklerini azalttığı bildirilmiştir. Tıbbi olarak, kolik ağrıların tedavisinde, iştahsızlıkta, romatizmal hastalıklarda kullanılmış olup, yapılan çalışmalarda anti-oksidan ve anti-ülserojenik etkileri ile gastrit ve gastrik ülser tedavisinde etkili olduğu görülmüştür (94,95).

L-karnitin endojen olarak insan vücudunda da sentezlenebilir. Benzer şekilde oksidatif stresin azaltılması, anti-oksidan etkiler ile ilişkilidir. Krom da anti-oksidan özelliklere sahip olup, serbest oksijen radikallerinin salınımının inoksidasyonu ile ilişkilidir (96).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onamı

Gastrit Model Hayvan Deneysel Çalışma Protokolü için 24.01.2022 tarihinde Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2022/06 sayılı etik kurul çalışma izni alındı (Ek-1).

3.2. Deney Hayvanları ve Çalışma Düzeni

Çalışma öncesi, ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen yaklaşık olarak aynı yaşta, Sprague Dawley (SD) cinsi 25 adet erkek sıçan deneyler öncesi 2 haftalık süre boyunca ortama adaptasyonları sağlandı.(Aklimizasyon) Sıçanların 12 saat ışık 12 saat karanlıkta kalacak şekilde kafeslerde, 22-25 C oda sıcaklığında tutularak pellet diyeti ve su kısıtlaması olmadan beslenmeleri sağlandı. Deneylere başlanmadan önce hayvanların ağırlıkları ölçülerek, rastlantısal olarak kontrol ve çalışma gruplarına dağıtıldı.Tüm gruplar deneye başlamadan 24 saat önce aç bırakıldı. Su ulaşımına kısıtlama getirilmedi. Deney hayvanlarının bakımına ilişkin yürürlükteki uygulamalara özen gösterildi.



Şekil 9:Deney Hayvanları Çalışma Grupları

Tablo-3: Deney Çalışma Grupları

Grup Adı	
Grup I	Sham Grubu
Grup II	%80 Etanol (C ₂ H ₅ OH)
Grup III	%80 Etanol (C ₂ H ₅ OH) + M.Charantia (30 mg/kg)
Grup IV	%80 Etanol (C ₂ H ₅ OH) + PPI (Altın standart – Proton Pompa İnhibitörü - Omeprazol 20 mg/kg)
Grup V	%80 Etanol (C ₂ H ₅ OH) + Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (G-Two ® - PolyPhyto Polimer Sağlık E.M.T, İstanbul Türkiye - Zeytin Yapağı Ekstresi 250 mg, Kudret Narı Ekstresi 200 mg, Garcinia Cambogia (Garsiniya) Ekstresi 150 mg, Tarçın 100 mg, L-Karnitin 50 mg, Krom 100 µg) * Belirtilen doz 1 kapsül doz miktarıdır. (70 kg bir bireyde günlük doz 2 Kapsül'dür.)

***Gerekli hesaplamalar yapıldığında ortalama ağırlıkları 350-400 mg arasında değişen hayvanlar için kullanılan doz miktarları belirtilmiştir.(Kudret Narı Ekstresi için 5,7 mg/kg, Zeytin Yapağı Ekstresi için 7,14 mg/kg, Garcinia Cambogia (Garsiniya) Ekstresi 4,28 mg/kg, Tarçın 2,85 mg/kg, Karnitin 1,42 mg/kg, Krom 2,85 µg/kg)**

Tablo-4: Deney Gruplarının Hazırlanma Protokolü - Çalışma Planı

Grup I 5 sıçan	Grup II 5 sıçan	Grup III 5 sıçan	Grup IV 5 sıçan	Grup V 5 sıçan
14 Günlük Adaptasyon Süreci (Akklimizasyon)				
Su ulaşımına kısıtlama getirilmeden 24 saatlik açlık süresi				
Sham Grubu (Aynı strese maruz kalması için Oral Gavaj ile / Sadece su verilen ve stress maruziyeti)	%80'lik Etanol Grubu (C ₂ H ₅ OH) (5ml/kg)	%80'lik Etanol (C ₂ H ₅ OH) (5mg/kg) +M.Charantia Grubu (30 mg/kg)	%80 Etanol (C ₂ H ₅ OH) + PPI (Proton Pompa İnhibitörü) (Omeprazol) 20 mg/kg) Grubu (Referans İlaç)	%80 Etanol (C ₂ H ₅ OH) + Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol Grubu (G-Two-PolyPhyto Polimer İstanbul,Türkiye ®(2 Kapsül Bileşiği)*
Tüm gavaj uygulamalarından sonra yaklaşık 6 saat beklendi ve Model oluşturulduktan sonra, oral rejim açılarak, 14 günlük tedavi sonunda 90 mg/kg ketamin (Ketalar ®, Pfizer Pharma GMBH,Germany) ve 10 mg/kg ksilazin HCl (Alfazyne®, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland) kullanılarak ötenazi gerçekleştirildi. *Dönüştürülen ve kullanılan dozaj miktarı ilgili bölümde belirtilmiştir.				

3.3. Gastrit Modelinin Oluşturulması

2 haftalık uygun akklimizasyon sonrası su kısıtlaması olmaksızın 24 saatlik açlığı takiben, %80'lik Etanol (C_2H_5OH) 5ml/kg intragastrik yoldan oral gavaj yardımı ile sıçanlara verilerek literatüre uygun olarak yaklaşık 4 saat sonra gastrit-gastrit ülser modeli oluşturuldu (5). Sham grubu sıçanlara benzer strese maruz kalmaları amacı ile aynı hacimde distile su gavaj ile verildi. Grup-3'te tedavide kullanılan biyoyaralanımı yüksek olduğu bilinen *Momordica Charantia*'nın zeytinyağı bazlı ekstratları tercih edilmiştir (89). Tedavi süresi daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak 14 gün olarak belirlenmiş olup, gruplara uygulanan her tedavi benzer şekilde oral gavaj yardımı ile verilmiştir (6).



Şekil 10: Gastrit Modelinin Oluşturulması - %80'lik Etanol (C_2H_5OH) 5ml/kg intragastrik yoldan oral gavaj yardımı ile sıçanlara verilmesi

3.4 Anestezi Uygulaması ve Sakrifikasyon:

Anestezi, 90 mg/kg ketamin (Ketalar ®, Pfizer Pharma GMBH, Germany) ve 10 mg/kg ksilazin HCI (Alfazyne®, %2, Alfasan International, 3440 AB, Woerden, Holland) kullanılarak sağlandı.

3.5 Kan ve Doku Örneklerinin Alınması

Sıçanlar model oluşturulup 14 gün boyunca gruplara göre farklı yöntemler ile tedavi edildikten sonra kanları alındıktan sonra, sakrifiye edilerek sternum ve anüs arasından yapılan orta hat insizyonu ile gastrik bölgeye ulaşarak total gastrektomi yapıldı. Dokudan alınan kesitler histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirme için ayrılarak, kan, serum ve mide dokusu örnekleri ile birlikte laboratuvar koşullarında -80 derecede saklandı.



Şekil 11: Deneyler tamamlandıktan sonra, ketamin xylazine anestezisi ile sakrifiye edilen sıçanların, biyokimyasal ve histopatolojik değerlendirme için doku ve kan örneklerinin alınması (Intrakardiyak Kan Alınması – Total Gastrektomi)

3.6. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Deney sonunda intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri ve dokular kuru ependorfa alınıp, seramik bilyeler ile homojenize edildikten sonra +4°C’de 15000rpm’de 15 dakika merkezkaç edilip süpernatant kısmı ayrıldı. Ayrılan bu süpernatanttan önce Bradford yöntemiyle protein tayini yapıldıktan sonra, geri kalan kısım serumlarla birlikte çalışılınca kadar -80°C’de saklandı.



Şekil 12: Biyokimyasal Analizler için kullanılan Cihaz

3.6.1 Kan Parametreleri - Oksidatif Stress ve Enflamatuvar Sitokin ve Markerlar

Gruplar arasında kanda WBC (2.1 - 19.5 10^9 uL), LYM (2 - 14.1 10^9 uL), MONO (0 - 0,098 10^9 uL), GRA(0.1 - 5.4 10^9 uL), RBC (5.3 - 10 10^{12} uL), HGB (14-18 g/dL), HCT (35-52 %), MCV (50-62 fl), MCH (16-23 pg), MCHC (31 - 40 g/dL), RDW c %, PLT (500-1370 10^9 uL), PCT %, MPV (fl), PDWc %,HBA1c % , TAS (AU), TOS (AU) , IL1 β , TNF α (pg/mL), OSI (AU), IL-6, TGF- β değerleri kaydedildi. Benzer şekilde sıçanlardan alınan Mide Dokusunda da biyokimyasal analizler yapılarak sonuçlar kaydedildi.

3.6.1.1. Rutin Biyokimyasal Analizler

Hemogram (Tam Kan Sayımı) değerleri İstanbul Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarında bulunan ticari kitler ile ölçölmüş olup, Hayvan Biyokimya Laboratuvarındaki Santrifüj Cihazları ile elde edilen sonuçlar kaydedilmiştir.

3.6.1.2. Doku Homojenizasyonu

Dokular 1/9, 1x fosfat tamponlu salin (1x PBS, 0,1 mol/L, pH 7,4) solüsyonu ile seramik bilyelerle homojenizatörde homojenize edildi ve süpernatantlar, +4°C'de 10 dakika boyunca 10.000 x g'de santrifüj edilerek ayrılmıştır. Ayrılan süpernatantlarda ki protein tayini Bradford yöntemiyle 595 nm'de ölçölmüştür. Bradford protein testi, bir numunedeki total protein içeriğini belirlemek için kullanılmaktadır. Test, protein molekülleri asidik koşullarda Coomassie boyasına bağlandığında rengin kahverengiden maviye değiştiği prensibi ile çalışmaktadır (97).

Doku örneklerinde verilen biyokimyasal parametrelere ait değerlerin hepsi için, dokularda ölçölen total protein miktarlarına göre normalizasyonu yapılmıştır.

3.6.1.3. Oksidatif Stres Düzeyi

Dokular ve serumların total antioksidan seviyesi Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği kolorimetrik yöntemle göre ölçülmüştür (98). Yöntemin temel prensibi, antioksidanların varlığında koyu mavi-yeşil renkli 2,2-azinobis (3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit) (ABTS) radikalinin, renksiz ABTS formuna indirgenmesine dayanmaktadır. Bu yöntem için 100 µL reaktif (R)1 ile 10 µL örnek karıştırılır ve ilk absorbans (A1) okuması 660 nm’de bir plaka okuyucuyla (Flaş Çok Modlu Okuyucu) alınmıştır. Ardından 10 µL R2 koyuldu ve 10 dakikalık inkübasyonun ardından aynı dalga boyunda ikinci absorbans (A2) okuması alınmıştır. Standart olarak mM askorbik asit kullanılmıştır. Serum için sonuçlar mmol Askorbik Asit Ekvivalent / L, doku için ise mmol Askorbik Asit Ekvivalent / L mg protein olarak ifade edilmiştir.

Örnekleri total oksidan seviyesi, numunelerdeki oksidanların ferröz iyon şelatör kompleksini ferrik iyonlara okside edip bu ferrik iyonların asidik ortamda ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks oluşturma esasına dayanan Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemle göre fotometrik olarak ölçülmüştür (99).

İlk olarak 225 µL R1 koyuldu ve 35 µL örnek ile karıştırıldı. Ardından A1 ölçümü 560 nm’de bir plaka okuyucuyla (Varioskan Flaş Çok Modlu Okuyucu) alınmıştır. Ardından R2’den 11 µL eklendi ve 10 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından A2 ölçümü alınmıştır. Standart olarak H₂O₂ kullanılmıştır. Serum için sonuçlar µmol H₂O₂ Ekvivalent / L, doku için ise µmol H₂O₂ Ekvivalent / L mg protein olarak ifade edilmiştir.

Örneklerin oksidatif stres indeksleri total oksidan seviyenin, total antioksidan seviyeye oranı şeklinde matematiksel denklemler ile hesaplanmıştır (100). Serum için oksidatif stres indeksi Arbitrary Unit (AU), doku için ise AU mg protein olarak ifade edilmiştir.

3.6.1.4. Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA)

Serum ve dokudaki interlökin (IL)-1beta (Elabscience E-EL-R0012), IL-6 (Elabscience E-EL-R0015), tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa (Elabscience E-EL-R0019), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta 1 (Elabscience E-EL-R0084) ve serumda HbA1c (Mybiosource MBS2509196) düzeyleri enzime bağlı immünosorbent assay (ELISA) kiti ile üreticinin talimatlarına göre uygulanmıştır. Mikroplaka kuyulara 40 µL serum ve doku örneklerinden ve 10 µL parametreye özgü antikor eklendi. Ardından her kuyuya 50 µL streptavidin-HRP eklenmiştir. Bu karışım 37°C etüvde 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır.

İnkübasyondan sonra, kuyular 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Boş kuyulara 50 µL substrat A ve 50 µL substrat B eklenip karanlık bir ortamda 37°C etüvde 10 dakika tekrar inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından her kuyuya 50 µL stop solüsyonu eklenmiştir. Örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometri (Varioskan Flaş Çok Modlu Okuyucu) ile ölçülmüştür. Örneklerde ölçülen IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, TGF-beta 1, HbA1c düzeyleri önceden belirlenmiş standart eğriler ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

3.7 Histopatolojik İnceleme:

Sakrifiye edilen ratlardan rezeke edilen mide dokusu büyük kurvatur boyunca açılarak, makroskobik değerlendirme için disseke edildi. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında ışık mikroskobik inceleme yapılmak üzere takibe alındı. Alınan doku örnekleri fosfat tamponu (PBS) içinde hazırlanmış %10 tamponlu nötral formaldehitte 1 gün tespit edildi. Mide örnekleri %0,9'luk İzotonik Sodyum Klorür (Polifleks, Polifarma) solüsyonuyla yıkandıktan sonra makroskopik gastrik hasar ve mevcut ise ülserasyon alanları belirlemek için incelemeler yapıldı.

Hematoksilin ve Eozin Boyama Yöntemi ile hazırlanan kesitsel dokular ışık mikroskopu altında incelenerek, gastrik dokudaki ödem, kronik enflamasyon lenfoid folikül varlığı, gastrit yaygınlığı ve Erozyon miktarı, iskemik nekroz, enflamasyon aktivitesi ve kanama yönünden gruplar incelenerek, gruplar arasında karşılaştırıldı ve sonuçlar kaydedildi. Giemsa Boyama tekniği kullanılarak, histopatolojik olarak H.Pylori varlığı araştırıldı. PAS boyama tekniği ile ise de dokulardaki intestinal metaplazi varlığı değerlendirildi.

3.7.1. Hematoksilen ve Eozin (H-E) Metodu ile Dokuların Boyanması

Doku örnekleri fosfat tamponu (PBS) içinde hazırlanmış %10 tamponlu nötral formaldehit ile 1 gün tespit edildi. Tespit edilen doku örnekleri ışık mikroskop doku takip yöntemine göre dereceli alkollerden geçirildikten sonra dehidrate edilerek, ksilolde şeffaflandırdıktan sonra parafine bloklara gömüldü. Doku takibi esnasında optimizasyonu sağlayabilmek için sabit vakumlu bir doku takip cihazı kullanıldı (Leica, model TP 1020). Parafin bloklar rotary mikrotom ile 3- 4 µm kalınlığında kesitler krom alüminyum jelatin ile kaplı rodajlı lamlara alındı. Hematoksilen- Eozin boyama rodajlı lamlara alınan 3- 4 µm kalınlığındaki paraffin kesitler ile 1 gece etüvde deparafinize edildikten sonra aşağıdaki sırayla boyama işlemleri gerçekleştirildi.

- ☐ 3 kez 15 dakika boyunca ksilolde bekletildi.
- ☐ Sırasıyla %96, %96 ve %80' lik alkollerde 10 dakika bekletildi, rehidrate edildi.
- ☐ Suda 10 dakika boyunca yıkandı.
- ☐ Kullanılmadan önce Hematoksilende 15 dakika bekletildi.
- ☐ Suda 10 dakika boyunca yıkandı.
- ☐ 2 kere Asit Alkole batırıldı ve çıkartıldı.
- ☐ Suda 10 dakika boyunca yıkandı.
- ☐ 2 kere Amonyaklı Suyu batırıldı ve çıkartıldı.
- ☐ 60 sn Eozinde bekletildi.
- ☐ Sırasıyla %80, %96, %96'lık alkollerden geçirildi.
- ☐ Kurutulup, 45 dakika ksilolde bekletildikten sonra Kanada balsamı ile lamalar kapatıldı.

Kapatılan örnekler Nikon (Eclipse 920248, U.S.A.) ışık mikroskopunda değerlendirildi ve görüntüler bilgisayar ortamına aktarıldı.

3.7.2 Peryodik asit–Schiff (PAS) Alcian Blue Metodu ile Dokuların Boyanması

Literatüre uygun olarak yapılan boyama prosedürleri sonrası boyama adımları belirtildiği şekilde gerçekleştirildi (101).

- ☐ Distile su ile yıkandı.
- ☐ Alcian blue solüsyonu damlatılarak ve 10 dakika beklendi.
- ☐ Distile su ile yıkandı.
- ☐ Periodik asit damlatılarak ve 10 dakika bekletildi.
- ☐ Distile su ile yıkandı.
- ☐ Schiff solüsyonu damlatılarak 20 dakika bekletildi.
- ☐ Distile su ile yıkandı.
- ☐ Çeşme suyunda 5 dakika beklendi.
- ☐ Potasyum metabisülfid solüsyonunda 2 dakika bekletildi.
- ☐ Yıkamadan lamın üzerine fiksatif solüsyonundan damlatıldı ve 2 dakika inkübe edildi.

- ☐ Distile su ile yıkandı.
- ☐ 3 dakika beklendi.
- ☐ Akan çeşme suyunda 5 dakika yıkandı.
- ☐ Yükselen alkol derecelerine hızlıca daldırıp çıkarıldı. (Sırası ile %80 %90 ve %99)
- ☐ Xylende 5 dakika bekletildi.
- ☐ Balsam ile kapama yapıldı.

3.7.3 Giemsa Boyama Metodu ile Dokuların Boyanması

Literatüre uygun olarak yapılan boyama prosedürleri sonrası boyama adımları belirtildiği şekilde gerçekleştirilerek H.pylori varlığı araştırıldı (102).

- ☐ Deparafinizasyon aşamaları yapıldı.
 - ☐ 65 °C etüvde 30 dakika bekletildi.
 - ☐ Sıcak Xylende 2 x 15 dakika bekletildi.
 - ☐ Azalan alkol derecelerinden geçirildi.
 - ☐ Asetona daldırılarak çıkarıldı.
- ☐ Ardından distile su ile yıkandı.
- ☐ May Grünwald'da 5 dakika bekletildi.
- ☐ Sonrasında Stok Giemsa Solüsyonu (1/9 oranında hazırlanmış olan Giemsa- 10 ml Giemsa Solüsyonu ve 90 ml Distile su ile stok solüsyon hazırlandı.) 20 dakika bekletildi.
- ☐ Distile suda tekrar yıkandı.
- ☐ Etüvde lamlar kurutuldu.
- ☐ Xylende 5 dakika bekletildi.
- ☐ Balsam yardımı ile kapama yapıldı.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analiz Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna gruplarda ele alınan örneklem sayılarının $n < 30$ olması sebebiyle bakılmamıştır. Sürekli değişkenler medyan [kartil 1 ve kartil 3] ($Q2[Q1:Q3]$) değerleriyle, kategorik değişkenler $n(\%)$ değerleriyle ifade edilmiştir. İki den fazla grup olan değişkenler arasında yapılan karşılaştırmalarda Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan değişkenler için yapılan karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi olarak Bonferroni Düzeltmesi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY:IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Tablolar ve İstatistiksel Sonuçlar

Tablo 5’Te gruplar arası Biyokimya Parametrelerinden Hemogram sonuçlarının istatistiksel analizi yer almaktadır. Tablo 5’ bakıldığında gruplar arasında MONO (0 - 0,098 10^9 uL), GRA (0.1 - 5.4 10^9 uL), MONO (0-5 %), HGB (14-18 g/dL) ve MCHC (31 - 40 g/dL) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Burada belirlenmiş olan farklılıkların hangi gruplardan meydana geldiğini tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı ve Tablo 6’da verildi. Gruplar arasında diğer değişkenler bakımından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

Tablo-5: Gruplar arasındaki Biyokimya Parametrelerinden Hemogram Sonuçlarının Analizleri

Değişkenler	Grup-1 (Sham) (n=5)	Grup-2 (Etanol) (n=5)	Grup-3(Momordica Charantia) (n=5)	Grup-4 (Proton Pompa Inhibitörü) (n=5)	Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (n=5)	p ^a değeri
Ağırlık	340[317,5:360]	325[317,5:352]	325[312,5:337,5]	325[312,5:337,5]	325[315:337,5]	0,757
WBC	6,53[4,67:7,95]	8,6[7,41:9,91]	6[5,22:9,53]	6,34[5,37:17,66]	7,97[5,27:9,57]	0,497
LYM (2 - 14.1 10^9 uL)	4,64[3,81:6,88]	5,40[4,49:6,82]	4,59[3,43:8,03]	4,96[3,56:8,86]	6,35[4,21:8,19]	0,905
MONO (0 - 0,098 10^9 uL)	0,07[0,05:0,71]	0,06[0,05:0,62]	0,17[0,13:0,54]	0,50[0,24:1,24]	0,16[0,14:0,28]	0,046
GRA (0.1 - 5.4 10^9 uL)	1,80[1,20:1,91]	1,92[1,77:2,05]	1,30[1,14:1,45]	1,57[1,15:7,45]	1[0,79:1,46]	0,024
LYM (55- 97 %)	76,4[72:78,1]	72[65,3:74,3]	76,6[65,9:84,5]	74,4[48,6:78,6]	83,4[74,5:86,2]	0,161
MONO (0- 5 %)	1,1[0,7:1,35]	7[5:7]	1,8[1,65:10,15]	7,4[3,1:9,7]	1,9[1,7:5,3]	0,014
GR (2-31 %)	23[19,7:26,5]	23[20,5:29,5]	21,7[13,9:24]	20,7[16,9:41,8]	14,9[11,15:21,05]	0,204
RBC (5.3 - 10 10^6 12 uL)	8,26[7,58:8,38]	8,2[7,68:8,59]	8,05[4,08:8,37]	7,82[7,67:7,90]	8,48[8,29:8,63]	0,110
HGB (14- 18 g/dL)	14,5[14,2:14,8]	14,4[14,2:14,6]	14,8[13,85:15,05]	13,4[12,8:13,85]	14,4[14,1:14,95]	0,026
HCT (35- 52 %)	40[37,8:41,25]	40[38,5:40,7]	41,07[38,26:42,27]	38,3[36,2:39,15]	39,4[39,05:42,1]	0,241
MCV (50- 62 fl)	49[48:54]	50[41,5:51,5]	49[48:50,5]	49[47:50]	47[46,5:49]	0,441
MCH (16- 23 pg)	17,8[17,6:18,35]	18,2[17,2:18,85]	17,8[17,35:18,1]	17,2[16,55:17,65]	17[16,9:17,4]	0,052
MCHC (31 - 40 g/dL)	36,7[35,05:36,75]	36,5[36,2:36,25]	36,2[35,5:36,25]	35[34,75:35,9]	36[35,5:36,35]	0,043
RDW c %	16,8[16:17,15]	16,9[16,55:17,2]	16,2[16,2:16,65]	17,1[17,05:17,5]	16,5[16,5:17,45]	0,049
PLT (500- 1370 10^9 uL)	917[879:1186]	934[891:991]	943[865:1025]	846[838,5:912]	867[628,5:956]	0,287
PCT %	0,67[0,55:0,88]	0,65[0,53:0,73]	0,64[0,58:0,69]	0,59[0,59:0,62]	0,60[0,45:0,66]	0,528

MPV (fl)	7,3[6,3:7,4]	7,1[6,95:7,55]	6,8[6,6:6,85]	7[6,65:7,1]	6,9[6,7:7,25]	0,257
PDWc %	34,8[33,45:35,8]	34,5[33,2:36,05]	33,8[33,05:34]	35[33,95:35,35]	34,8[34,15:36,3]	0,231

p<0,05 Anlamlılık düzeyi; Değişkenlerin tanımlanmasında Q₂[Q₁:Q₃] kullanılmıştır. a: Kruskal Wallis testi

Tablo – 6: Gruplar arasındaki Biyokimya Parametrelerinden Hemogram Sonuçlarının İkili Analizleri

Değişkenler	İkili Karşılaştırma p^b değeri
MONO (0 - 0,098 10*9 uL)	p¹⁻⁴=0,004
GRA (0.1 - 5.4 10*9 uL)	p²⁻⁵=0,002
MONO (0-5 %)	p¹⁻²=0,001
HGB (14-18 g/dL)	p³⁻⁴=0,005
MCHC (31 - 40 g/dL)	p²⁻⁴=0,003

p<0,005 (Bonferroni Düzeltmesi) Anlamlılık düzeyi; b: Mann-Whitney U testi

Tablo 6'ya göre Grup-1 Sham MONO (0-0,098 10*9 uL) ölçümü medyan değerinin Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü'ne göre daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,004). Grup-2 Etanol GRA (0.1- 5.4 10*9 uL) ölçümü medyan değerinin Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol'e göre daha yüksek olduğu görüldü (p=0,002). Grup-2 Etanol MONO (0-5 %) ölçümü medyan değeri Grup-1 Sham'a göre daha yüksektir (p=0,001). Grup-3 Momordica Charantia'nın HGB (14-18 g/dL) ölçümü medyan değerinin Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) göre daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,005). Grup-2 Etanol'ün MCHC (31- 40 g/dL) ölçümü medyan değerinin Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü'ne göre daha yüksek olduğu görüldü (p=0,003).

Tablo-7 incelendiğinde ise gruplar arasındaki Kan Değerlerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA) Analizleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,05$). Benzer şekilde Gruplar arasındaki Doku İncelemelerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA) Analizleri yapılarak istatistiksel değerlendirilmeleri arasında da anlamlı farklılık olduğu bulundu. ($p<0,05$) (Tablo-8)

Burada belirlenmiş olan farklılıkların hangi gruplardan meydana geldiğini tespit etmek için ikili karşılaştırmalar yapıldı ve sonuçları Tablo 9’da gösterildi.

Tablo – 7: Gruplar arasındaki Kan Değerlerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA) Analizleri

Değişkenler	Grup-1 (Sham) (n=5)	Grup-2 (Etanol) (n=5)	Grup-3 (Momordica Charantia) (n=5)	Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) (n=5)	Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (n=5)	p ^a değeri
TAS	0,33[0,32:0,37]	0,17[0,15:0,18]	0,27[0,24:0,28]	0,31[0,27:0,33]	0,22[0,20:0,25]	<0,001
HBA1C	9,85[9,14:11,02]	13,12[12,74:19,44]	10,76[8,95:11,91]	17,89[12,8:15,16]	11,87[10,73:12,98]	0,003
TOS	1,78[1,59:1,88]	2,82[2,52:2,99]	2,36[2,2:2,45]	2,02[1,99:2,16]	2,5[2,44:2,63]	<0,001
IL1β	96,06[91,21:102,36]	265,6[260,3:274,6]	195,4[179,9:205,5]	144,7[12,3:158,4]	217,2[213,7:239,7]	<0,001
OSI	5,12[4,64:5,59]	16,51[14,56:19,22]	8,83[8,46:9,31]	6,98[6,31:7,32]	11,06[9,69:12,96]	<0,001
IL-6	49,11[48,08:52,73]	163,9[123,6:175,4]	113,7[101,6:115,6]	79,57[74,04:85,24]	127,6[123,3:147,6]	<0,001
TNFα (pg/mL)	87,01[83,3:97,3]	214,2[183,5:227,4]	129,5[121,1:140,7]	109,1[101,8:119,9]	172,3[154,2:183,6]	<0,001
TGF-β	52,2[50,04:55,79]	106,5[101,5:118,02]	76,8[70,4:82,6]	69,03[56,12:73,89]	80,65[76,65:86,8]	0,001

Değişkenlerin tanımlanmasında $Q_2[Q_1:Q_3]$ kullanılmıştır. a: Kruskal Wallis testi

Tablo – 8: Gruplar arasındaki Doku İncelemelerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi (ELİSA) Analizleri

Değişkenler	Grup-1 (Sham) (n=5)	Grup-2 (Etanol) (n=5)	Grup-3 (Momordica Charantia) (n=5)	Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) (n=5)	Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (n=5)	p ^a değeri
TAS	0,42[0,39:0,43]	0,14[0,11:0,16]	0,25[0,23:0,29]	0,31[0,29:0,33]	0,19[0,17:0,23]	<0,001
TOS	0,31[0,28:0,34]	0,72[0,71:0,78]	0,49[0,46:0,52]	0,46[0,39:0,48]	0,60[0,55:0,64]	<0,001
IL1β	207,8[204,7:224,3]	370,9[356,9:382,3]	302,1[300,8:315,9]	279,01[269,7:287,05]	324,5[312,9:359,7]	<0,001
OSI	0,79[0,67:0,82]	5,88[4,57:6,43]	1,86[1,7:2,14]	1,42[1,23:1,63]	3,18[2,46:3,64]	<0,001
IL-6	102,7[50,12:107,5]	234,7[227,6:253,9]	175,1[166,7:183,1]	143,9[130,2:152,8]	198,6[190,8:207,8]	<0,001
TNFα (pg/mL)	191,4[170,3:205,8]	270,8[257,2:280,8]	224,9[215,4:243,3]	219,3[198,9:230,4]	247,1[225,1:262,6]	0,001
TGF-β	171,4[147,5:184,6]	275,6[256,1:297,1]	223,9[217,8:227,2]	203,4[199,7:210,2]	229,2[217,2:261,6]	<0,001

Değişkenlerin tanımlanmasında $Q_2[Q_1:Q_3]$ kullanılmıştır. a: Kruskal Wallis testi

Tablo - 9: Gruplar arasındaki Doku İncelemelerinde Biyokimya Parametreleri ve Enzime Bağlı İmmünoresorbent Testi (ELİSA) Analizleri Anlamlı Bulunan Parametrelerin Gruplar Arası İkili Analizleri

TAS	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-5}=0,002$ $p^{2-4}=0,002$
TOS	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-5}=0,002$ $p^{2-4}=0,003$
IL1 β	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-5}=0,001$ $p^{2-4}=0,002$
OSI	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-5}=0,001$ $p^{2-4}=0,002$
IL-6	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-5}=0,001$ $p^{2-4}=0,001$
TNF α (pg/mL)	$p^{1-2}<0,001$
TGF- β	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-5}=0,003$ $p^{2-4}=0,002$

$p<0,005$ (Bonferroni Düzeltmesi) Anlamlılık düzeyi; b: Mann-Whitney U testi

Tablo 9’da Grup-1 Sham ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü’nün TAS ölçümü medyan değeri Grup-2 Etanol’de daha yüksektir ($p<0,005$). Aynı zamanda Grup-1 Sham’da TAS ölçümü medyan değeri Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’e göre daha yüksek bulundu ($p<0,005$). Grup-2 Etanol ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’de TOS2, IL1 β 2 ve OSI2 ölçümü medyan değerleri Grup-1 Sham’a göre daha yüksektir ($p<0,005$). Aynı zamanda Grup-2 Etanol’de TOS2, IL1 β 2 ve OSI2 ölçümü medyan değerleri Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü’ne göre daha yüksektir ($p<0,005$). En yüksek IL-6 ölçümü medyan değeri Grup-2 Etanol’de görüldü ($p<0,005$). Grup-2 Etanol’de TNF α (pg/mL) ölçümü medyan değeri Grup-1 Sham’a göre daha yüksek bulundu. ($p<0,005$). Grup-2 Etanol ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’de TGF- β 2 ölçümü medyan değeri Grup-1 Sham göre daha yüksektir ($p<0,005$). Aynı zamanda Grup-2 Etanol TGF- β 2 ölçümü medyan değeri Grup-4 Proton Pompa İnhibitörüne göre daha yüksektir ($p<0,005$).

Tablo - 10: Gruplararasıdaki Doku İncelemelerinde Histopatolojik Sonuçların İstatistiksel Analizi

Değişkenler		Grup-1 (Sham) (n=5)	Grup-2 (Etanol) (n=5)	Grup-3 (Momordica Charantia) (n=5)	Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) (n=5)	Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (n=5)	p ^a değeri
Ödem							
	Var	0	4(80%)	1(20%)	0	4(80%)	0,005
	Yok	5(100%)	1(20%)	4(80%)	5(100%)	1(20%)	
Kronik Enflamasyon/ Lenfoid Follikül							
	Var	0	5(100)	1(20%)	0	4(80%)	<0,001
	Yok	5(100)	0	4(80%)	5(100%)	1(20%)	
Gastrit - Gastrik Ülser Şiddeti							
	Var	0	5(100%)	1(20%)	0	4(80%)	<0,001
	Yok	5(100%)	0	4(80%)	5(100%)	1(20%)	
Gastrit Yaygınlık							
	%1-10	0	2(40%)	1(20%)	1(20%)	2(40%)	0,009
	%11-20	0	3(60%)	0	0	2(40%)	
	Yok	5(100%)	0	4(80%)	4(80%)	1(20%)	
Erozyon/ İskemik Nekroz							
	Var	0	5(100)	1(20%)	0	3(%60)	0,002
	Yok	5(100%)	0	4(80%)	5(%100)	2(%40)	
Gastrit Aktivite							
	Var	0	5(%100)	1(%20)	0	3(%60)	0,002
	Yok	5(100%)	0	4(%80)	5(%100)	2(%40)	
Kanama							
	Var	0	5(%100)	1(%20)	1(%20)	3(%60)	0,009
	Yok	5(100%)	0	4(%80)	4(%80)	2(%40)	
İntestinal Metaplazi							
	Var	0	4(%80)	5(%100)	4(%80)	5(%100)	0,002
	Yok	5(100%)	1(%20)	0(%0)	1(%20)	0(%0)	
H.pylori							
	Var	4(%20)	1(%20)	1(%20)	0 (%0)	4(%80)	0,029
	Yok	1(%80)	4(%80)	4(%80)	5(%100)	1(%20)	

$p < 0,05$ Anlamlılık düzeyi; Değişkenlerin tanımlanmasında n(%) kullanılmıştır. b: Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo-10 incelendiğinde tedavilere histopatolojik yanıt bulguları değerlendirildiğinde, görülme sıklıkları bakımından yapılan tüm karşılaştırmalarda anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p < 0,05$). Grup-1 Sham ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü tamamında ödem görülmediği, Grup-2 Etanol %80’inde, Grup-3

Momordica Charantia %20'sinde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol gruplarının %80'inde ödem görüldüğü belirlenmiştir ($p=0,005$). Kronik Enflamasyon/Lenfoid Follikül görülme sıklığına bakıldığında, Grup-1 Sham ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü'nün tamamında görülmediği, Grup-2 Etanol'un tamamında (%100), Grup-3 M.Charantia'nın %20'sinde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol'ünün %80'inde görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,001$). Grup-1 Sham ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü (PPI) gruplarının tamamında Gastrit - Gastrik Ülser Şiddeti görülme sıklığının olmadığı, Grup-2 Etanol'un tamamında (%100) olduğu, Grup-3 Momordica Charantia'nın %20'sinde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol'un %80'inde görülme sıklığı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Gastrit Yaygınlığı %1-10 arasında görülme sıklığının Grup-3 Momordica Charantia ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü'nün %20'sinde, Grup-2 Etanol, Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol'ün %40'ında, olduğu belirlendi. %11-20 arasında görülme sıklığının ise Grup-2 Etanol'un %60'ında, Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol 'ün %40'ında, Grup-1 Sham, Grup-3 Momordica Charantia ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü gruplarının tamamında olmadığı belirlendi. Gastrit Yaygınlık durumunun yokluğu ise Grup-1 Sham'ın tamamında, Grup-3 Momordica Charantia ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü (PPI) 'ın %80'inde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol'un %20'sinde görüldü ($p=0,009$). Erozyon/ İskemik Nekroz varlığı Grup-2 Etanol'un tamamında, Grup-3 Momordica Charantia'nın %20'sinde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol'un %60'ında görüldü ($p=0,002$). Aktivite görülme sıklığı Grup-2 Etanol'un tamamında, Grup-3 Momordica Charantia'nın %20'sinde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol grubunun %60'ında belirlendi ($p=0,002$). Kanama varlığı Grup-2 Etanol'un tamamında, Grup-3 Momordica Charantia'nın %20'sinde, Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü'nün %20'sinde ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol'un %60'ında görüldü ($p=0,009$). Grup-1 Sham'ın tamamında intestinal metaplaziye rastlanmadığı, Grup-2 Etanol ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü grubunun %80'inde gözükmediği, Grup-3 M.Charantia ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol grubunun tamamında intestinal metaplazi gözükmediği saptanmıştır. ($p=0,002$) Grup-1 Sham grubu ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşigi Kontrol grubunun %80'inde H.Pylori gözükmediği, Grup-2 Etanol grubunun tamamında, Grup-3 Momordica Charantia grubunun ise sadece %20'sinde H.pylori varlığı saptanmıştır. Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü (PPI) grubunda ise H.Pylori saptanmamıştır. ($p=0,029$)

Tablo- 11: Grup-3 Momordica Charantia (Kudret Narı) ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Grupları arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi

Değişkenler		Grup-3 (Momordica Charantia) (n=5)	Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) (n=5)	p ^b değeri
Ödem				
	<i>Var</i>	1(20%)	0	0,500
	<i>Yok</i>	4(80%)	5(100%)	
Kronik Enflamasyon/ Lenfoid Folikül				
	<i>Var</i>	1(20%)	0	0,500
	<i>Yok</i>	4(80%)	5(100%)	
Gastrit - Gastrik Ülser Şiddeti				
	<i>Var</i>	1(20%)	0	0,500
	<i>Yok</i>	4(80%)	5(100%)	
Gastrit Yaygınlık				
	%1-10	1(20%)	1(20%)	0,778
	%11-20	0	0	
	<i>Yok</i>	4(80%)	4(80%)	
Erozyon/ İskemik Nekroz				
	<i>Var</i>	1(20)	0	0,500
	<i>Yok</i>	4(80)	5(100)	
Gastrit Aktivite				
	<i>Var</i>	1(%20)	0	0,500
	<i>Yok</i>	4(%80)	5(%100)	
Kanama				
	<i>Var</i>	1(%20)	1(%20)	0,778
	<i>Yok</i>	4(%80)	4(%80)	
İntestinal Metaplazi				
	<i>Var</i>	5(%100)	4(%20)	0,500
	<i>Yok</i>	0(%0)	1(%80)	
H.pylori				
	<i>Var</i>	1 (%20)	0 (%0)	0,500
	<i>Yok</i>	4(%80)	5(%100)	

$p < 0,05$ Anlamlılık düzeyi; Değişkenlerin tanımlanmasında n(%) kullanılmıştır. b: Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo-11’de Grup-3 Momordica Charantia (Kudret Narı) ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü (PPI) Grupları arasındaki doku incelemelerinin histopatolojik

sonuçlarının ikili istatistiksel analiz sonuçları karşılaştırıldığında gruplar arasında tedavi yöntemleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo- 12: Grup-4 Proton Pompası İnhibitörü Grubu ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (G-Two) Grupları arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi

Değişkenler		Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği (n=5)	Grup-4 (Proton Pompa İnhibitörü) (n=5)	p ^b değeri
Ödem				
	<i>Var</i>	4(80%)	0	0,048
	<i>Yok</i>	1(20%)	5(100%)	
Kronik Enflamasyon/ Lenfoid Follikül				
	<i>Var</i>	4(80%)	0	0,048
	<i>Yok</i>	1(20%)	5(100%)	
Gastrit - Gastrik Ülser Şiddeti				
	<i>Var</i>	4(80%)	0	0,048
	<i>Yok</i>	1(20%)	5(100%)	
Gastrit Yaygınlık				
	<i>%1-10</i>	2(40%)	1(20%)	0,524
	<i>%11-20</i>	2(40%)	0	
	<i>Yok</i>	1(20%)	4(80%)	
Erozyon/ İskemik Nekroz				
	<i>Var</i>	3(60)	0	0,167
	<i>Yok</i>	2(40)	5(100)	
Gastrit Aktivite				
	<i>Var</i>	3(%60)	0	0,167
	<i>Yok</i>	2(%40)	5(%100)	
Kanama				
	<i>Var</i>	3(%60)	1(%20)	0,286
	<i>Yok</i>	2(%40)	4(%80)	
İntestinal Metaplazi				
	<i>Var</i>	5(%100)	4(%80)	0,500
	<i>Yok</i>	0(%0)	1(%20)	
H.pylori				
	<i>Var</i>	4(%80)	0 (%0)	0,048
	<i>Yok</i>	1(%20)	5(%100)	

p<0,05 Anlamlılık düzeyi; Değişkenlerin tanımlanmasında n(%) kullanılmıştır. b: Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo-12 incelendiğinde Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol Grupları arasındaki doku incelemelerinin histopatolojik sonuçlarının ikili istatistiksel analiz sonuçları karşılaştırıldığında, Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’de Kronik Enflamasyon/Lenfoid Follikül Varlığı ve Gastrit – Gastrik Ülser %80 oranında olduğu ve Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü’nde ise gözükmediği ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu saptandı. (p=0,048) Yapılan analizlerde Gruplar arasında Gastrit Yaygınlığı, Erozyon / İskemi Nekroz Derecesi, Aktivite ve Kanama ve İntestinal Metaplazi Bulguları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü. Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol grupları arasında H.pylori varlığı yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. (p=0,048)

Tablo- 13: Grup-3 Momordica Charantia (Kudret Narı) ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol (G-Two) Grupları arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi

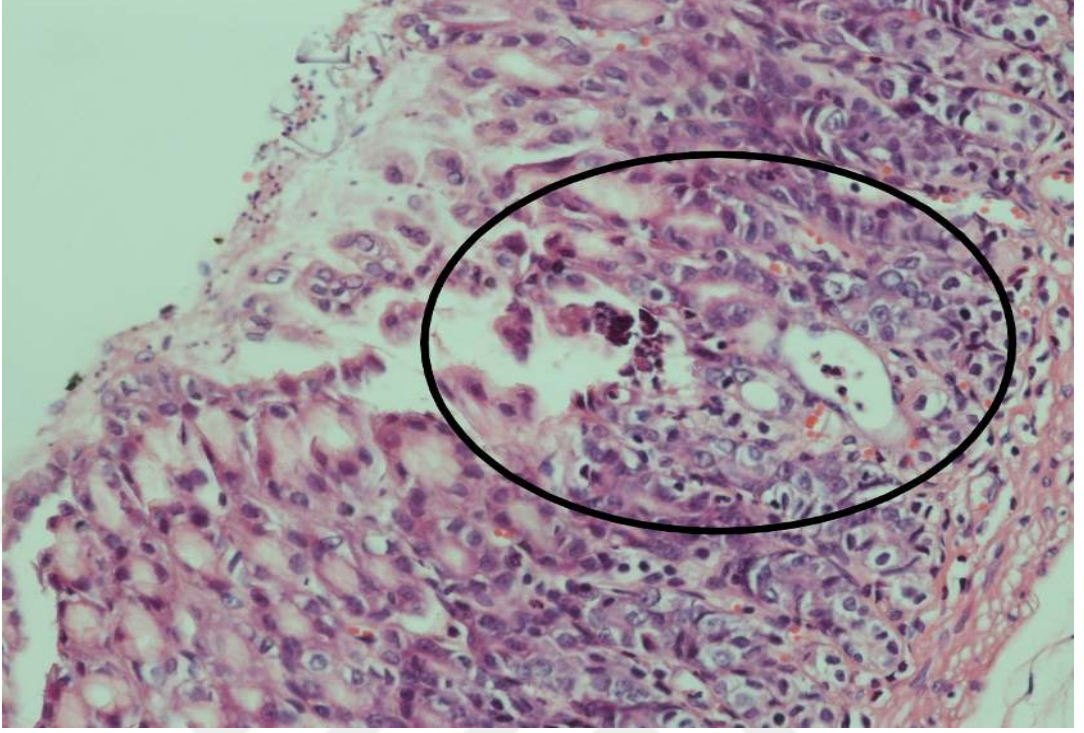
Değişkenler		Grup-3 (Momordica Charantia) (n=5)	Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği (n=5)	p ^b değeri
Ödem				
	<i>Var</i>	4(80%)	4(80%)	0,206
	<i>Yok</i>	1(20%)	1(20%)	
Kronik Enflamasyon/ Lenfoid Follikül				
	<i>Var</i>	4(80%)	4(80%)	0,206
	<i>Yok</i>	1(20%)	1(20%)	
Gastrit - Gastrik Ülser Şiddeti				
	<i>Var</i>	4(80%)	4(80%)	0,206
	<i>Yok</i>	1(20%)	1(20%)	

Gastrit Yaygınlık				
	%I-10	2(40%)	2(40%)	0,524
	%II-20	2(40%)	2(40%)	
	Yok	1(20%)	1(20%)	
Erozyon/ İskemik Nekroz				
	Var	3(60)	3(60)	0,460
	Yok	2(40)	2(40)	
Gastrit Aktivite				
	Var	3(%60)	3(%60)	0,460
	Yok	2(%40)	2(%40)	
Kanama				
	Var	3(%60)	3(%60)	0,460
	Yok	2(%40)	2(%40)	
İntestinal Metaplazi				
	Var	5(%100)	5(%100)	-
	Yok	0(%0)	0(%0)	
H.pylori				
	Var	1(%20)	4 (%20)	0,206
	Yok	4(%80)	1(%80)	

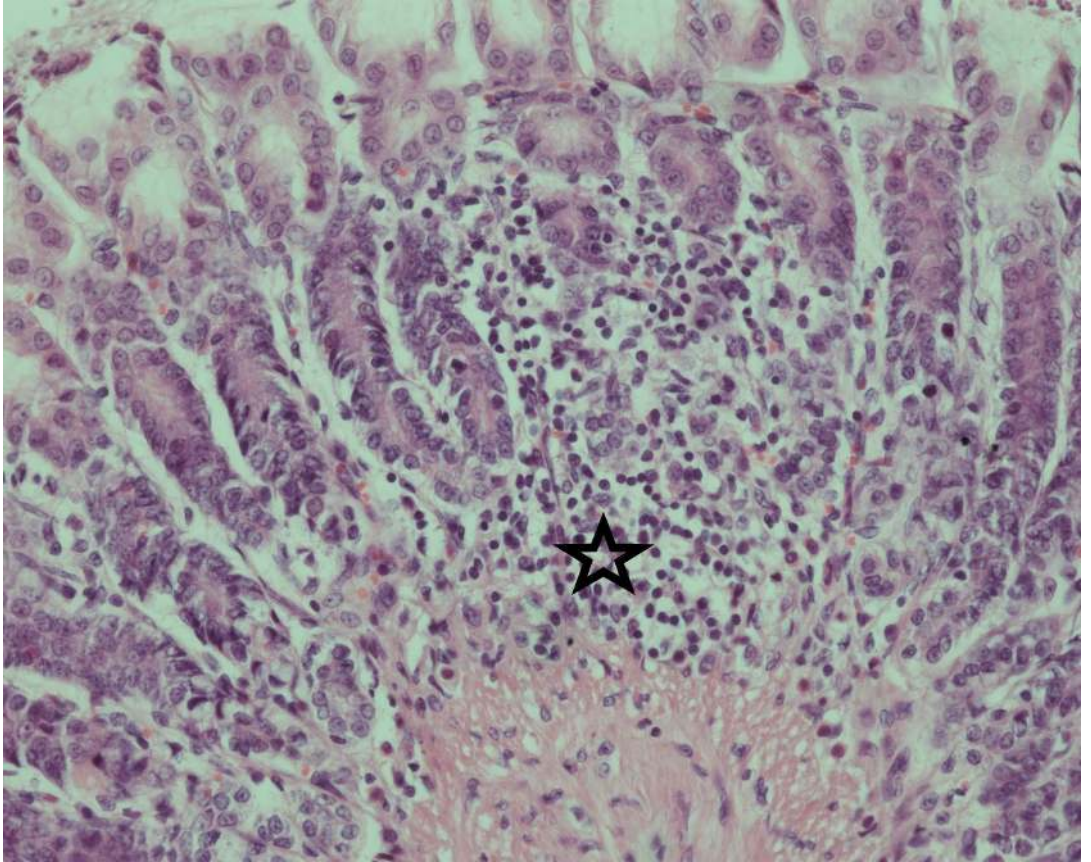
p<0,05 Anlamlılık düzeyi; Değişkenlerin tanımlanmasında n(%) kullanılmıştır. b: Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo-13'deki veriler değerlendirildiğinde Grup-3 Momordica Charantia ve Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol Grupları arasındaki Doku İncelemelerinin Histopatolojik Sonuçlarının İkili İstatistiksel Analizi Sonucunda Parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İntestinal Metaplazi varlığı her iki grupta da tam olarak görüldüğünden, istatistiksel hesaplama yapılamamıştır.

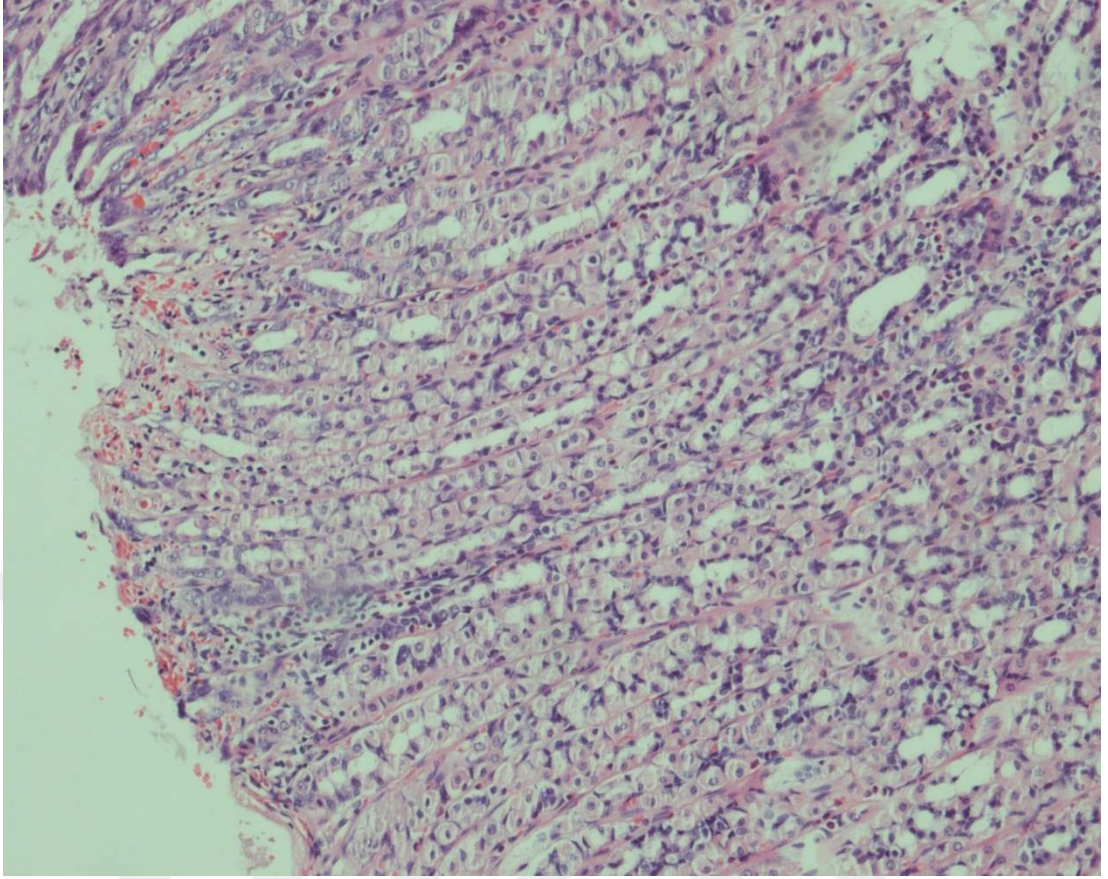
4.2 Histopatolojik Bulgular



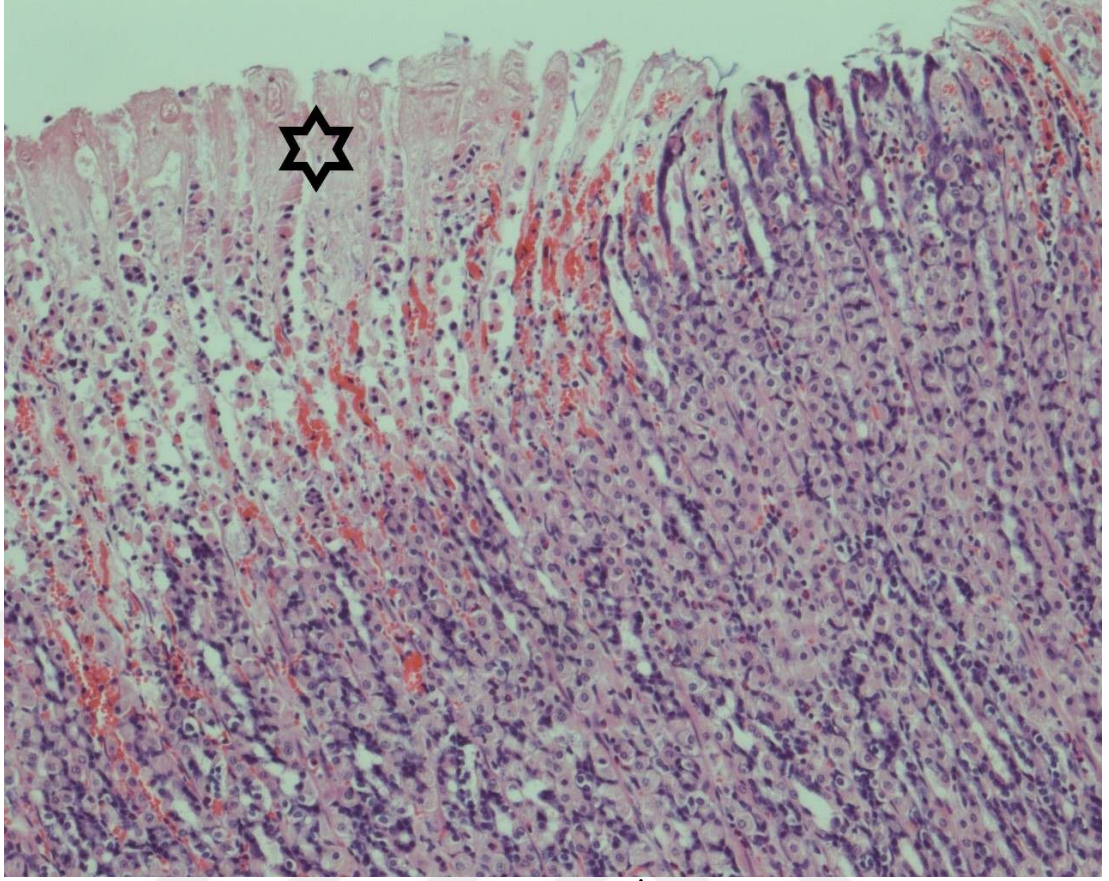
Şekil 13: Mide Mukozasında Hafif Aktif Enflamasyon (H&E Boyama, 100x)



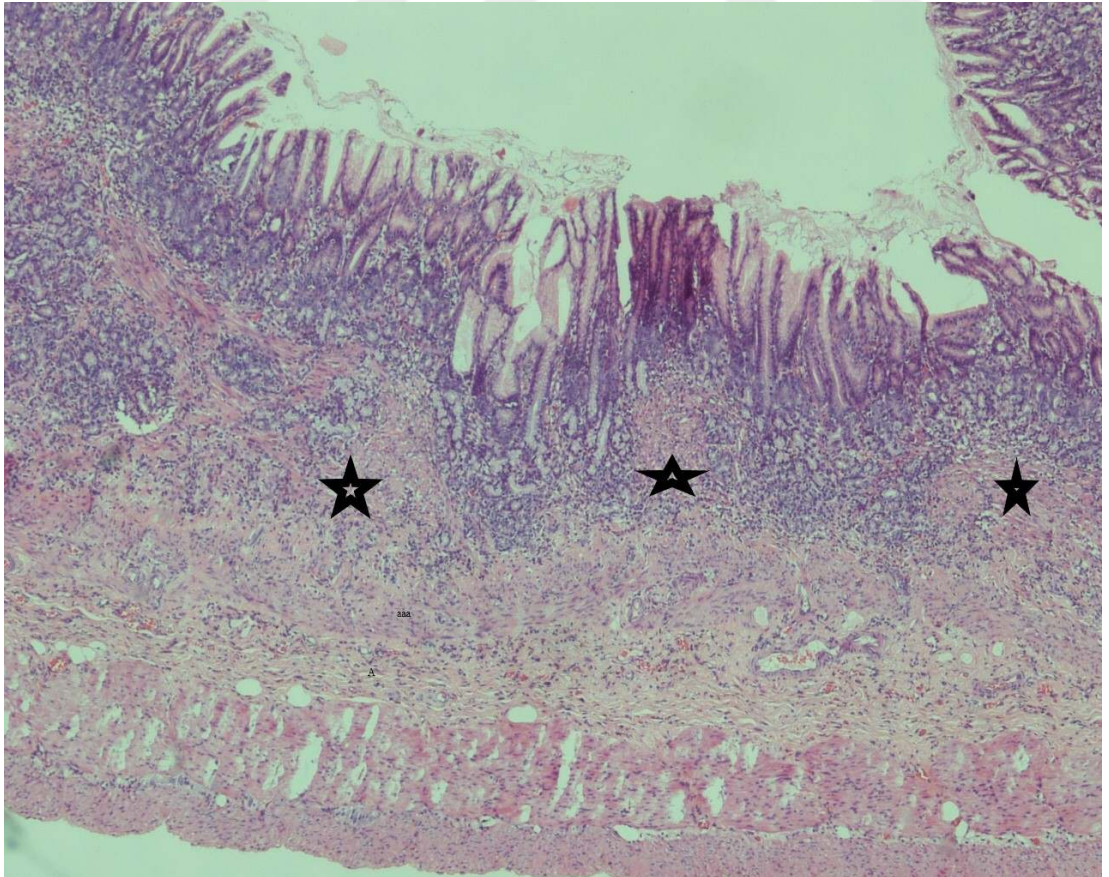
Şekil 14: : Mide Mukozasında Kronik Aktif Enflamasyon (H&E Boyama, 100x)



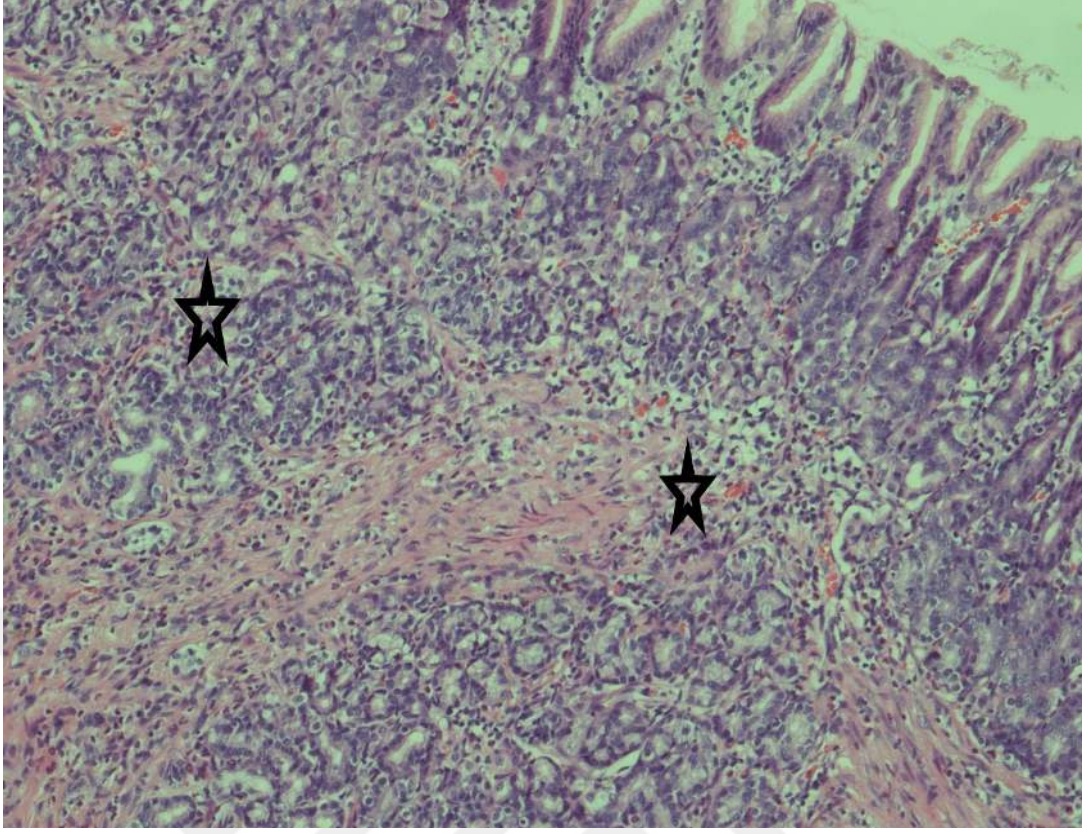
Şekil 15: Mide Mukozasında Kronik Aktif Enflamasyon ve Fokal Erozyon (H&E Boyama, 100x)



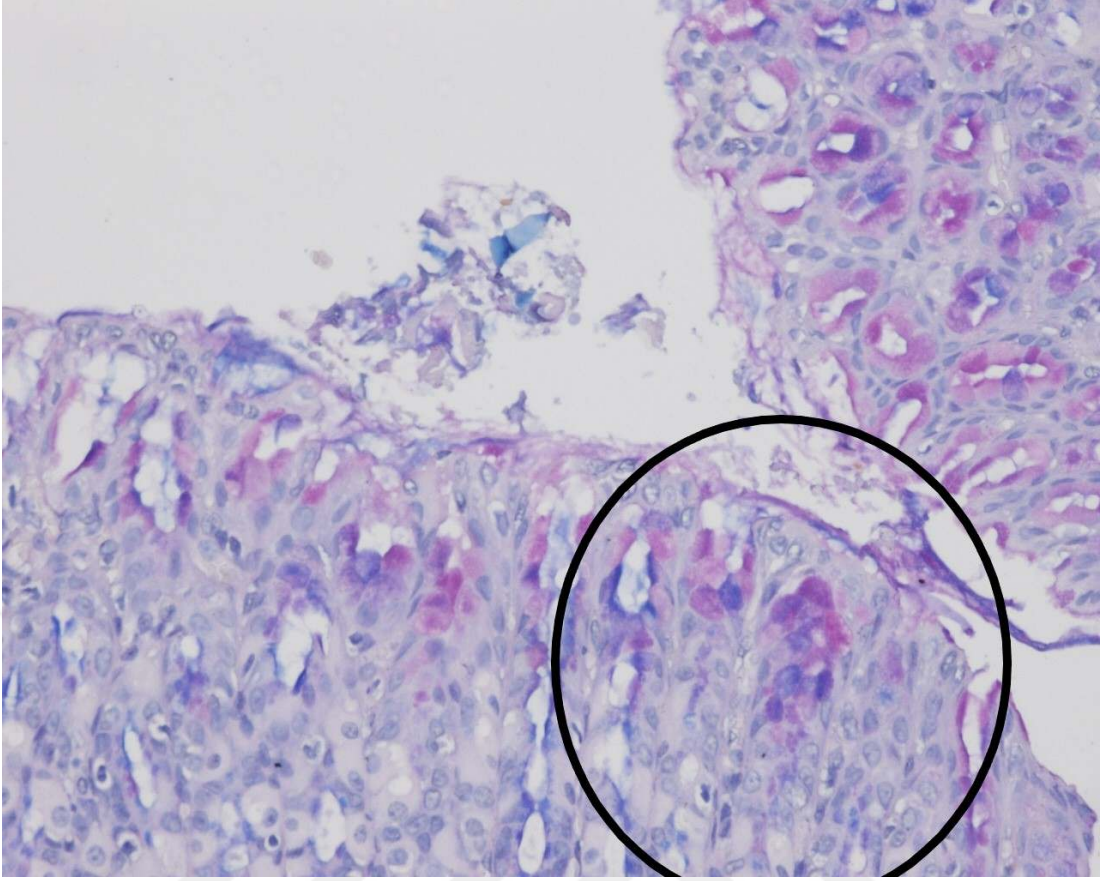
Şekil 16: Mide Mukozasında Erozyon ve İnfarkt (H&E Boyama, 100x)



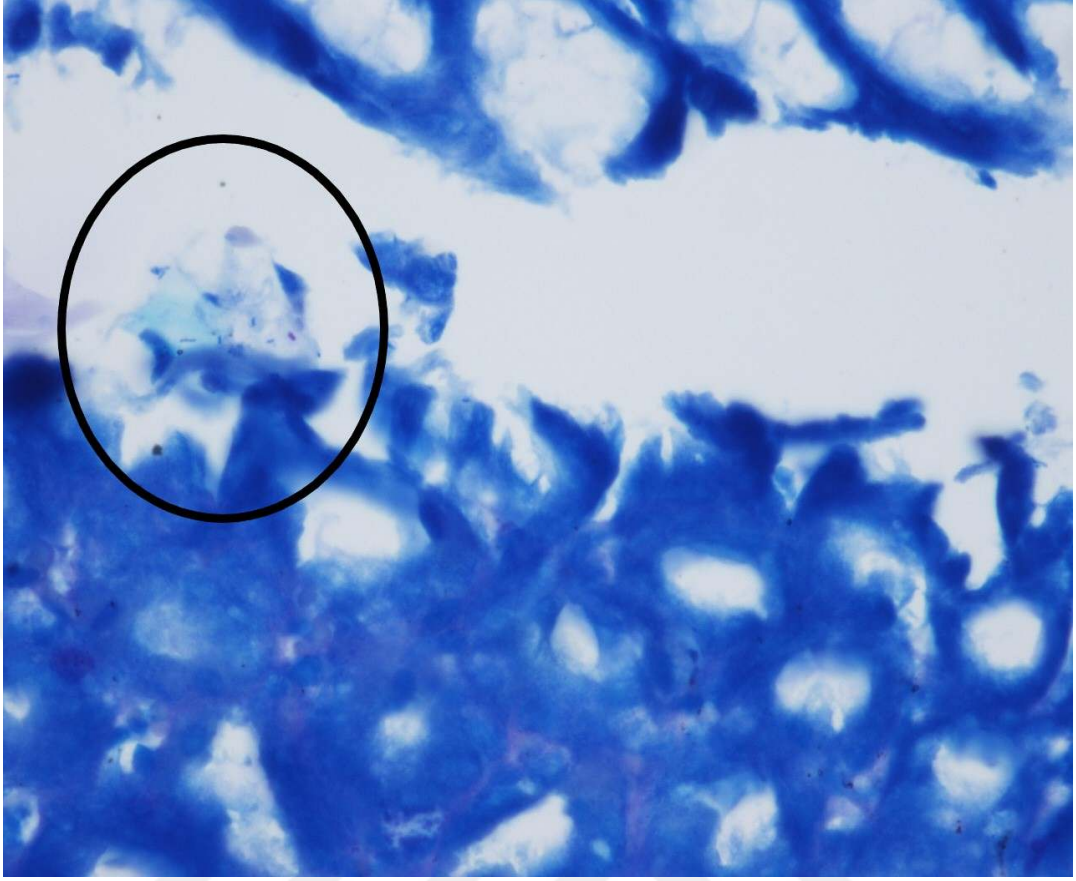
Şekil 17: Mide Mukozasında Kronik Enflamasyon ve Atrofi(H&E Boyama, 40x)



Şekil 18: Mide Mukozasında Kronik Enflamasyon ve Atrofi(H&E Boyama, 100x)



Şekil 19: Intestinal metaplazi gösteren mide epitelinde PAS-AB histokimyası ile pozitiflik (PAS-AB Boyama, 200x)



Şekil 20: Giemsa Histokimyasında H.pyloriyi düşündüren spiral şüpheli bakteriler

5.TARTIŞMA

Kronik Gastrit dünya geneli bir sağlık problemi olup, hayat boyu devam eden hastalıkların başında gelmektedir. Dünya nüfusunun yarısının hayatları boyunca gastrit ya da gastrit ile ilişkili bir hastalık ile karşılaştığı ya da karşılaşacağı düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında, Kronik gastritin çok basamaklı, ilerleyici ve hayat boyu devam eden bir enfeksiyon olduğu ve genellikle adölesan dönemden başlayarak, nötrofil aracılı enflamasyon temelinde geliştiği vurgulanmıştır (103,104). Uzun dönem sonuçlarına bakıldığında ülkelerin sağlık sistemleri üzerine ekonomik olarak ciddi negatif yükleri bulunmakta olup, tedavi edilmediğinde ilerleyici çeşitli komplikasyonlar ile ilişkilidir. (Gastrik Ülser, Gastrik Perforasyon, Demir Eksikliği Anemisi, Kronik Atrofik Gastrit, Gastrik Metaplazi-Displazi/Kanser, MALT Lenfoma, Nöroendoktrin Tümörler vb gibi) (105). Erken tanı, tedavi ve yönetimi oldukça önemli olup, mevcut standart tedavilerin yanında, bu alanda bilim insanlarının tedavi alternatifleri konusunda güncel çalışmaları devam etmektedir.

Gastrit çeşitli risk faktörleri ve etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişebilmekte olup referans kitaplar ve güncel derlemelerde dünya geneli en sık nedeninin H.Pylori ile ilişkili tip olduğu bildirilmiştir.Uzun dönemde hafif gastritten başlayarak malignitelere kadar değişen ölçeklerde patolojilere neden olduğu vurgulanmaktadır. Bu nedenle gastrit etiyolojisinde etkenin doğru olarak ortaya konması oldukça önem arz eder. Ana olarak yapılan sınıflamalar da H.Pylori ilişkili Gastrit ve H.Pylori ilişkili olmayan Gastrit şeklinde sınıflamalar bulunmaktadır (106) . H.Pylori ile ilişkili olmayan gastrit nedenleri arasında en sık sigara, tütün, alkol tüketimi, kontrolsüz NSAID ve steroidlerin olduğu vurgulanmaktadır. Yine nadir de olsa safra reflüsü, radyasyon ilişkili gastrit, Chron ilişkili Gastrit gibi sebepler ile birlikte H.Pylori dışı etkenlerin de gastrit oluşturabileceği bildirilmiştir (107). (*Mycobacterium avium-intracellulare*, Enterococcus, Herpes simplex, ve Sitomegalovirüs, vs gibi)

Gastrit patofizyolojisinde temel olarak gastrik mukozaya saldırgan bir faktörün çeşitli mekanizmalar ve mediyatörler aracılığı ile Serbest Oksijen Radikallerinin salınımına neden olarak gelişen hücre hasarı sonucu oluştuğu bilinmektedir. Örneğin, H.Pylori ilişkili Gastritte çeşitli virülans faktörleri ile farklı mekanizmalar üzerinden bu hasar oluşur. (Hücre Adezyonu – BabA-sabA-OipA, Üreaz A/B) (107) NSAID’ların ise prostaglandin sentez (Prostaglandinler, hidroklorik asit tarafından kaynaklanan hasarlara karşı mide mukozasını koruyucu role sahiptirler.) inhibisyonu ile gastriti tetiklediği vurgulanmıştır. De Fonceska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, rehber kitaplarla uygun olarak benzer mekanizmalar vurgulanmıştır (108).

Ortaya çıkan Serbest Oksijen Radikalleri tarafından hasar gören gastrik mukoza, lipid peroksidasyonu ve kovalent bağlanma yolu ile mukozaya daha da zarar verir ve bu hücreler tarafından algılanarak, vücutta anti-oksidan bariyerlerin devreye girmesine neden olur. Hasar ve enflamasyon derecesinin belirlenebilmesi için biyokimyasal ve histopatolojik olarak Total Oksidatif Stress ve Total Anti-Oksidan Düzeylerinin saptanmasının mevcut enflamasyon tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Total Anti-Oksidan seviyeleri ileri hasarın önlenmesi için hayati önem taşır ve homestaz mekanizmaların daha doğru anlaşılmasını sağlayabilir (109).

Ghiselli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vücut sıvıları ve plazmada yer alan anti-oksidanların kümülatif ölçümü ile bu mekanizmaların etkinliğinin gösterilebileceği vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada Total Anti-Oksidan Kapasitesinin azalması ya da reaktif oksijen radikallerini nötralize edememesi durumunda, hücre çekirdeğinde geri dönüşümsüz hasarlar oluşabileceği bildirilmiştir (109) . Benzer şekilde yaptığımız çalışmada etanolün neden olduğu gastrit modelinde Total Oksidatif Stres ve Total Anti-Oksidan Seviyelerini ölçerek gruplar arasında tedavi etkinliği değerlendirildi.

Yapılan çalışmalarda akut enflamasyon ile yakından ilişkili olduğu bilinen bazı mediyatörlerin benzer şekilde serum plazma ve dokularda ölçümü yapılarak, akut enflamasyondaki rolleri araştırılmaktadır. Örneğin, Goncirz W ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Tümör nekrozis faktör alfanın (TNF-alfa) enflamatuvar yanıtı düzenleyen multifonksiyonel proenflamatuvar bir sitokin olduğu, akut enflamasyondaki rolü nedeni ile gastrit patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (110). Hong S ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, TGF-Beta -1'in immun yanıt üzerine baskılayıcı özellikte olduğu ve gastritli dokularda düzeyleri yüksek olarak saptandığı belirtilmiştir (111). Chen Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, proenflamatuvar bazı sitokinlerin (IL-1 beta ve IL-6) gastrik asit sekresyonuna etki ederek, gastrik mukozada enflamatuvar yanıtın başlatılması ve çoğaltılmasında, mukozanın saldırgan faktörlere karşı daha duyarlı hale gelmesine neden olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada farklı tedavi alternatiflerinin akut enflamasyonu baskılamadaki etkinliğinin benzer mediyatör ile değerlendirilmesi amaçlandı (112).

Literatürde gastrit hayvan modeli çalışmalarına bakıldığında, farklı mekanizmalar üzerinden çeşitli modeller oluşturulabileceği vurgulanmaktadır. Xiang Z ve arkadaşlarının yaptığı derlemede farklı ajanlar ile hayvan modelleri oluşturularak, altta yatan muhtemel mekanizmalar açıklanmaya çalışılmıştır. Örneğin, NSAID ilişkili modelde, COX-1 enziminin sistemik irreversible inhibisyonu ile birlikte normal fizyolojik süreçlerin devamı için gerekli olan PGE sentezi inhibe edilerek model oluşturulurken, travma, yanık, sepsis gibi nedenler ile oluşturulan Stres ilişkili modellerde, gastrik mukoza hasarı ön plana çıkar. Eşlik eden hipoksi ve mukozal iskemi ile birlikte Serbest Oksijen Radikallerinin salınımı artarak gastrit olduğu bildirilmiştir (113). Benzer şekilde çalışmamızda alkol ilişkili gastrit modeli patogenezinde mikrovasküler dolaşımın bozulması, mukozal kan akımının azalması, vasküler permeabilitede artış, Serbest Oksijen Radikallerinin salınımı ve Total Oksidatif Stresin artmasının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

Genellikle Doğu Tıbbı'nda yapılan çalışmalarda farklı bitkisel bazlı tedavilerin medikal tedavide farklı kullanım alanları mevcuttur. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında doğru seçilen ajanların tedavi etkinliğinin oldukça iyi olduğu, yan etki risk profillerinin ise bazı altın standart tedavi alternatiflerinden az olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (52,53). Gastrit tedavisi özelinde, çeşitli ajanların farklı mekanizmalar üzerinden bu yararları sağladığı bildirilmiştir. (H^+ / K^+ ATPaz pompasının inhibisyonu, Nitrik Oksit Sentaz İnhibisyonu, Mukus İçeriğinin Arttırılması, PGE2 Sentezinin arttırılması, Anti-Oksidan Mekanizmaların Aktivasyonu vb gibi (58)) Örneğin, Goryznik ve arkadaşlarının zeytin yaprağı ekstresi ile yaptıkları çalışmada, molekül yapısındaki biyoaktif fenol bileşiklerinin yüksek anti-oksidan ve anti-enflamatuvar etkileri oluşturmaları sağladığı ve enflamatuvar ile ilişkili mediyatörlerin salınımını azalttığı bildirilmiştir (114).

Stacy Haber ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Garcinia Combogia Güney Asyada' da yetişen endemik bir bitki olduğu ve in vivo ve in vitro çalışmalarda genellikle kilo kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ruchi Badoni Semwal ve arkadaşları ise ek olarak anti-enflamatuvar, anti-diyabetik ve anti-oksidan mekanizmalara sahip olduğunu bildirilmiştir (115).

Tarçın ekstratlarının ise dünya genelinde birçok sektörde kullanım alanı mevcut olup, kemoprotetik, anti-spazmodik, hipotermik, anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-septik, lipotilic, anestetik, sitotoksik ve anti-platelet özellikleri bulunduğu Hariri R ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır (116). Son olarak L-Karnitine ve Kromun da anti-oksidan özelliklere sahip olup, Serbest Oksijen Radikalleri Düzeyini azalttığı gösterilmiştir (117).

M.Charantia (Kudret Narı) ekstratlarının yapılan çalışmalarda, immun sistemi uyarıcı, anti-enflamatuvar, anti-fungal, anti-oksidan, kardiyoprotektif, hipoglisemik ve Serbest Oksijen Radikal çöpcüsü özellikleri ile araştırmacıların dikkatini çekmiştir. 2017 yılında Jia S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada M.Charantia'dan elde edilen ekstratlarda pektin polisakkaritlerinin jel yapısı oluşturabildiği, mukoprotektif etkide olduğu ve güçlü bir anti-gastrit, anti-ülserojenik ajan olduğu bildirilmiştir (118). Raish M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, M.Charantia'nın isopreteronol indükleyici myocardial hücrelerdeki apoptozda ($TNF-\alpha$ ve IL-6 gibi) inflamatuvar sitokinleri inhibe ettiğini bildirdi. Bu etki, hücre içi Serbest oksijen radikalleri seviyesinde azalma, endojen antioksidan enzimlerin restorasyonu ve pro-apoptotik proteinlerin oluşumun azaltılması ve mukus içeriğini arttırarak mukozal iyileşmeyi sağlaması yolu ile

gerçekleştirdiği vurgulanmıştır (119). Bir başka çalışmada ise, Momordica Charantia ile tedavi edilen farelerde, etanolün neden olduğu TNF- α seviyesinin azalmasıyla belirgin bir şekilde midedeki enflamasyonun hafifletildiği görüldü. Gastrik mukozal enflamasyon mukozal hasarın azaltılarak, ödem ve lökosit infiltrasyonunun azalması ve ortadan kaldırılması histopatolojik olarak gösterilerek, açıkça görülen inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödemde azalmanın varlığı ile desteklendi (89). Bu etkileri ile birlikte M.Charantia gastrit tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Yaptığımız çalışmada akut inflamatuvar parametre analizlerinin güvenilirliğini arttırmak için incelemeler gruplar arasında hem kan hem de doku da incelenmiş olup, Total Oksidatif Stres ve Total Anti-Oksidan Seviyeleri, Oksidatif Stres İndeksi, IL-1 β , IL-6, TNF α , TGF- β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, stres ve enflamasyon parametrelerinin medyan değerinin Grup-2 Etanol beklendiği gibi en yüksek olduğu saptanmıştır. Histopatolojik yapılan incelemelerde de, yine benzer şekilde Grup – 2 Etanol, gastrit enflamasyonu gösteren bulguların yer aldığı görülmüş olup, modelin anlamlı olduğu saptanmıştır.

Yapılan incelemelerde, Grup-2 Etanol’de kanda GRANULOSİT (0.1- 5.4 10*9 uL) ölçümü medyan değerinin Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’e göre daha yüksek olduğu ve bu etkinin Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği içerisinde yer alan zeytin yaprağı ekstresinin anti-enflamatuvar etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Yukarıda bahsedildiği gibi Grup-2 Etanol’de akut inflamatuvar bulguları gösteren biyokimyasal parametrelerin median değerleri incelendiğinde, Grup-3 M.Charantia’da yüksek olarak saptanmış olup, histopatolojik incelemeler ile birlikte değerlendirildiğinde Ödem, Kronik Enflamasyon/Lenfoid Folikül varlığı, Gastrit ve Gastrik Ülser Şiddeti, Gastrit Yaygınlığı, Erozyon/İskemik Nekroz, Aktivite, Kanama ve İntestinal Metaplazi varlığı Grup-3 M.Charantia’nın büyük bölümünde gözlenmemiş olup, uygulanan M.Charantia tedavisinin etkin olduğu sonucuna varılabilir.

HbA1c değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında medyan değeri en düşük olan grubun Grup – 3 M.Charantia’da olduğu görülmüş olup literatür ile uyumlu şekilde bunun M.Charantia’nın anti-diyabetik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Grup-3 M.Charantia için akut enflamatuvar biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, Total Oksidatif Stres ve Oksidatif Stres İndeksi, IL-1 β , IL-6, TNF α , TGF- β değerlerinin medyan değerlerinin, Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’de daha düşük seviyelerde olduğu, Total Anti-Oksidan Seviyesi medyan değerinin ise, Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’den yüksek olduğu görülmüştür. Buradan hareketle histopatolojik verilerde incelendiğinde gastrit tedavisinde Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşiği Kontrol’e göre daha etkin olduğu söylenebilir. Tüm gruplar arasında ise en düşük akut enflamatuvar parametreleri medyan değerlerinin altın standart Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü’nde olduğu saptanmıştır.

Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü ve Grup-5 Bitkisel Bileşik Kapsül Bileşiği grupları karşılaştırıldığında ise, Ödem varlığı, Kronik Enflamasyon/ Lenfoid Folikül ve Gastrit Şiddeti Parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, Grup-4 Proton Pompa İnhibitörü’nün burada üstün olduğu görülmektedir.

Gruplar arasında Histopatolojik Doku incelemeleri sonuçları karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Grup – 1 Sham ve Grup – 4 Proton Pompa İnhibitörü’nde Ödem, Kronik Enflamasyon / Lenfoid Folikül varlığı, Gastrit ve Gastrit Yaygınlığı, Erozyon İskemik Nekroz ve Gastrit Aktivitesi görülmemiş olup, yapılan ileri ikili analizlerde, Grup-3 M.Charantia ile Grup – 4 Proton Pompa İnhibitörü grupları arasında gastrit tedavi üstünlüğü açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grubun histopatolojik tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, tedavi etkinliği ve sonuçlarının çoğunlukla benzer olduğu görülmektedir.

Histopatolojik olarak, İntestinal Metaplazi değerlendirildiğinde ise, burada en etkin tedavi yönteminin Grup – 4 Proton Pompa İnhibitörü’nde olduğu gözükmemektedir. Grup-3 M.Charantia’nın mukoprotektif etkisinin burada yetersiz kaldığı, benzer şekilde yine Grup – 5 Bitkisel Kapsül Bileşiği’nin intestinal metaplaziyi önlemede başarısız olduğu görülmüştür. Bu durumun tedavi etkinliklerinde farklı etki mekanizmalarını kullanmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Grup-5 Bitkisel Kapsül Bileşği için insanlarda (70 Kg) önerilen doz günlük 2 Kapsül olarak belirtilmiş olup, içerisindeki etken maddelerin ortak özellikleri anti-oksidan mekanizmalara katkı sağlamaktır. Ağırlıkları 350 – 400 gr olan sıçanlar için ortalama mg/kg başına verilen dozaj hesaplamaları belirtilmiştir. (Kudret Narı Ekstresi için 5,7 mg/kg, Zeytin Yaprağı Ekstresi için 7,14 mg/kg, Garcinia Cambogia (Garsiniya) Ekstresi 4,28 mg/kg, Tarçın 2,85 mg/kg, Karnitin 1,42 mg/kg, Krom 2,85 µg/kg) Bu bilgilerden hareketle anti-oksidan ve mukoprotektif etkinin yetersiz oluşu içerisindeki dozaj miktarlarının diğer gruplara göre düşük olmasına bağlanmış olup, mevcut etkilerin doza bağımlı olduğu düşünülmektedir.

H.Pylori hafif gastritten kansere kadar değişen spektrumda etki gösterebildiği için, medikal tedaviye dirençli gastritlerde akla gelmesi gerekmektedir. Çalışma grubumuzda Grup – 4 Proton Pompa İnhibitörü'nde H.Pylori varlığına rastlanmamış olup, Grup-3 M.Charantia'da ise %20 oranında olduğu görülmüştür. Grup – 5 Bitkisel Kapsül Bileşği'nin büyük bir kısmında H.Pylori varlığı saptanmıştır.(%80) Gastrit etiyolojisi net olarak ortaya konduktan sonra, mevcut tedaviye ek olarak, H.Pylori için eradikasyon tedavisi de eklenmelidir. Mevcut H.Pylori eradikasyon tedavisine ek olarak mukoprotektif ve anti-oksidan mekanizmalar üzerinden Momordica Charantia'nın etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak yapılan bu çalışma ile farklı etki mekanizmalar üzerinden etkinlikleri olan farklı tedavi ajanları etanol ile oluşturulmuş gastrit hayvan modelinde biyokimyasal ve histopatolojik olarak kapsamlı şekilde değerlendirilmiştir. Yapılan incelemeler özellikle mukoprotektif mekanizma ve kısmen de anti – oksidan ve anti-enflamatuvar mekanizmalar üzerinden etkili olduğu düşünülen M.Charantia'nın sonuçlarının altın standart, proton pompa inhibitörlerine yakın derecede tedavi etkinliği olduğu, her iki ajanında gastrit tedavisinde Kontrol Grubundan (Grup 5 – Bitkisel Kapsül Bileşği) üstün olduğu gösterilmiştir.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışma ile M.Charantia'nın gastritte oluşan mukozal hasarı, özellikle mukoprotektif savunmayı güçlendirerek azalttığı ve ek olarak anti-oksidan mekanizmalar üzerinden de enflamasyon ve oksidatif stresi baskıladığı gösterilmiştir. Hastalığa spesifik seçilen farklı fitoteropatik tedavi ajanlarının, daha az yan etki, düşük risk profilleri ve düşük nüks oranlarıyla tek başına ya da geleneksel ilaçlarla kombinasyon halinde sinerjistik etki oluşturarak, gastrit ve gastrik ülserlerin tedavisinde ya da nüksün önlenmesinde Proton Pompa Inhibitörü tedavisine ek veya alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. H.pylori varlığında, H.Pylori eradikasyon tedavisi ile kombine edilerek kullanılması uygun olabilir. Kesin sonuçlar için daha geniş ölçekli araştırmalar ile birlikte insanlar üzerinde klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Lu QY, Li YL, Lu ML, et al. Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer. *Int J Cancer*. 2001 May 15;92(4):600–4.
2. Banerjee D, Maity B, Bandivdeker AH, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S. Angiogenic and cell proliferating action of the natural diarylnonanooids, malabaricone B and malabaricone C during healing of indomethacin-induced gastric ulceration. *Pharm Res*. 2008 Jul;25(7):1601–9.
3. Simas-Tosin FF, Barraza RR, Maria-Ferreira D, Werner MF de P, Baggio CH, Wagner R, et al. Glucuronoarabinosylxylan from coconut palm gum exudate: Chemical structure and gastroprotective effect. *Carbohydr Polym*. 2014 Jul;107:65–71.
4. Raish M. Momordica charantia polysaccharides ameliorate oxidative stress, hyperlipidemia, inflammation, and apoptosis during myocardial infarction by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Int J Biol Macromol*. 2017 Apr;97:544–51.
5. Rahman Z, Dwivedi DK, Jena GB. Ethanol-induced gastric ulcer in rats and intervention of tert-butylhydroquinone: Involvement of Nrf2/HO-1 signalling pathway. *Hum Exp Toxicol*. 2020 Apr;39(4):547–62.
6. Yasin H, Tariq F, Sameen A, Ahmad N, Manzoor MF, Yasin M, et al. Ethanolic extract of okra has a potential gastroprotective effect on acute gastric lesions in Sprague Dawley rats. *Food Sci Nutr*. 2020 Dec;8(12):6691–8.
7. John E. Skandalakis, Gene L. Colborn, Thomas A. Weidman, Roger S. Foster Jr, Lee J. Skandalakis. Bölüm 15 - Mide. In: John E. Skandalakis, editor. *Skandalakis Cerrahi Anatomi - Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri 1-2*. 2008. p. 689–789.
8. Brunicaudi Charles F., K. Andersren Dana, R. Billiar Timothy, L. Dunn David, G. Hunter John, S. Kao Lillian, et al. Chapter 26 - Stomach. In: Brunicaudi Charles F., editor. *Schwartz's Principles of Surgery*. Eleventh. 2021. p. 1099–160.
9. Courtney M. Townsend JR, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox. Chapter 49 - Stomach. In: COURTNEY M. TOWNSEND J, editor. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 19th Edition. 2021. p. 1182–226.
10. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley. Chapter 2 - Abdomen. In: *Clinically Oriented Anatomy*. 2010. p. 191–239.
11. Anthony L. Mescher. Bölüm 15 - Sindirim Kanalı, Mide. In: Anthony L. Mescher, editor. *Junqueira Temel Histoloji*. 14.cü Baskı. 2018. p. 295–329.
12. John E. Hall. Bölüm 63 - Sindirim Sistemi Fizyolojisi. In: John E. Hall, editor. *Guyton Tıbbi Fizyoloji 14 Baskı*. 2021. p. 787–94.
13. Azer SA, Akhondi H. Gastritis. 2023.
14. Nayak VH, Engin NY, Burns JJ, Ameta P. Hypereosinophilic Syndrome With Eosinophilic Gastritis. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333794X17705239.
15. Kamimura K, Kobayashi M, Sato Y, Aoyagi Y, Terai S. Collagenous gastritis: Review. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Mar 16;7(3):265–73.
16. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67.

17. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016 Oct;166(13–14):424–30.
18. Pohánka P, Rigo V, Svác J. [Levels of blood lipids and blood pressure in children in families with a history of cardiovascular disease. II]. *Cesk Pediatr.* 1985 Apr;40(4):197–200.
19. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1158–65.
20. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):720–41.
21. Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, Fukuta K, Ohtani M, Ito Y, et al. Correlation between variation of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* and disease outcome in Japan. *J Infect Dis.* 2002 Dec 1;186(11):1621–30.
22. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161–81.
23. de Souza CRT, Almeida MCA, Khayat AS, da Silva EL, Soares PC, Chaves LC, et al. Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4928–38.
24. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis - an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014 Dec;28(6):1031–42.
25. Rodriguez-Castro KI, Franceschi M, Miraglia C, Russo M, Nouvenne A, Leandro G, et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(8-S):100–3.
26. Kwon DA, Kim YS, Baek SH, Kim SK, Kim HK, Jo SK, et al. Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin- and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models. *Pharm Biol.* 2019 Dec;57(1):543–9.
27. Takeuchi K, Kajimura M, Kodaira M, Lin S, Hanai H, Kaneko E. Up-regulation of H2 receptor and adenylate cyclase in rabbit parietal cells during prolonged treatment with H2-receptor antagonists. *Dig Dis Sci.* 1999 Aug;44(8):1703–9.
28. Park IJ, Park SH, Yun JH, Choi GH, Kim HJ, Seo YH, et al. Protective Effect of *Litsea japonica* Fruit Flesh Extract on Stress-induced Gastritis in Rats. *Journal of Food Hygiene and Safety.* 2017 Dec 31;32(6):536–41.
29. Hong YJ, Kim SY, Han J, Lim YI, Park KY. Inhibitory Effects of Cabbage Juice and Cabbage-Mixed Juice on the Growth of AGS Human Gastric Cancer Cells and on HCl-Ethanol Induced Gastritis in Rats. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition.* 2013 May 31;42(5):682–9.
30. Safavi M, Sabourian R, Foroumadi A. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current and future insights. *World J Clin Cases.* 2016 Jan 16;4(1):5–19.
31. Haruma K, Kamada T, Manabe N, Suehiro M, Kawamoto H, Shiotani A. Old and New Gut Hormone, Gastrin and Acid Suppressive Therapy. *Digestion.* 2018;97(4):340–4.
32. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet.* 1984 Jun 23;1(8391):1396–7.
33. Grégoire L, Hustin J. [Hormonal environment of endometrial cancer]. *Probl Actuels Endocrinol Nutr.* 1969;13:301–36.

34. Han L, Shu X, Wang J. *Helicobacter pylori*-Mediated Oxidative Stress and Gastric Diseases: A Review. *Front Microbiol.* 2022 Feb 8;13.
35. Wu Z, Wang L, Wen Z, Yao J. Integrated analysis identifies oxidative stress genes associated with progression and prognosis in gastric cancer. *Sci Rep.* 2021 Dec 1;11(1).
36. Braga-Neto MB, Costa DVS, Queiroz DMM, Maciel FS, de Oliveira MS, Viana-Junior AB, et al. Increased Oxidative Stress in Gastric Cancer Patients and Their First-Degree Relatives: A Prospective Study from Northeastern Brazil. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Nov 27;2021:1–9.
37. Rad R, Dossumbekova A, Neu B, Lang R, Bauer S, Saur D, et al. Cytokine gene polymorphisms influence mucosal cytokine expression, gastric inflammation, and host specific colonisation during *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2004 Aug;53(8):1082–9.
38. Zhang JZ, Liu CM, Peng HP, Zhang Y. Association of genetic variations in IL-6/IL-6R pathway genes with gastric cancer risk in a Chinese population. *Gene.* 2017 Aug 5;623:1–4.
39. Ozaki T, Ito H. [On a modification of the equipment for determination of slow potential changes in the cerebrum]. *Nihon Seirigaku Zasshi.* 1967;29(11):666–7.
40. Welch DW, Roberts RM. Complex saccharide metabolism in cystic fibrosis fibroblasts. *Pediatr Res.* 1975 Sep;9(9):698–702.
41. Bagheri N, Razavi A, Pourgheysari B, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Pirayesh A, et al. Up-regulated Th17 cell function is associated with increased peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infection. *Infect Genet Evol.* 2018 Jun;60:117–25.
42. Mousavi T, Hadizadeh N, Nikfar S, Abdollahi M. Drug discovery strategies for modulating oxidative stress in gastrointestinal disorders. *Expert Opin Drug Discov.* 2020 Nov;15(11):1309–41.
43. Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori vacA* increase markedly gastric mucosal TGF- β 1 mRNA expression in gastritis patients. *Microb Pathog.* 2014;67–68:1–7.
44. Castro-Caldas A, Confraria A, Mariano MG. CT criteria of hemisphere asymmetry fail to predict language laterality. *Neurology.* 1985 Jun;35(6):935–6.
45. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S13–28.
46. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Jun;50(6):657–67.
47. Zhu H wen, Ruan C xun, Cao S fei, Wu H gan, Li J. Review on clinical and mechanism studies of moxibustion therapy for chronic gastritis. *Journal of Acupuncture and Tuina Science.* 2014 Jul 30;12(4):203–10.
48. Wong JY, Abdulla MA, Raman J, Phan CW, Kuppusamy UR, Golbabapour S, et al. Gastroprotective Effects of Lion's Mane Mushroom *Herichium erinaceus* (Bull.:Fr.) Pers. (Aphyllphoromycetideae) Extract against Ethanol-Induced Ulcer in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:492976.
49. Groenen MJM, Kuipers EJ, Hansen BE, Ouwendijk RJT. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: back to where it started. *Can J Gastroenterol.* 2009 Sep;23(9):604–8.

50. Maity P, Biswas K, Roy S, Banerjee RK, Bandyopadhyay U. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. *Mol Cell Biochem.* 2003 Nov;253(1–2):329–38.
51. Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, Oderda GM, Crawley J, Sasane R, et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin.* 2005 Apr;21(4):535–44.
52. Chen XW, Sneed KB, Pan SY, Cao C, Kanwar JR, Chew H, et al. Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab.* 2012 Jun 1;13(5):640–51.
53. Ramirez D, Avila Pérez J, Jiménez López G, Jacobo OL, O'Brien PJ. Interactions between herbal remedies and medicinal drugs--considerations about Cuba. *Drug Metabol Drug Interact.* 2009;24(2–4):183–94.
54. Feldman M. Suppression of acid secretion in peptic ulcer disease. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 Suppl 1:S1-6.
55. Lin Y, Liao S sheng, Zhou Y jie. [Clinical study on effect of Jianwei Yuyang Granule in treating patients with gastric ulcer]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2007 Jul;27(7):606–9.
56. Melese E, Asres K, Asad M, Engidawork E. Evaluation of the antipeptic ulcer activity of the leaf extract of *Plantago lanceolata* L. in rodents. *Phytother Res.* 2011 Aug;25(8):1174–80.
57. Mahattanadul S, Nakamura T, Panichayupakaranant P, Phdoongsombut N, Tungsinmunkong K, Bouking P. Comparative antiulcer effect of bisdemethoxycurcumin and curcumin in a gastric ulcer model system. *Phytomedicine.* 2009 Apr;16(4):342–51.
58. Bi WP. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):17020.
59. Gao H, Li L, Zhang C, Tu J, Geng X, Wang J, et al. Comparison of efficacy of pharmacological therapies for gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;14(3):207–20.
60. Araujo DAOV, Takayama C, de-Faria FM, Socca EAR, Dunder RJ, Manzo LP, et al. Gastroprotective effects of essential oil from *Protium heptaphyllum* on experimental gastric ulcer models in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia.* 2011 Aug;21(4):721–9.
61. Al-Zubaidy AA, Khalil AM. Gastroprotective Effect of *Capparis spinosa* on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Rats. *Arch Razi Inst.* 2022 Aug;77(4):1429–37.
62. Overmier JB, Murison R, Ursin H. The ulcerogenic effect of a rest period after exposure to water-restraint stress in rats. *Behav Neural Biol.* 1986 Nov;46(3):372–82.
63. Hauge T, Persson J, Kjerstadius T. *Helicobacter pylori*, active chronic antral gastritis, and gastrointestinal symptoms in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994 Aug;18(4):886–8.
64. Wilcox CM, Alexander LN, Straub RF, Clark WS. A prospective endoscopic evaluation of the causes of upper GI hemorrhage in alcoholics: a focus on alcoholic gastropathy. *Am J Gastroenterol.* 1996 Jul;91(7):1343–7.
65. Sarfeh IJ, Tarnawski A. Increased susceptibility of the portal hypertensive gastric mucosa to damage. *J Clin Gastroenterol.* 1991;13 Suppl 1:S18-21.

66. JONES FA. Clinical and social problems of peptic ulcer. *Br Med J*. 1957 Apr 6;1(5022):786–93.
67. Piazuolo MB, Bravo LE, Mera RM, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, et al. The Colombian Chemoprevention Trial: 20-Year Follow-Up of a Cohort of Patients With Gastric Precancerous Lesions. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1106-1117.e3.
68. Kato M, Hayashi Y, Nishida T, Oshita M, Nakanishi F, Yamaguchi S, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents secondary gastric cancer in patients with mild-to-moderate atrophic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;36(8):2083–90.
69. Repetto MG, Llesuy SF. Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers. *Braz J Med Biol Res*. 2002 May;35(5):523–34.
70. Bhattacharya S, Banerjee D, Bauri AK, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Healing property of the Piper betel phenol, allylpyrocatechol against indomethacin-induced stomach ulceration and mechanism of action. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 21;13(27):3705–13.
71. Pakrashi A, Pandit S, Bandyopadhyay SK, Pakrashi SC. Antioxidant effect of *Phyllanthus emblica* fruits on healing of indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2003 Jan;18(1):15–21.
72. Yang Q, Zhang Z, Zhu X, Ruan H, Fu Y. [Therapeutic effect of astaxanthin on acetic acid-induced gastric ulcer in rats]. *Yao Xue Xue Bao*. 2009 May;44(5):558–60.
73. Cheng CL, Guo JS, Luk J, Koo MWL. The healing effects of *Centella* extract and asiaticoside on acetic acid induced gastric ulcers in rats. *Life Sci*. 2004 Mar 19;74(18):2237–49.
74. Xu X, Xie B, Pan S, Liu L, Wang Y, Chen C. Effects of sea buckthorn procyanidins on healing of acetic acid-induced lesions in the rat stomach. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:234–8.
75. Zheng X gang, Zhang J jun, Huang Y chun. [Study on the effect of weitongning on epidermal growth factor and nitric oxide contents in tissue of stomach of rats with gastric ulcer]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Jun;24(6):549–51.
76. Liu J ping, Hu D ju, Zong Q he, Chen Z, Niu B. [Effect of Chinese drugs for jianpi huayu on healing quality of gastric ulcer in rats]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Jul;24(7):635–7.
77. Dharmani P, Kuchibhotla VK, Maurya R, Srivastava S, Sharma S, Palit G. Evaluation of anti-ulcerogenic and ulcer-healing properties of *Ocimum sanctum* Linn. *J Ethnopharmacol*. 2004 Aug;93(2–3):197–206.
78. Jainu M, Devi CSS. Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Solanum nigrum* (L.) on experimental ulcer models: possible mechanism for the inhibition of acid formation. *J Ethnopharmacol*. 2006 Mar 8;104(1–2):156–63.
79. Xu JJ, Huang P, Wu QH, Cao HY, Wen S, Liu J. [Study on efficacy and mechanism of weiyangning pills against experimental gastric ulcer]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013 Mar;38(5):736–9.
80. Rodríguez JA, Theoduloz C, Yáñez T, Becerra J, Schmeda-Hirschmann G. Gastroprotective and ulcer healing effect of ferruginol in mice and rats: assessment of its mechanism of action using in vitro models. *Life Sci*. 2006 Apr 18;78(21):2503–9.

81. Yang Y, Yu KY, Zeng XC. [Clinical study on treatment of peptic ulcer with bushen kangkui decoction]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1995 Oct;15(10):583–5.
82. Bhattacharya S, Banerjee D, Bauri AK, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Healing property of the Piper betel phenol, allylpyrocatechol against indomethacin-induced stomach ulceration and mechanism of action. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 21;13(27):3705–13.
83. Mehrabani D, Rezaee A, Azarpira N, Fattahi MR, Amini M, Tanideh N, et al. The healing effects of *Teucrium polium* in the repair of indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Saudi Med J*. 2009 Apr;30(4):494–9.
84. Dharmani P, Kuchibhotla VK, Maurya R, Srivastava S, Sharma S, Palit G. Evaluation of anti-ulcerogenic and ulcer-healing properties of *Ocimum sanctum* Linn. *J Ethnopharmacol*. 2004 Aug;93(2–3):197–206.
85. Ohta Y, Kobayashi T, Nishida K, Nagata M, Ishiguro I. Therapeutic effect of Oren-gedoku-to extract on stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Phytother Res*. 1999 Nov;13(7):588–92.
86. Panda BC, Mondal S, Devi KSP, Maiti TK, Khatua S, Acharya K, et al. Pectic polysaccharide from the green fruits of *Momordica charantia* (Karela): structural characterization and study of immunoenhancing and antioxidant properties. *Carbohydr Res*. 2015 Jan 12;401:24–31.
87. Tan HF, Gan CY. Polysaccharide with antioxidant, α -amylase inhibitory and ACE inhibitory activities from *Momordica charantia*. *Int J Biol Macromol*. 2016 Apr;85:487–96.
88. Raish M, Ahmad A, Jan BL, Alkharfy KM, Ansari MA, Mohsin K, et al. *Momordica charantia* polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats. *Int J Biol Macromol*. 2016 Oct;91:394–9.
89. Byeon S, Oh J, Lim JS, Lee JS, Kim JS. Protective Effects of *Dioscorea batatas* Flesh and Peel Extracts against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Mice. *Nutrients*. 2018 Nov 5;10(11).
90. Espeso J, Isaza A, Lee JY, Sörensen PM, Jurado P, Avena-Bustillos R de J, et al. Olive Leaf Waste Management. *Front Sustain Food Syst*. 2021 May 25;5.
91. Fernández-Prior Á, Bermúdez-Oria A, Millán-Linares MDC, Fernández-Bolaños J, Espejo-Calvo JA, Rodríguez-Gutiérrez G. Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity of Hydroxytyrosol and 3,4-Dihydroxyphenylglycol Purified from Table Olive Effluents. *Foods*. 2021 Jan 22;10(2).
92. Karković Marković A, Torić J, Barbarić M, Jakobušić Brala C. Hydroxytyrosol, Tyrosol and Derivatives and Their Potential Effects on Human Health. *Molecules*. 2019 May 24;24(10).
93. Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*. 2015 Apr;102:134–48.
94. Ranasinghe P, Pigera S, Premakumara GAS, Galappaththy P, Constantine GR, Katulanda P. Medicinal properties of “true” cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2013 Oct 22;13:275.
95. Singh G, Maurya S, DeLampasona MP, Catalan CAN. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food Chem Toxicol*. 2007 Sep;45(9):1650–61.

96. Pekala J, Patkowska-Sokoła B, Bodkowski R, Jamroz D, Nowakowski P, Lochyński S, et al. L-carnitine--metabolic functions and meaning in humans life. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):667–78.
97. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976 May 7;72:248–54.
98. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*. 2004 Apr;37(4):277–85.
99. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005 Dec;38(12):1103–11.
100. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004 Feb;37(2):112–9.
101. Seo TH, Lee SY, Uchida T, Fujioka T, Jin CJ, Hwang TS, et al. The origin of non-H. pylori-related positive Giemsa staining in human gastric biopsy specimens: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011 Jan;43(1):23–7.
102. Alkhamiss AS. Evaluation of Better Staining Method among Hematoxylin and Eosin, Giemsa and Periodic Acid Schiff-Alcian Blue for the Detection of *Helicobacter pylori* in Gastric Biopsies. *Malays J Med Sci*. 2020 Oct;27(5):53–61.
103. Maaroos HI, Rågo T, Sipponen P, Siurala M. *Helicobacter pylori* and Gastritis in Children with Abdominal Complaints. *Scand J Gastroenterol*. 1991 Jan 8;26(sup186):95–9.
104. Maaroos HI, Kekki M, Villako K, Sipponen P, Tamm A, Sadeniemi L. The Occurrence and Extent of *Helicobacter pylori* Colonization and Antral and Body Gastritis Profiles in an Estonian Population Sample. *Scand J Gastroenterol*. 1990 Jan 8;25(10):1010–7.
105. Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):657–67.
106. Liu KSH, Wong IOL, Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1311–20.
107. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353–67.
108. deFoneska A, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):604–10.
109. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000 Dec;29(11):1106–14.
110. Gonciarz W, Lechowicz Ł, Urbaniak M, Rechciński T, Chałubiński M, Broncel M, et al. Searching for serum biomarkers linking coronary heart disease and *Helicobacter pylori* infection using infrared spectroscopy and artificial neural networks. *Sci Rep*. 2022 Oct 31;12(1):18284.
111. Hong S, Lee HJ, Kim SJ, Hahm KB. Connection between inflammation and carcinogenesis in gastrointestinal tract: focus on TGF-beta signaling. *World J Gastroenterol*. 2010 May 7;16(17):2080–93.
112. Chen Y, Wang X, Yu Y, Xiao Y, Huang J, Yao Z, et al. Serum exosomes of chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori* mediate IL-1 α

- expression via IL-6 trans-signalling in gastric epithelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2018 Dec;194(3):339–49.
113. Xiang Z, Si JM, Huang HD. Chronic gastritis rat model and role of inducing factors. *World J Gastroenterol*. 2004 Nov 1;10(21):3212–4.
 114. Gorzynik-Debicka M, Przychodzen P, Cappello F, Kuban-Jankowska A, Marino Gammazza A, Knap N, et al. Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 28;19(3).
 115. Semwal RB, Semwal DK, Vermaak I, Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*. 2015 Apr;102:134–48.
 116. Hariri M, Ghiasvand R. Cinnamon and Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;929:1–24.
 117. Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A. l-Carnitine Supplementation in Recovery after Exercise. *Nutrients*. 2018 Mar 13;10(3).
 118. Jia S, Shen M, Zhang F, Xie J. Recent Advances in *Momordica charantia*: Functional Components and Biological Activities. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 28;18(12).
 119. Raish M, Ahmad A, Ansari MA, Alkharfy KM, Aljenoobi FI, Jan BL, et al. *Momordica charantia* polysaccharides ameliorate oxidative stress, inflammation, and apoptosis in ethanol-induced gastritis in mucosa through NF- κ B signaling pathway inhibition. *Int J Biol Macromol*. 2018 May;111:193–9.
 120. Kittang E, Aadland E, Schjøsby H. Effect of omeprazole on the secretion of intrinsic factor, gastric acid and pepsin in man. *Gut*. 1985 Jun;26(6):594–8.