

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA GASTRİK HASAR ÜZERİNE *Muscari neglectum*
BİTKİSİNİN SU EKSTRAKTININ ETKİLERİNİN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Menekşe SOYDAN

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya Bilim Dalı

NİSAN 2025

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA GASTRİK HASAR ÜZERİNE *Muscari neglectum*
BİTKİSİNİN SU EKSTRAKTININ ETKİLERİNİN BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Menekşe SOYDAN

Kimya Anabilim Dalı

Biyokimya Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülnur ARABACI

Ortak Danışman: Prof. Dr. Necati UTLU

Nisan 2025

Menekşe SOYDAN tarafından hazırlanan “Ratlarda Gastrik Hasar Üzerine *Muscari neglectum* Bitkisinin Su Ekstraktının Etkilerinin Bazı Biyokimyasal Parametrelerle Araştırılması” adlı tez çalışması 11.04.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı **Biyokimya** Bilim Dalı’nda Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı :	Prof. Dr. Gülnur ARABACI (Danışman)
	Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Prof. Dr. Meryem Nilüfer YARAŞIR
	Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Prof.Dr. Ayşe AVCI
	Sakarya Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Prof. Dr. Esra ALTINTIĞ
	Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi
Jüri Üyesi :	Dr. Öğr.Üyesi Birsen SARICI
	Düzce Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Ratlarda Gastrik Hasar Üzerine *Muscari neglectum* Bitkisinin Su Ekstraktının Etkilerinin Bazı Biyokimyasal Parametrelerle Araştırılması” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, etik kurul onay belgesi aldığımı, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(11 /04 /2025)

(imza)

Menekşe SOYDAN





Annem Saime ATMACA'ya İthaf Ediyorum (Rahmetle).



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Gülnur ARABACI ve ortak danışmanım Prof. Dr. Necati UTLU' ya,

Deneyisel çalışmaların yapılmasında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Bölüm Başkanı Prof. Dr. Mesut B. HALICI'ya ve tüm akademik personele, histopatolojik incelemelerde yaptıkları katkılardan dolayı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Bölümü öğretim üyeleri İsmail BOLAT ve Metin KİLİÇLİOĞLU' na,

Muscari neglectum bitkisinin identifikasyon işlemlerindeki katkılarından dolayı Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet SAĞIROĞLU' na, laboratuvar olanaklarını paylaşan Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR'a,

Çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığına (Proje No: 2022-7-25-139) ve personeline,

Hayat boyu öğrenmeyi, azim, cesaret, adalet ve empatiyi hayatıma düstur edinmeyi bana öğreten, ilk öğretmenim, rahmetli annem Saime ATMACA'ya ve babam Bayram ATMACA'ya, bu süreçte manevi desteklerini esirgemeyen, onlarla geçirmem gereken zamanlardan fedakarlık gösteren, eşim Şükrü SOYDAN ile kızlarımız Kardelen ve Serra SOYDAN'a, bu süreci başarıyla atlattığım için kendime teşekkür ederim.

Menekşe SOYDAN



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Midenin Anatomisi	5
2.2. Midenin Görevleri	5
2.3. Mide Ülseri	6
2.4. Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve Ülser İlişkisi	6
2.5. İndometazin	7
2.6. Serbest Radikaller	8
2.6.1. Serbest radikallerin oluşum yolları	8
2.6.2. Serbest radikal kaynakları	9
2.6.3. Serbest radikal türleri	9
2.6.4. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri	9
2.7. Antioksidanlar	10
2.7.1. Antioksidanların etkileri	10
2.7.2. Antioksidanların sınıflandırılması	11
2.8. Çalışmamızda Kullanılan Biyokimyasal Analizler	11
2.8.1. Lipit peroksidasyonu (LPO) ve Malondialdehit (MDA)	11
2.8.2. Süperoksit dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1)	12
2.8.3. Katalaz (KAT, E.C. 1.11.1.6.)	12
2.8.4. Glutatyon (GSH)	12
2.8.5. Fenolik bileşikler	13
2.8.5.1. Fenolik bileşiklerin kullanım alanları	13
2.8.5.2. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması	14
2.9. Tıbbi Bitkiler	16
2.10. Muscari Mill.	17
2.11. Tezin Amacı	18
2.12. Literatür Araştırması	18
3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1. Materyal	21
3.1.1. Kullanılan cihazlar ve malzemeler	21
3.1.2. Kullanılan kimyasallar	21
3.1.3. Kullanılan çözeltiler	22

3.1.4. Bitki materyali.....	23
3.1.5. Hayvan materyali	23
3.2. Metot.....	23
3.2.1. Bitki ekstraktının hazırlanması.....	23
3.2.2. Stok çözeltinin hazırlanması	24
3.2.3. Kullanılan ilaçların hazırlanması	24
3.2.4. <i>Muscari neglectum</i> ' un antioksidan kapasite analizleri	24
3.2.4.1. Toplam fenolik bileşik analizi.....	24
3.2.4.2. Toplam flavonoid madde analizi.....	25
3.2.4.3. Serbest radikal giderim aktivite analizi	26
3.2.4.4. İndirgeyici antioksidan kapasite analizi	26
3.2.4.5. Metal şelatlama aktivite analizi.....	27
3.2.4.6. İndirgeme kapasite analizi.....	27
3.2.5. Fitokimyasal analizler	28
3.2.6. Ham ekstratların akut toksisite testi	29
3.2.7. Deney protokolü ve indometazin ile indüklenen ülser modeli.....	30
3.2.8. Numunelerin alınması ve analize hazırlanması.....	30
3.2.8.1. Mide dokularının alınması ve analize hazırlanması.....	30
3.2.8.2. ELISA analizleri için mide dokusu örneklerinin hazırlanması	30
3.2.9. Mide dokularının biyokimyasal incelenmesi	31
3.2.10. Mide dokularının makroskopik incelenmesi	31
3.2.11. Mide dokularının histopatolojik incelenmesi.....	31
3.2.12. İstatiksel analizler.....	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	33
3.3. <i>Muscari neglectum</i> Su Ekstraktı Verimi	33
3.4. Antioksidan Aktivite Yöntemleri	33
3.4.1. Toplam fenolik ve flavonoid analiz sonuçları.....	33
3.4.2. Serbest radikal giderim aktivite analizi (DPPH).....	33
3.4.3. İndirgeyici antioksidan kapasite analizi (CUPRAC)	34
3.4.4. Metal (Fe ⁺²) şelatlama aktivite analizi (MCA)	34
3.4.5. İndirgeme kapasite analizi.....	35
3.5. Fenolik İçerik LC-MS/MS Analiz Sonuçları	36
3.6. Akut Toksisite Testine Ait Bulgular.....	37
3.7. Mide Dokularına Ait Makroskopik Bulgular	38
3.8. Mide Dokularına Ait Histopatolojik Bulgular.....	39
3.9. Biyokimyasal Parametreler	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	51
7. KAYNAKLAR.....	53
EKLER	63
ÖZGEÇMİŞ.....	65

KISALTMALAR

ANOVA	: One-Way Analysis of Variance
APG	: Angiosperm Phylogeny Group
ATP	: Adenozin trifosfat
BHA	: Bütillenmiş hidroksianisol
BHT	: Bütillendirilmiş hidroksi tolue
CAT	: Katalaz
COX	: Siklooksijenaz
CUPRAX	: Bakır(II) İndirgeyici Antioksidan Kapasite
DNA	: Deoksiribo dinükleotid
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
EC	: Ekstra sellüler
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit
FCR	: Folin-Ciocalteu reaktifi
FRAP	: Demir (III) İyonu İndirgeyici Antioksidan Gücü
FRAP	: Ferric Reducing Antioxidant Power
GAE	: Gallik asit eşdeğeri
GSH	: Glutasyon
İND	: İndometazin
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPO	: Lipit peroksidasyonu
MDA	: Malondialdehit
MN	: <i>Muscari neglectum</i>
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
PG	: Prostaglandin
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TB	: Tıbbi bitkiler
TBHQ	: Tersiyer butilhidrokinon

TEAC : Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite ölçümü
UV : Ultraviyole



SİMGELER

µg	: Kütle [Mikrogram]
µl	: Hacim [Mikrolitre]
µM	: Mikromolar
°C	: Sıcaklık birimi [Santigrat derece]
dk	: Zaman [Dakika]
g	: Kütle [Gram]
hz	: Saniye başına düşen birim sayısı [Hertz]
kg	: Kütle [Kilogram]
l	: Hacim [Litre]
mg	: Kütle [Miligram]
ml	: Hacim [Mililitre]
nm	: Dalga boyu ölçer [Nanometre]
sn	: Zaman [Saniye]



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Midenin anatomik yapısı ve bölgeleri (Küçükler, 2018).	5
Tablo 2.2. Prostaglandin sentezi (Çölçimen, 2020).	7
Tablo 2.3. İndometazinin Yapısı.	7
Tablo 2.4. Oksijen ve azot kaynaklı reaktif türleri.	9
Tablo 2.5. Oksidatif stres (Uzun, 2014).	10
Tablo 2.6. Antioksidan gruplar ve görevleri (Türkoğlu, 2011).	11
Tablo 2.7. Antioksidanların sınıflandırılması.	11
Tablo 2.8. Glutasyon'un molekül yapısı.	13
Tablo 2.9. Fenol yapısı.	13
Tablo 2.10. Fenolik bileşiklerin yapı ve fonsiyonlarına göre sınıflandırılması.	14
Tablo 2.11. Flavonoidlerin yapısı.	14
Tablo 2.12. Fenolik bileşiklerin kaynakları ve özellikleri.	15
Tablo 2.13. <i>Muscari neglectum</i> bitkisinin doğal ortamda çekilmiş fotoğrafı.	18
Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan cihaz, marka ve modelleri	21
Tablo 3.2. Toplam Fenolik Bileşik Analiz Prosedürü.	25
Tablo 3.3. Toplam Flavonoid Madde Analiz Prosedürü.	25
Tablo 3.4. Serbest Radikal Giderim Aktivite Analiz Prosedürü.	26
Tablo 3.5. İndirgeyici Antioksidan Kapasite Analiz Prosedürü.	27
Tablo 3.6. Metal Şelatlama Aktivitesi Analiz Prosedürü.	27
Tablo 3.7. İndirgeme Kapasite Analiz Prosedürü.	28
Tablo 3.8. Fitokimyasal Analiz Cihaz ve Metot Bilgisi.	28
Tablo 3.9. LC-MS/MS analiz metoduna ait analitik parametreler.	29
Tablo 3.10. Deney Protokolü	30
Tablo 3.11. SOD, KAT enzimleri ve MDA analizlerinin aşamaları.	31
Tablo 3.12. GSH analizinin aşamaları.	31
Tablo 4.1. Toplam Fenolik ve Flavonoid Analiz Sonuçları.	33
Tablo 4.2. <i>Muscari neglectum</i> ve standartların TEAC _{CUPRAC} değerleri.	34
Tablo 4.3. Metal Şelatlama Aktivite Analiz Sonuçları.	35
Tablo 4.4. MN'a ait fenolik bileşiklerin LC-MS/MS konsantrasyonları.	37
Tablo 4.5. Akut toksisite değerlendirmesinin 24 saatlik verileri.	38
Tablo 4.6. Sıçanlarda İND kaynaklı gastrik ülser üzerinde FAM ve MN ekstraktı farklı dozlarda uygulamasının ülser alanı ve anti-ülser etkisi.	38
Tablo 4.7. Mide dokularında histopatolojik bulguların skorlanması	41
Tablo 4.8. Rat mide dokusu SOD, CAT enzim aktivitesi ile GSH ve MDA sonuçları.	42



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1. Gallik Asit Standart Grafiği.....	25
Şekil 3.2. Kuersetin Standart Grafiği.....	26
Şekil 4.1. DPPH serbest radikal giderim aktivite analiz sonuçları.	34
Şekil 4.2. Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivite Analizi.	35
Şekil 4.3. İndirgeme Kapasite Analiz Sonuçları.	36
Şekil 4.4. MN'a ait LC-MS/MS spektrumu.....	36
Şekil 4.5. Mide Ülser Alanları.	39
Şekil 4.6. Mide makroskopik görünümleri.	39
Şekil 4.7. Gastrik morfoloji ve H&E boyamanın sonuçları.....	41
Şekil 4.8. Rat mideleri SOD enzim aktivitesinin grafiksel gösterimi.....	42
Şekil 4.9. Rat midelerinde ölçülen KAT enzim aktivitesinin grafiksel gösterimi.	43
Şekil 4.10. Rat midelerinde ölçülen GSH düzeylerinin grafiksel gösterimi.....	44
Şekil 4.11. Rat midelerinde ölçülen MDA düzeylerinin grafiksel gösterimi.	44



RATLARDA GASTRİK HASAR ÜZERİNE *Muscari neglectum* BİTKİSİNİN SU EKSTRAKTININ ETKİLERİNİN BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu çalışmada Sakarya ilinden toplanan *Muscari neglectum* (MN) bitkisinin toprak üstü kısmının su ekstraktının antioksidan aktivitesi ve fitokimyasal içeriklerinin tespit edilmesi, canlı vücudunda meydana getireceği akut toksisitesinin belirlenmesi, indometazin (İND) ile deneysel olarak oluşturulan gastrik ülserle karşı koruyucu etkisinin biyokimyasal parametreler ve histopatolojik gözlemler ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmada kullanılan *Muscari neglectum* bitkisi Sakarya ilinden toplanarak kurutulmuştur. Su infüzyonu için bitki: su oranı 1:10 olacak şekilde 60°C’de 30 dakika boyunca çalkantılı su banyosunda 250 rpm’de ekstrakte edilmiştir. Ekstraktlar Whatman tipi süzgeç kâğıdından süzülerek -80°C’de 24 saat dondurulduktan sonra liyofilizatörde soğuk vakum altında kurutulmuştur. Ekstraksiyon işleminden sonra, toplam fenolik bileşik ve flavonoid madde, serbest radikal giderim aktivitesi (DPPH), indirgeyici antioksidan kapasitesi (CUPRAC), metal şelatlama aktivitesi (MCA) ve indirgeme kapasitesi analizleri (FRAP) spektrofotometrik yöntemle, fitokimyasal içerikleri ise sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ile yapılmıştır.

24 adet akut toksisite ve 36 adet mide ülser modeli (n=6) için toplam 60 adet Sprague Dawley ırkı erkek ratlar kullanılmıştır. Akut toksisite testi için ratlar sağlıklı; 500, 1000, 2000 mg / kg MN verilerek 4 gruba ayrılmıştır. Toksik etki semptomları 24 saat boyunca takip edilmiştir. Ratlarda herhangi bir toksik etki gözlenmediği, verilen limit dozun 1/5, 1/10, 1/20 seçilerek, sağlıklı; indometazin (25 mg/kg); referans [40 mg/kg famotidin (FAM)] ve MN ekstraktının üç farklı dozu (100, 200, 400 mg/kg) olmak üzere 6 gruba ayrılmıştır. Sağlıklı grup hariç tüm gruplara, dozlar uygulandıktan 5 dk sonra İND ratlara oral olarak verilmiştir. Ratlar 6 saat sonunda hafif sevofloran anestezisi altında sakrifiye edilmiştir. Tüm hayvanların mideleri açılıp serum fizyolojik ile yıkanmış ve makroskobik olarak incelenmiştir. Dokulardan alınan kesitler hemotoksilen eosin boyaması yapılarak histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Biyokimyasal olarak, mide dokularında katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) enzimlerinin aktiviteleri ile glutatyon (GSH), malonaldehit (MDA) düzeyleri sandviç enzim bağlı immün ölçüm (ELISA) kitleri kullanılarak analiz edilmiştir.

Muscari neglectum bitkisinin liyofilize ekstraktından, %14,974 g verim sağlanmıştır. Toplam fenolik ve flavonoid içerikleri sırasıyla; 26,0±1,21 mg GAE/g, 0,45±0,05 mg KUE/g bulunmuştur. DPPH, MCA, FRAP analizleri % inhibisyon değerleri artan konsantrasyona bağlı olarak lineer artış göstermiştir. CUPRAC sonuçlarımız 0,06 µM TE olarak bulunmuştur.

Yapılan LC-MS/MS analizinde fumarik asit, protokatekuik asit, floridzin dihidrat ve mirisetin bileşikleri (sırasıyla 0,30281874; 0,16369329; 0,02561198; 0,01061646 mg/g ekstre) yoğun bulunurken, asetohidroksamik asit, kafeik asit, siringik asit, resveratrol, kaempferol, gallik asit, 4-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, kuersetin ve luteolin bileşiklerinin de (sırasıyla 0,0066244; 0,00280178; 0,00575919; 0,00322667; 0,00270288; 0,00455979; 0,00475702; 0,0015531; 0,00627964; 0,00278937 mg/g ekstre) bulunduğu dikkati çekmektedir.

Deneyisel çalışmalarda verilen MN dozlarının 24 saatlik akut toksisite değerlendirmesi sonucunda, ratlarda herhangi bir davranış değişikliği ve ölüme neden olmadığı belirlenmiştir.

Muscari neglectum su ekstraktının tüm dozlarının indometazinin indüklediği gastrik mukozal hasarlanmayı önlediği, en güçlü antiülser etkinin % 69 ile 400 mg/kg grubu ($p<0,001$), referans grubuyla benzer etkiler gösterdiği bulunmuştur.

Muscari neglectum grupları ile İND grubunun SOD aktivitesi karşılaştırıldığında 400MN grubu, CAT aktivitesi tüm gruplarda ve GSH düzeylerinde ise 200MN ve 400MN istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) artış, MDA düzeylerinde 200MN ve 400MN gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.0001$) azalış gözlenmiştir. *Muscari neglectum* antioksidan etkilerden dolayı indometazin ile indüklenen mide ülserinde gastroprotektif etkiler göstermiş, en etkili dozunun 400 mg/kg olduğu görülmüştür.

Muscari neglectum su ekstraktının mide dokusu histopatolojik gözlemleri, İND ile karşılaştırıldığında, 200 MN ve 400MN ekstraktlarının, hasar bulgularını (lamina epitelyaliste erezyon, epitellerde dejenerasyon ve nekroz, damarlarda hiperemi) istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) azalttığı tespit edilmiştir.

Muscari neglectum su ekstraktının invitro antioksidan analizlerinin sonuçları ve içeriğindeki fenolik bileşiklerin varlığı, MN'nin su ekstraktının iyi bir antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma kapsamında, İndometazin ile oluşturulan ülser modelinin ratlar üzerindeki invivo çalışmaların biyokimyasal analizleri ve histopatolojik incelemeleri, *Muscari neglectum*'un su ekstresinin mide ülserine karşı koruyucu etki göstermiştir. Bu pozitif etkinin *Muscari neglectum* bitkisinde bulunan antioksidan özelliğe sahip biyomoleküllerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan literatür çalışmalarında MN bitkisinin su ekstresinin mide hastalıkları üzerine etkisini araştıran bilimsel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın *Muscari neglectum* ile yapılacak diğer araştırmalar için önemli bir referans olacağı öngörülmektedir.

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF THE WATER EXTRACT OF THE PLANT *Muscari neglectum* ON GASTRIC DAMAGE IN RATS WITH SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS

SUMMARY

The objective of this thesis was to find out the antioxidant activity and phytochemical content of the water extract of the above-ground part of *Muscari neglectum* (MN) from Sakarya city, to determine its acute toxicity in the living body, and to evaluate its positive effect against gastric ulcer induced by indomethacin (IND) by biochemical parameters and histopathological observations.

The above-ground parts of the *Muscari neglectum* plant utilised in this study were collected from the Sakarya region, thoroughly washed to remove any extraneous matter, and then dried in the shade at room temperature. For water infusion, the plant was extracted at 60°C for 30 minutes with a plant: water ratio of 1:10. The extract solution was filtered with Whatman type filter paper and frozen at -80°C for 24 hours and then dried in a lyophiliser under cold pressure. After extraction, free radical scavenging activity (DPPH), reducing antioxidant capacity (CUPRAC), iron (II) ion chelating activity (MCA), reducing capacity (FRAP), total phenolic compounds and flavonoids, were analysed by spectrophotometric method and phytochemical contents were identified by LC-MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry).

A total of 60 male Sprague-Dawley rats were utilised in the course of the study, with 24 rats employed in acute toxicity models and 36 in gastric ulcer models (n=6). For acute toxicity test, rats were divided into 4 groups according to healthy, 500, 1000, 2000 mg/kg body weights by giving *Muscari neglectum* plant. The toxic effect symptoms were followed for 24 hours. Rats were distributed into 6 groups as healthy; indomethacin (25 mg/kg); reference [40 mg/kg famotidine (FAM)] and the different concentrations of the *Muscari neglectum* above- ground water extract (100, 200, 400 mg/kg) by selecting 1/5, 1/10, 1/20 of the given limit dose. In all groups except the healthy group, indomethacin was given orally to the rats 5 min after the doses were administered. The rats were sacrificed under the influence of mild sevofluorane anaesthesia six hours after the experimental application. The stomachs of all the used animals were cut out along the large quartur, rinsed with saline and observed macroscopically. Sections taken from the tissues were histopathologically evaluated by haemotoxylated eosin staining. Biochemically, the activities of the antioxidant enzymes [superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT)] and glutathione (GSH), malonaldehyde (MDA) levels in stomach tissues were analysed using sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits.

The rutls showed that the lyophilised water extract of the above-ground part of *Muscari neglectum* plant yielded 14.974 g%. Total phenolic and flavonoid compounds were 26.0±1.21 mg GAE/g and 0.45±0.05 mg KUE/g, respectively. The % inhibition values of, free radical scavenging activity (DPPH), iron (II) ion chelating activity (MCA), reducing capacity (FRAP), analyses showed a linear increase with

increasing concentration. Our reducing antioxidant capacity (CUPRAC), results were found as 0.06 μ M TE.

According to LC-MS/MS analysis results, fumaric acid, protocatechuic acid, phloridzin dihydrate and myricetin compounds (0.30281874; 0.16369329; 0.02561198; 0.01061646 mg/g extract, respectively) were found intensely, while acetohydroxamic acid, caffeic acid, syringic acid, resveratrol, kaempferol, gallic acid, 4-hydroxybenzoic acid. It is noteworthy that acid, salicylic acid, quercetin and luteolin compounds (0.0066244; 0.00280178; 0.00575919; 0.00322667; 0.00270288; 0.00455979; 0.00475702; 0.0015531; 0.00627964; 0.00278937 mg/g extract, respectively) are also present.

It was determined that the doses of *Muscari neglectum* administered in the experimental studies did not cause any behavioural alterations (e.g. strange behaviours, eating habits, sleep, tremor, abnormal vocalisation, sensitivity to sound) or result in fatality in rats as a consequence of a 24-hour acute toxicity evaluation. These findings demonstrated that the above-ground water extracts of *Muscari neglectum* plant did not cause any toxic effects at a dose of 2000 mg/kg.

The findings of the study demonstrated that all concentrations of the water extract of the above-ground part of *Muscari neglectum* plant were able to prevent indomethacin-induced gastric mucosal damage, the strongest antiulcer effect was found in the 400 mg/kg group with 69% ($p < 0.001$), showing similar effects with the reference group.

When the *Muscari neglectum* groups were compared with the IND groups, a statistically significant ($p < 0.0001$) increase was observed in SOD activity in the 400MN group, CAT activity in all groups and GSH in 200MN and 400MN, whereas a statistically significant ($p < 0.0001$) decrease in MDA was observed in the 200MN and 400MN groups. The high antioxidant content of the water extract of the above-ground part of the *Muscari neglectum* plant has been demonstrated to offer gastroprotective effects in a model of gastric ulceration induced by indomethacin in rats and the most effective dose was found to be 400 mg/kg.

When the histopathological observations of *Muscari neglectum* water extract in gastric tissue were compared with indomethacin, it was found that 200 MN and 400 MN extracts significantly ($p < 0.05$) reduced the damage findings (lamina epithelialis erosion, epithelial degeneration and necrosis, hyperaemia in vessels).

Consequently, it was demonstrated that water extracts of the above-ground part of the *Muscari neglectum* plant did not cause toxic effects at a dose as high as 2000 mg/kg, and the phenolic components contained in its content had a protective effect on indomethacin-induced gastric damage in rats. It showed this effect by decreasing MDA levels and increasing SOD, CAT, GSH levels. It was also found that the gastroprotective effect increased depending on the dose of water extract of the plant. These effects were also supported by histopathological findings.

The protective effect of three different doses (100, 200, 400 mg/kg) of the aqueous extract of *Muscari neglectum* aerial part against gastric ulcer induced experimentally by indomethacin was investigated by biochemical parameters (SOD, CAT enzyme activities, GSH and MDA levels) and histopathological observations. It was found that the above-ground water extract of *Muscari neglectum* had a protective effect against gastric ulcer and this effect is thought to be due to the biomolecules with antioxidant properties in the plant component.

In the life of living organisms, radical compounds that are toxic to living organisms are formed by various effects during external influences and metabolic reactions, and these cause aging and cell-based harmful effects in living organisms. Phenolic compounds are the most effective molecules in preventing these effects.

Furthermore, phenolic compounds have been shown to possess antioxidant properties and to exhibit antiulcer effects. In view of these findings, the combinations of phenolic components in the content of *Muscari neglectum* above-ground water extracts could be considered as a distinct alternative treatment modality to drugs such as FAM, which is used as a reference, by acting on multiple targets (antioxidant + acid regulator + anti-inflammatory). Further studies are recommended to isolate the synergistic effects of the compounds in *Muscari neglectum* content from the plant and to conduct clinical studies. It is suggested that this plant can be used as a protective against gastric damage in humans.

The results of invitro antioxidant analyses of *Muscari neglectum* water extract and the existence of phenolic compounds in its content showed that the water extract of *Muscari neglectum* has very good antioxidant effect. In the context of this study, biochemical analyses and histopathological examinations of in vivo studies on gastrit ulcer model mice showed protective effect of *Muscari neglectum* water extract against gastric ulcer. It is believed that this positive effect is due to the antioxidant biomolecules present in the *Muscari neglectum* plant. A thorough examination of the available literature revealed no scientific studies on the effects of water extracts from *Muscari neglectum* plants on stomach diseases. It is predicted that this study will be an important reference for other researches to be conducted with *Muscari neglectum*.



1. GİRİŞ

Fitoterapi; alternatif tıbbın en önemli kollarından biri olup bitkilerle yapılan tedavi yöntemidir. (Balcı, 2019; Gülmen, 2018). Yapılan literatür araştırmaları sonucunda MN bitkisinin farklı kısımlarının bileşenlerinin analiz edildiği ve antioksidan yönünden zengin olduğu, fakat toprak üstü kısmının su ekstraktının etkilerinin canlılar üzerinde denenmediği tespit edilmiştir (Bokov ve Riethmüller, 2020; Demirci ve ark., 2015; Eroğlu ve Doğan, 2022; Eroğlu Özkan ve ark., 2018; Mahboubi ve Taghizadeh 2016; Mahomoodally ve ark., 2021; Nasrabadi ve ark., 2013; Özcan ve ark., 2018; Sanei ve ark., 2021)

Halk arasında üzüm sümbülü olarak bilinen MN; bataklık alanlarda yetişen genellikle Şubat-Mayıs aylarında çiçeklenen çok yıllık soğanlı ve otsu bir bitkidir (Lou ve ark., 2017). Muscari türlerinin yaprakları (Lim, 2014), yumruları (Tardio ve ark., 2006), çiçekleri ve çiçek tomurcukları (Tuzlacı ve Erol, 1999) çiğ ve pişirilerek tüketilen ekonomik ve farmasötik önemi olan bir bitkidir (Pehlivan ve Özler, 2003). MN' un kimyasal bileşimi ve biyolojik aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalar; homozoflavanonlar (Nasrabadi ve ark., 2013), flavonoid, alkaloid, terpenoid ve steroid bileşikleri (Göktaş ve ark., 2010; Mahboubi ve Taghizadeh 2016), urasil, süksinik asit (Lim, 2014) ihtiva ettiğini rapor etmişlerdir. MN içeriğinin antiromatizmal, antienflamatuar, anti-alerjik, afrodizyak etki, antimitojenik, antioksidan, antikarsinojenik, östrojenik- antiöstrojenik, antiaterojenik, antimikrobiyal, antitrombotik, kardiyoprotektif, nörodejenarif ve vazodilatör ve protein sentezini inhibe edici etkileri olduğu bildirilmektedir (Balasundram ve ark., 2006; Bayramoğlu ve ark., 2016; Tuzlacı ve Erol, 1999; Uçar 2004; Uğurlu ve Seçmen, 2008;). Ayrıca balgam söktürücü, siğil tedavisi, midevi, idrar arttırıcı (Guarrera ve Leporatti, 2007; Kızıllarslan ve Özhatay, 2012), göğüs uyarıcı (Usher, 1974) olarak kullanılmaktadır.

Serbest radikaller, yüksek derecede reaktif olan eşleşmemiş bir veya birden fazla elektronu bulunan ve bu özelliğinden dolayı kolaylıkla reaksiyon veren, yarı ömürlü, molekül ağırlığı düşük, kararsız atom veya moleküller olarak tanımlanır (Altınar ve ark., 2018; Phaniendra ve ark., 2015; Wu ve ark., 2013). Serbest radikaller endojen ve

ekzojen kaynaklı etkenler ile oluşabilmektedir. Bu etkenler arasında; sigara dumanı, alkol, hava kirliliği, toksik ajanlara (NSAİİ, CCl₄, acrylamide vb.) ve radyoaktiviteye maruz kalma, antikanser ajanlar, fitokimyasal maddeler, yaşlanma ve stres gibi birçok etkenin yer aldığı rapor edilmiştir (Kumar, 2011; Lushchak, 2014). Serbest radikallerin insanlarda diyabet, kanser, ateroskleroz, hipertansiyon vb. hastalıklara sebep olduğu belirtilmiştir (Kumar, 2011; Siraki ve ark., 2018).

Oksidatif stresi destekleyen koşullar altında, endojen antioksidanlar yeterli olmadığında optimal hücresel fonksiyonları korumak için diyet antioksidanları (vitaminler, eser elementler, fenolik bileşikler, karatenoidler gibi) gerekli olabilir (Aslani ve Ghobadi, 2016; Mates ve ark., 1999). Antioksidanlar, vücudu serbest radikallere karşı koruyan ve etkilerini azaltan enzimatik (CAT, SOD, GPx, GST, GR) (Aslani ve Ghobadi, 2016; Jing ve ark., 2019) ve nonenzimatik (glutasyon, bilirubin, seruloplazmin, ferritin, laktoferrin, ürik asit, polifenolik bileşikler, haptoglobinler, albümin, askorbik asit, tokoferol, eser elementler gibi) yapıda olan maddelerdir (Aslani ve Ghobadi, 2016; Karabulut ve Gülay, 2016).

Gastrik ülser; uygunsuz diyetler, stres, anksiyete, alkol ve sigara bağımlılığı, Helicobacter pylori enfeksiyonu ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ' ler) aşırı kullanımı gibi birçok etkenin neden olduğu, çok sayıda kişinin yaşam kalitesini ve üretkenliğini etkileyen, midenin yüzeysel veya daha derin muskularis mukozasını etkileyen, mukozal tabakanın bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan bir hastalıktır (Yegen, 2018).

Klinik olarak güçlü nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) biri olan İND; artrit, gut ve tendinit tedavisi için analjezik ve antipiretik etkileriyle nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Günaydın ve Bilge, 2018; Kim, 2016; Lucas, 2016). Ateş, ağrı ve şişliği, prostaglandin (PG) üreten enzimlerdeki [Siklooksijenaz (COX-1) ve (COX-2)] PG seviyelerini inhibe ederek azaltır. Bu durum PG eksikliğine neden olarak etil alkol, gastrik asit ve safra tuzlarının tahrip edici etkilerini artırmaktadır (Bjarnason 2013; Takeuchi 2012). Mide mukozasının agresif ve koruyucu savunma faktörleri arasındaki dengesizlik, redoks durumunu bozarak oksidatif ve inflamatuvar hasarı tetikler (Kwiecien ve ark., 2014). Bu bağlamda, gastrik hasardan korunmaya karşı, çok sayıda şifalı bitki ve bunların antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik potansiyeli olan aktif doğal bileşenleri, sentetik ilaçlara değerli bir alternatif oluşturmuştur (Bi ve ark., 2014; Morsy ve ark., 2013; Ogaly ve ark., 2021).

Bu araştırmanın amacı; halk arasında birçok hastalık için tedavi edici olarak kullanılan tıbbi bitkilerin (TB), biyolojik aktivitelerinin (biyolojik, farmakolojik ve toksik etkileri gibi) bilimsel kanıtlarının sağlanması ve potansiyelinin ortaya çıkarılması gerekmektedir (Kumar ve ark., 2015).Modern tıp ve alternatif tıp alanında kullanılmak üzere yeni keşiflere ihtiyaç duyduğu günümüzde fitoterapiye verilen önemin artması, vücutta antioksidan metabolizmasını çalıştıran, vücudu oksidatif strese karşı vücudu koruyan, fenolik bileşikleri bünyesinde bulunduran yeni bitkilerin çalışılması gerekliliği ön plana çıkmıştır.

Çalışmamızda Sakarya ilinden toplanan MN bitkisinin antioksidan aktivite ve fitokimyasal içerikleri tespit edilmiştir ve canlı vücudunda meydana getirdiği akut toksisitesi belirlenmiştir. Toksisite sonucunda elde ettiğimiz verilerden seçilen üç dozun (100, 200, 400 mg/kg) İND ile oluşturulan deneysel ülser modeline karşı koruyucu etkisini, biyokimyasal analizler ve histopatolojik gözlemlerle değerlendirilerek, kullanılabilirliğinin araştırılmasına katkıda bulunmayı hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşmak için Sakarya ilinden toplanan MN bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan su ekstratlarından antioksidan aktivite (spektrofotometrik) ve fenolik bileşenlerin tayini ise sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi (LC- MS/MS) ile yapılmıştır. Gastrik hasarının korunmasında antioksidan özelliklere sahip etkilerini ve mide CAT, SOD enzim aktiviteleri ile GSH ve MDA değerleri ölçülerek belirlenmiştir. Ayrıca dokularda oluşabilecek hasar fotoğraflanarak kayıt altına alınarak ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

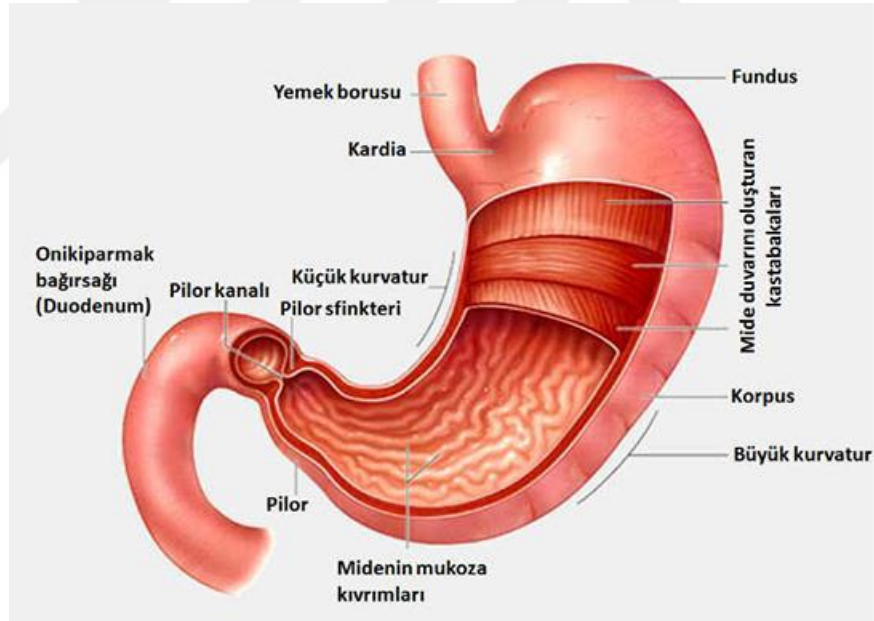


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Anatomisi

Mide diyaframın altında, transvers mezokolonun üzerinde, karın boşluğunun sol üst bölümünde yer alan, duodenum ile özofagus arasında en geniş sindirim sistemi bölümüdür (Şekil 2.1.). Ratlarda mide, vücut ağırlığının %1,8'i (3,9- 8,5 g) kadardır. Dört bölümden oluşur (Marieb ve Keller, 2017; akt. Ermiş, 2022). Bunlar;

- Kardias bölümü
- Fundus bölümü
- Korpus
- Antrium ve Pilon bölümdür.



Şekil 2.1. Midenin anatomik yapısı ve bölgeleri (Küçükler, 2018).

2.2. Midenin Görevleri

Midenin temel görevleri şunlardır;

- Tüketilen besinleri mide salgıları ile kimusa dönüşümünü sağlamak,
- Tüketilen besinleri, duodenum için hazır hale gelinceye kadar depolamak,

- Sindirim ve emilim için hazır hale gelen kimusu duodona iletmektir (Hall ve Guyton, 2013).

2.3. Mide Ülseri

Ülser, gastrik mukozada bulunan agresif faktörler (mide hidroklorik asit, pepsin, reaktif serbest radikaller ve oksidanlar) ile savunma mekanizmaları (mukus bariyeri, bikarbonat salınımı, mukozal kan akışı ve antioksidanlar) arasındaki dengesizliğin neden olduğu yaygın bir sindirim sistemi hastalığıdır (Farzaei ve ark., 2015). Alkol ve sigara kullanımı, oksidatif stres, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi kronik hastalıklarda kullanılan ilaçlar, mide ülseri oluşumu ile ilgili etiyolojik faktörlerdir (Küçükler ve ark., 2022).

Ülserler, primer ve sekonder ülserler olmak üzere 2'ye ayrılır;

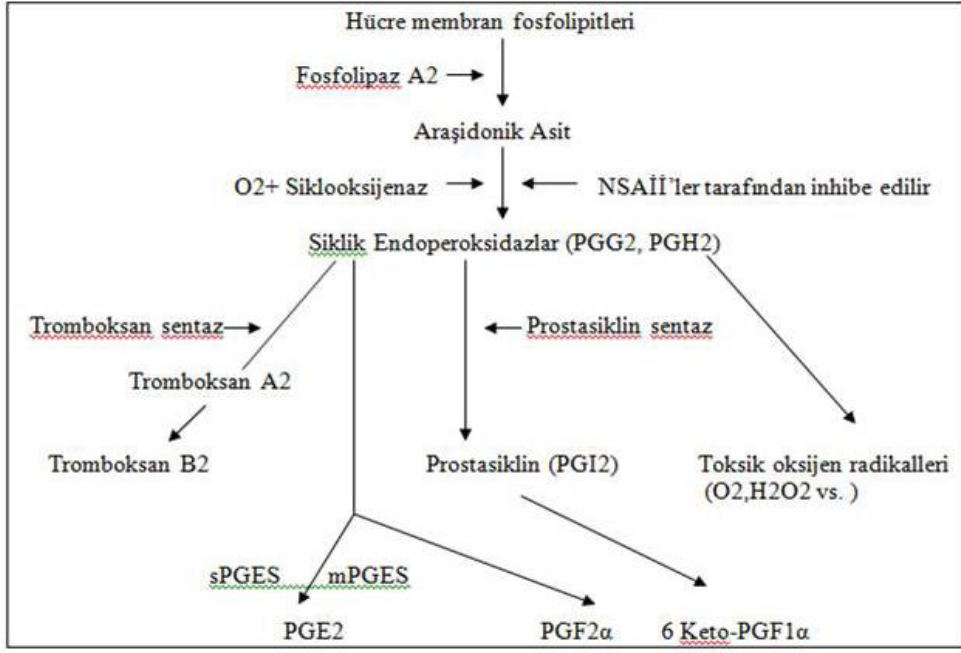
- Primer Ülserler: Çoğunlukla *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sonucu oluşan, büyük oranda duodenal yerleşimli kronik ülserlerdir.
- Sekonder Ülserler: Asetil salisilik asit ve bazı NSAİİ'lerin kullanımları, otoimmün hastalıklar ve stres, sonucu gastrik mukozal bütünlüğün bozulması sonucu oluşan, genellikle mide yerleşimli, akut ülserlerdir (Küçükler, 2018).

2.4. Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve Ülser İlişkisi

NSAİİ' ler, romatizmal hastalıkların belirti ve bulgularının tedavisinde kullanılan antiinflatuar, analjezik ve antipiretik etkiye sahip, bağımlılık yapmayan, dünyada en sık reçete edilen bir ilaç grubudur. Araşidonik asitten, tromboksan ve PG üretiminde katalizör görevi yapan COX enzimini bloke eder ve PG sentezini durdurarak ağrı kesici etki gösterirler (Çölçimen, 2020) (Şekil 2.2.).

NSAİİ'lerin COX enzim sistemini bloke etmesiyle;

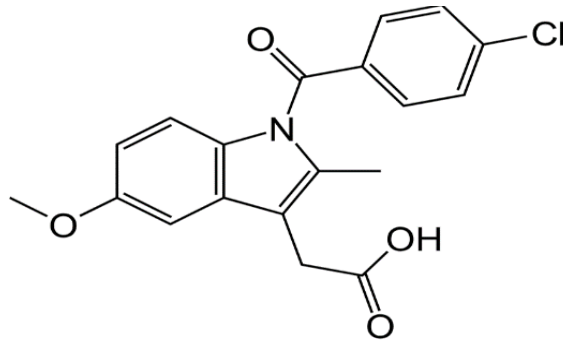
- PG biyosentezinin baskılanması, gastrik mukoza bariyerini bozarak gastrik hasar oluşumuna neden olur.
- Araşidonik asit metabolizması, 5- lipooksijenaz yolağında artış görülür. Ayrıca hidroperoksieikozatetraenoik asitin oksijeninden serbest oksijen radikali (SOR) oluşumu, gastrotoksik etki oluşturarak mukoza bariyerini bozar (Küçükler, 2018).



Şekil 2.2. Prostaglandin sentezi (Çölçimen, 2020).

2.5. İndometazin

İndometazin ($C_{19}H_{15}ClN_1O_4$) metilli bir indol asetik asit türevidir (Şekil 2.3.), beyaz-sarı renkte, pKa değeri 4,5, kristalize toz şeklinde NSAİİ grubu bir ilaçtır. Oral kullanımda gastrointestinal sistem tarafından hızlıca emilerek plazma proteinlerine bağlanır. Atılımı idrar ve dışkı yoluyla olur (Kaya, 2009; akt. Taşdemir, 2016).



Şekil 2.3. İndometazinin Yapısı.

İndometazin diğer NSAİİ'ler gibi, PG sentezinde katalizör görevi yapan COX enzimlerini bloke ederek antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösterirler. Prostaglandin biyosentezinin baskılanması sonucunda, oksidatif stres artar, mukus ve bikarbonat sentezi azalır ve gastrik hasar meydana gelir (Korkmaz ve Tabur, 2023).

Araştırmacılar PG sentezini güçlü inhibe edici özelliğinden dolayı, diğer NSAİİ'lere oranla indometazini, deneysel ülser modeli oluşturmak için daha fazla tercih etmişlerdir (Bozkurt ve ark., 2017; Halıcı, 2008; Korkmaz ve Tabur, 2023; Küçükler, 2022; Pineda-Peña ve ark., 2023).

2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış orbitalinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, düşük molekül ağırlıklı, kararsız atom, iyon veya moleküllerdir. Eşlenmemiş elektronları atom sembolü veya moleküler formülün sağ üstüne bir nokta (.) veya çizgi (-) (R^- , $R^\bullet$) koyularak gösterilirler (Paşaoğlu, 2017).

Dış orbitalindeki eşlenmemiş elektronlar, diğer molekül veya atomlarla birleşerek kararlı hale gelmek için, elektron alma veya verme eğilimi göstermektedirler. Geçiş metalleri (Fe, Cu, Mn gibi) dış orbitallerinde bir elektron taşımalarına rağmen radikal özellik göstermezken, bazı atom kombinasyonları ($NO^\bullet$, $NO_2^\bullet$ gibi) dış orbitalinde bir elektron bulundurmaları sebebiyle radikal özellik gösterirler. Serbest radikaller yalnızca elektron dizilişleri ile değil, lokal kinetik reaktiviteleri ve termodinamik yapıları ile değerlendirilirler (Valko ve ark., 2007; Halliwell ve Gutteridge, 1984; akt. Çolak, 2011)

2.6.1. Serbest radikallerin oluşum yolları

Serbest radikaller 3 şekilde oluşurlar (Gözükara, 2011). Bunlar;

1. Moleküldeki kovalent bağın yüksek sıcaklık veya yüksek enerjili elektromanyetik dalgalarla kırılması sırasında elektronlar ayrı ayrı atomlarda kalması sonucu homolitik bölünme şeklinde;
$$X : Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$$
2. Molekülden tek bir atom kaybı veya kovalent bağı meydana getiren her iki elektron atom veya atom gruplarında kalması sonucu heterolitik bölünme şeklinde;
$$X \rightarrow X^\bullet + e^-$$
$$X : Y \rightarrow X: + Y^+$$
3. Biyolojik ortamlarda en sık görülen, bir elektronun moleküle eklenmesi şeklinde;
$$X + e^- \rightarrow X^{\bullet-}$$

2.6.2. Serbest radikal kaynakları

Serbest radikaller endojen ve ekzojen kaynaklı oluşabilirler (Gürdol ve Ademoğlu, 2010).

- 1. Endojen kaynaklar;** Enzim ve proteinler, küçük moleküllerin otooksidasyonu, peroksizomlar, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri, mitokondriyal elektron transport zinciri, plazma membranıdır.
- 2. Ekzojen kaynaklar;** alkol, ağır metaller, güneş ışığı ve UV ışınları, stres, endüstri artıkları, ilaçlar, patojenik bakteri ve virüslerdir.

2.6.3. Serbest radikal türleri

Vücudumuzda metabolizma sonucu birçok toksik madde oluşur. Serbest radikaller, oksijen ve azot kaynaklı iki tür reaktif oluşturur (Tablo 2.1.) (Gürdol ve Ademoğlu, 2010).

Tablo 2.1. Oksijen ve azot kaynaklı reaktif türleri.

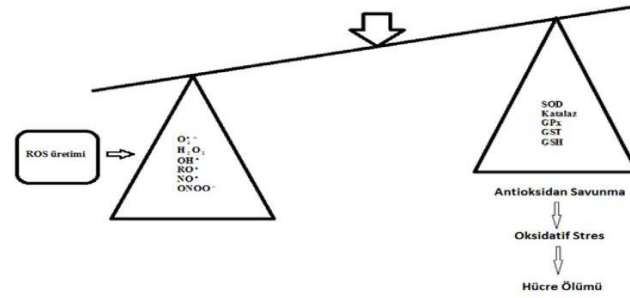
Radikaller	Radikal olmayanlar
Hidroksil (HO•)	Singlet oksijen (*O ₂)
Alkoksil (RO•)	Ozon (O ₃)
Peroksil (ROO•)	Hipoklorit asit (HOCl)
Süperoksit (O ₂ •-)	Lipit hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ •)	Hidrojen peroksit (H ₂ O ₂)
Nitrik oksit (NO•)	Peroksinitrit (ONOO•)

2.6.4. Oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri

Elektron taşıyıcı görevi olan oksijen, ATP mekanizmasında önemli bir role sahiptir. Oksijenin % 1-3'lük kısmı metabolik süreçte suya dönüşmeyip indirgenerek reaktif oksijen türlerine (ROT) dönüşür (Gürdol ve Ademoğlu, 2010). ROT düşük yoğunlukta, organizmada hücre sinyal iletimi, damar tonusu, ksenobiyotiklerin ve kanser hücrelerinin detoksifikasyonu gibi birçok biyolojik aşamada kullanılır (Karabulut ve Gülay, 2016).

Reaktif oksijen türlerinin üretimindeki artış ve yetersiz antioksidan, dengeyi bozarak vücutta oksidatif stres oluşturur (Şekil 2.4.). Oksidatif stres, hücrede DNA modifikasyonları, protein konfigürasyon bozukluğu ve lipit peroksidasyonuna sebep olarak doku ve hücre hasarına neden olur. Oksidatif stres sonucunda yaşlanma,

nörodejeneratif bozukluklar, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar, kanser, ülser gibi birçok hastalığın oluşumu gözlenir (Gözükar, 2011).



Şekil 2.4. Oksidatif stres (Uzun, 2014).

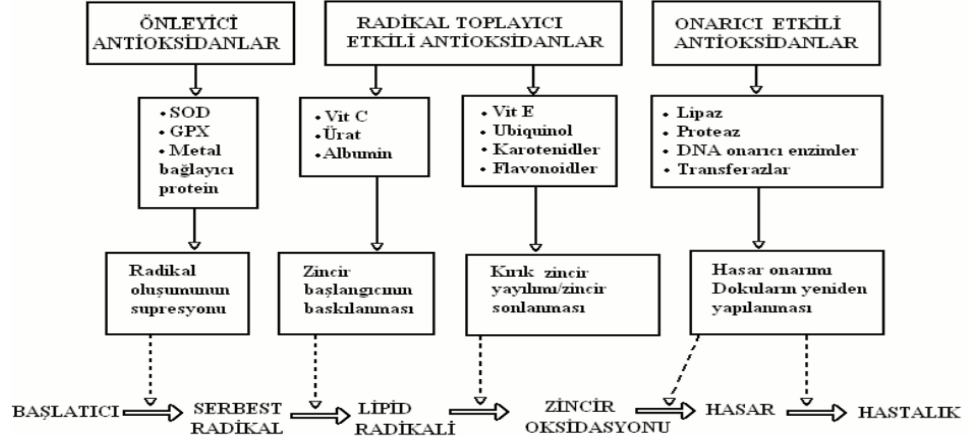
2.7. Antioksidanlar

Antioksidanlar, besinleri oksidatif bozulmalara karşı koruyan, hücre metabolizması sonucu oluşan serbest radikalleri temizleyip savunma sisteminin etkisini artırarak hastalık riskini azaltan endojen (organizmanın sentezlemesi sonucu) ve eksojen (besinlerle dışarıdan alınan) kaynaklı yapılardır. (Halliwell, 1996; akt. Gülçin, 2012).

2.7.1. Antioksidanların etkileri

Antioksidanlar etkilerini 5 şekilde gösterirler (Şekil 2.5.);

- **Bastırıcı Etki:** SOR'a bir hidrojen aktarıp aktivitelerini azaltan veya etkisizleştiren (vitaminler, flavonoidler) etki şeklidiir.
- **Onarıcı Etki:** Serbest radikal hasarının onarılmasını sağlayan etki şeklidiir.
- **Önleyici Etki:** Oksijen konsantrasyonlarını azaltma, başlatıcı reaktif türevlerini ve metal iyonlarını uzaklaştırma yoluyla serbest radikal oluşumunu önleyen etki şeklidiir.
- **Toplayıcı Etki:** SOR'ları etkileyerek onları tutma veya etkisi düşük yeni moleküle çevirerek (küçük moleküller, antioksidan enzimler ve mukus) etki oluşturur.
- **Zincir Kırıcı Etki:** Serbest oksijen radikalleriyle bağlanarak zincirlerini kırma yoluyla fonksiyonlarını engelleme (mineraller, seruloplazmin ve hemoglobin) şeklinde gösterilen etkilerdir (Adam, 2012; Gözükar, 2011).



Şekil 2.5. Antioksidan gruplar ve görevleri (Türkoğlu, 2011).

2.7.2. Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanlar doğal ve yapay olarak ikiye ayrılır (Tablo 2.2) (Çelik ve Ayran, 2020).

Tablo 2.2. Antioksidanların sınıflandırılması.

Doğal Antioksidanlar		Yapay Antioksidanlar
Enzimatik Antioksidanlar	Nonenzimatik Antioksidanlar	Fenolik Yapılı Antioksidanlar
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Mineraller (Selenyum, Çinko)	BHA (Butillenmiş Hidroksianisol)
Katalaz (CAT)	Organosülfür bileşikler (İndoller, Allil Sülfid, Allium)	BHT (Butillenmiş hidroksitoluen)
Glutasyon Peroksidaz (GPx)	Vitaminler (Vitamin A, C, E, K)	TBHQ (Tersiyer butilhidrokinon)
Glutasyon Redüktaz (GR)	Karotenoidler (Likopen, β -Karoten, Lutein)	Şelatörler
Glutasyon S-Transferaz (G-ST)	Düşük Molekül Ağırlıklı Antioksidanlar (Ürik Asit, Glutasyon)	EDTA (Etilendiamintetraasetik Asit)
	Antioksidan Kofaktörler (Koenzim Q ₁₀)	Fosforik Asit
	Polifenoller (Flavonoidler, Fenolik Asitler)	Organik Asit ve Türevleri
		PG (Propil Gallat)

2.8. Çalışmamızda Kullanılan Biyokimyasal Analizler

2.8.1. Lipit peroksidasyonu (LPO) ve Malondialdehit (MDA)

Lipit peroksidasyonu (LPO), hücre membranında bulunan doymamış yağ asitlerinin, zincir reaksiyon şeklinde ROT ile geri dönüşümsüz oksidasyonudur. Alkoksil (RO•), hidroksil (HO•), peroksil (ROO•), süperoksit (O₂•⁻) LPO'nu başlatan radikallerdir (Gürdol ve Ademoğlu, 2010).

Lipit peroksidasyonunun son ürünleri aldehit ve karbonil bileşikleridir. Malondialdehit (MDA) LPO sonucu oluşan en bilinen aldehittir. Lipit peroksidasyonu derecesi, son ürün olan MDA miktarlarının tiyobarbitürik asit testiyle (TBA) ölçüm yapılmasıyla belirlenir (Halliwell ve Gutteridge, 1986; akt. Güneş 2019).

2.8.2. Süperoksit dismutaz (SOD, E.C.1.15.1.1)

İnsanlarda sitozolde süperoksit dismutaz (Cu/Zn- SOD), mitokondride süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ve ekstrasellüler sıvılarda bulunan süperoksit dismutaz (EC-SOD) olarak üç formda bulunur. Organizmada serbest radikalleri substrat olarak kullanan tek enzim SOD, süperoksit radikallerinin ($O_2^{\cdot-}$) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizler (Gürdol ve Ademoğlu, 2010).



Antioksidan savunma sisteminin ilk basamağını oluşturarak lipit peroksidasyonunun önlenmesinde yaşamsal etkiye sahip bir metalloenzimdir (Gürdol ve Ademoğlu, 2010).

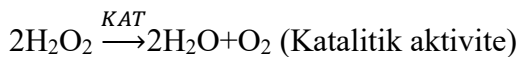
Süperoksit radikallerinin tek başına yüksek bir toksisitesi bulunmaz ancak serbest radikallerin zincir reaksiyonlarını oluşturma riskinden dolayı ortamdan temizlenmesi oldukça önemlidir (Bouayed ve Torsten 2010).

2.8.3. Katalaz (KAT, E.C. 1.11.1.6.)

Katalaz, memelilerin peroksizomlarında bulunan moleküler ağırlığı 6000 Da olan tetramerik yapıda, her bir alt birimi yapısında tek bir ferriprotoporfirin içeren bir enzimdir. Moleküler O_2 varlığında metabolizmanın bazı aşamalarında sentezlenen, singlet oksijen ve hidroksil radikalının potansiyel kaynağı olan H_2O_2 'in oksijen ve suya parçalanmasını katalizleyerek membranlarda oluşturabilecekleri geri dönüşümsüz hasarları engeller (Gözükara, 2011).

H_2O_2 konsantrasyonlarının düşük olduğu durumlarda diğer peroksidaz enzimleri görev alır (Radi ve ark., 1991).

Katalaz tüm dokularda bulunmasına rağmen yoğun olarak böbrek, kan, kemik iliği ve karaciğerde bulunmaktadır. Katalaz canlılarda katalizlediği reaksiyonlar şunlardır; (Gözükara, 2011).

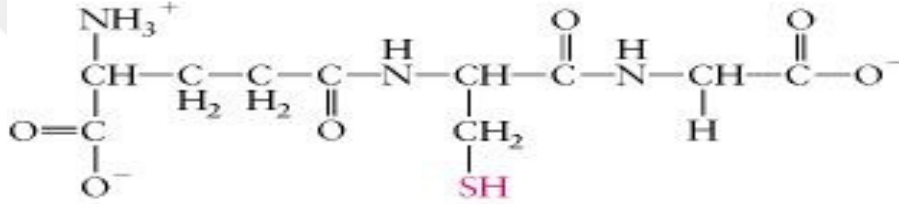
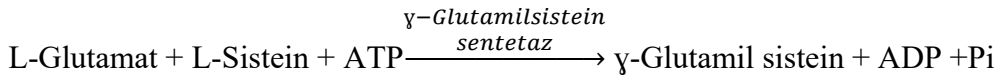


2.8.4. Glutatyon (GSH)

Glutatyon (GSH), hepatositler başta olmak üzere çoğu ökaryotik hücrede sentezlenen, sistein, glutamik asit ve glisinden oluşan, düşük molekül ağırlıklı, molekül formülü

C₁₀H₁₇N₃O₆S olan (Şekil 2.6), multifonksiyonel bir intraselüler tiyol antioksidandır (Kidd, 1997; akt. Erol, 2020).

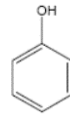
Glutasyon aynı zamanda aminoasitlerin transportu, ksenobiyotiklerin detoksifiye edilmesi, DNA, protein ve eikosonoid metabolizması, hücrelerde sinyal iletimi, hücre içi redoks durumunun korunması, immün tepkinin düzenlenmesi, vitamin E ve C' yi aktif formlarına dönüştürerek kullanılabilirliğinin artması, bazı enzimatik reaksiyonlarda substrat veya kofaktör olması gibi birçok yaşamsal olayda görev yapmaktadır (Townsend 2003).



Şekil 2.6. Glutasyon'un molekül yapısı.

2.8.5. Fenolik bileşikler

Fenolik bileşikler; aromatik halkaya bağlı -OH grubu bulunan (Şekil 2.7), buna bağlı olarak zincir kırılmasıyla ROT'i süpürücü etki gösteren, çeşitli biyolojik fonksiyonları olan, doğal olarak bitkilerde bulunan güçlü ikincil metabolizma ürünleridir. 8000'den fazla tanımlanan fenolik bileşik tanımlanmaktadır (Shahidi ve Naczki, 2003; Pietta ve ark., 2003).



Şekil 2.7. Fenol yapısı.

2.8.5.1. Fenolik bileşiklerin kullanım alanları

Endüstriyel Kullanım: Gıdalarda koruyucu ve tatlandırıcı, kozmetikte ise cilt yenileyici ürünlerde aktif bileşen olarak kullanılır.

Farmösotik Kullanım: Antienflamatuar, antioksidan ve kardiyoprotektif özellikleriyle terapötik ajan olarak kullanılır.

Tarımsal Kullanım: Doğal pestisit ve herbisit olarak kullanılır (Scalbert ve ark. 2005).

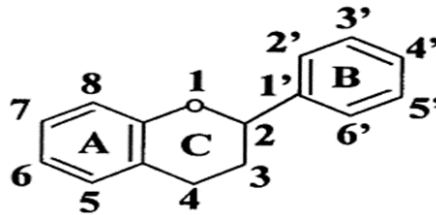
2.8.5.2. Fenolik bileşiklerin sınıflandırılması

Fenolik bileşikler tablo 2.3'te yapı ve fonksiyonlarına (Shahidi ve Naczki, 2003) göre 2 şekilde sınıflandırılarak gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Fenolik bileşiklerin yapı ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılması.

Fenolik Asitler	Flavonoidler	Tanenler	Kumarinler	Stilbenler
Hidroksibenzoik Asitler (C ₆ -C ₁ Yapı)	Flavanonlar	Gallotanenler	Basit Kumarinler	Basit Stilbenler
Hidroksisünamik Asitler (C ₆ -C ₂ Yapı)	Flavonlar	Ellajitannenler	Furanokumarinler	Oligomerik Stilbenler
Hidroksifenilasetik Asitler (C ₆ -C ₂ Yapı)	Flavanoller	Yoğun (Kondanse)Tanenler	Pirano-kumarinler	Modifiye Stilbenler
Polifenolik Asit Türevleri	Flavonoller Antosiyanidinler İzoflavonlar			

- 1. Fenolik Asitler:** Aromatik halkaya karboksil grubu bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir. (Manach ve ark., 2004).
- 2. Flavonoidler:** İki aromatik halka (C₆-C₆) ve bir üç karbonlu (C₃) yapının birleşmesiyle oluşur (Şekil 2.8). Antioksidan, antimikrobiyal, antienflamatuvar, antihipertansif, antiülserojenik ve kronik hastalık riskini azaltıcı etkileri vardır. Antioksidan, şelatlayıcı ve prooksidan aktivitesini çoklu –OH grupları kazandırır (Barbosa ve ark., 2019; Çelik ve Ayran, 2020).



Şekil 2.8. Flavonoidlerin yapısı.

- 3. Tanenler:** Bitkilerin, kabuk, meyve ve yapraklarında bulunan, suda çözünebilir ve proteinlerle kolayca kompleks oluşturabilen polifenolik bileşiklerdir (Shahidi ve Naczki, 2003; Scalbert ve ark., 2005).

4. **Kumarinler:** Benzopiron yapısında bir lakton halkası içeren, acı tat ve hoş kokuya sahip, renksiz, kristal yapılu fenolik bileşiktir (Manach ve ark., 2004; Tsao, 2010).
5. **Stilbenler:** İki aromatik halkadan oluşan, bitkilerde stres yanıtı olarak üretilen, fenolik bileşiktir (Manach et al., 2004).

Fenolik bileşiklerin kaynakları ve özellikleri Tablo 2.4' te verilmiştir.

Tablo 2.4. Fenolik bileşiklerin kaynakları ve özellikleri.

FENOLİK ASİTLER		
Fenolik Asit Adı	Kaynağı	Özellikleri
Hidroksibenzoik Asitler (C ₆ -C ₁ Yapılar)		
Salisilik asit	Söğüt ağacı kabuğu, meyveler	Antiaging, antienflamatuvar, antiseptik etki
Siringik asit	Yaban mersini, üzüm, tahıllar	Antibakteriyel ve antioksidan etki
4-Hidroksibenzoik asit	Tarçın, şarap, zeytin, bazı meyvele	Gıda koruyucu, antioksidan
Protocatechuik asit (İki -OH grubu)	Çilek, soğan, yeşil çay gibi bitkilerde	Antioksidan, antienflamatuvar, antiülser etki
Gallik asit (Üç -OH grubu)	Çay, meşe kabuğu, üzüm çekirdeği	Antikanser, antimikrobiyal ve güçlü antioksidan etki
Hidroksifenilasetik Asitler (C ₆ -C ₂ Yapılar)		
Fenilasetik Asit	Kakao ve tarçında bulunur.	Antimikrobiyal ve antiosidan etki
Hidroksifenilasetik Asit	Farklı bitki kökleri	Antioksidan ve bağışıklık destekleyici özellik
Hidroksisünamik Asitler (C ₆ -C ₃ Yapılar)		
Ferulik Asit	Pirinç, mısır, buğday kepeği	UV koruyucu, antikanser ve anti-enflamatuvar
Kafeik Asit	Kahve, elma, armut, biberiye	Antioksidan ve antienflamatuvar özellik
p-Kumarik Asit	Domates, havuç, sarımsak	Antioksidan, antimikrobiyal ve antitümör etki
Sinapik Asit	Hardal, brokoli, kabakta bulunur.	Antioksidan ve antienflamatuvar etki
Polifenolik Asit Türevleri		
Klorojenik Asit	Kahve, patlıcan, erik	Antioksidan, antidiyabetik etki
Rosmarinik Asit	Biberiye, kekik, adaçayın	Antioksidan, antimikrobiyal ve antitümör etki
Neoklorojenik Asit	Yeşil kahve çekirdekleri, bazı meyveler	Güçlü antioksidan ve metabolizma düzenleyici etki
FLAVONOİDLER		
Flavonoid Adı	Kaynakları	Özellikleri
Flavanonlar		
Naringenin	Narenciye, greyturt	Kolesterol düşürücü, anti-inflamatuvar ve antioksidan etki
Hesperidin	Limon, portakal kabuğu	Antihipertansif, damar yapısını güçlendirici etki
Flavonlar		
Luteolin	Kereviz, biber, kekik	Antikanser, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etki
Apigenin	Papatya, maydanoz, kereviz	Antioksidan ve kanser önleyici etki
Flavanoller		
Kateşin	Kakao, yeşil çay	Güçlü antioksidan, kardiyovasküler koruma
Epikateşin	Kakao, yeşil çay	Damar genişletici ve nöroprotektif etki
Flanonoller		
Kuersetin	Soğan, elma, brokoli	Antioksidan, alerji azaltıcı ve bağışıklık düzenleyici etki
Kaempferol	Lahana, çay, çilek	Antikanser ve anti-inflamatuvar etki
Mirisetin	Kırmızı şarap, soğan, nar, çilek	Antioksidan, antikanser, anti-inflamatuvar etki ve kardiyovasküler koruma
Antosiyanidinler		
Siyanidin	Çilek, kiraz, üzüm	Antioksidan ve antienflamatuvar etki
Pelargonidin	Papatya, maydanoz, kereviz	Kardiyovasküler koruma, antioksidan
İzoflavonlar		
Genistein	Soya fasulyesi, baklagiller	Menopoz semptomlarını azaltıcı, kanser önleyici ve osteoporoz riskini düşürücü
Daidzein	Soya fasulyesi, baklagiller	Hormon düzenleyici ve antioksidan etki
TANENLER		
Tanen Adı	Kaynakları	Özellikleri
Gallotanenler	Çay, meşe ağacı, üzüm	Antioksidan ve antimikrobiyal etki
Ellajitannenler	Nar, çilek, ceviz	Anti-enflamatuvar ve cilt koruma etki
Yoğun Tanenler	Kakao, kırmızı şarap	Kardiyoprotektif ve antioksidan etki

Tablo 2.4. (Devamı) Fenolik bileşiklerin kaynakları ve özellikleri.

KUMARİNLER (C₉H₆O₂)		
Kumarin Adı	Kaynakları	Özellikleri
Basit Kumarinler	Tatlı yonca, tarçın, maydanoz	Antikoagulan, antioksidan etki
Furanokumarinler	Greyfurt, kereviz, anason	Antibakteriyel ve antifungal etki
Pirano-kumarinler	Keçiboynuzu, narenciye bitkileri	Cilt koruma ve anti-enflamatuvar etki
STİLBENLER (C₆C₂C₆)		
Stilben Adı	Kaynakları	Özellikleri
Basit Stilbenler	Çam reçinesi, Japon knotweed	Antioksidan ve antimikrobiyal etki
Oligomerik Stilbenler (Viniferin, mirisetin)	Üzüm kabuğu, kırmızı şarap	Kardiyovasküler koruma
Modifiye Stilbenler (Resveratrol glikozidleri)	Yer fıstığı, kızılcaık, dut	Anti-kanserojen, yaşlanma karşıtı

2.9. Tıbbi Bitkiler

Tıbbi bitkiler, antik çağlardan günümüze kadar birçok medeniyet tarafından ilaç, baharat, gıda ve kozmetik olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda doğala yönelimde görülen artış, bitki kaynaklı ilaçların kullanımını artırmıştır (Chen ve ark., 2016; akt. Mulugeta ve ark., 2024). İçeriğindeki temel etkin biyoaktif bileşenlerin (alkaloid, terpenoid ve fenolik bileşikler), antikanser, antiülser, antioksidan, antimikrobiyal ve anti-enflamatuvar etkileri, tıbbi bitkilerin terapötik potansiyelini belirler (Chrysargyris ve ark., 2001). Modern tıbbın, geleneksel tıpla entegrasyonu ile çeşitli hastalıkların tedavisinde tıbbi bitkileri ön plana çıkarmıştır (Che ve ark., 2024).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahmini raporlarına göre, teröpatik amaçlı kullanılan 20.000 bitki bulunurken, Türkiye'de 600 kadarı yetiştirmektedir (Murat, 2007). Gelişmekte olan ülke nüfusunun %80'inden fazlası bu bitkileri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanmaktadır (Sofowora ve ark., 2013). Bitkilerin modern tıbbı tercih edilmesi, insan metabolizmasına uyumlu, daha az yan etkiye sahip olması, daha kolay ulaşılabilir ve ucuz olmasından kaynaklanır (Asase ve ark., 2008). Bitki ekstraktlarının güvenli şekilde kullanılabilmesi için, toksisiteleri ve farmakolojik etkileri belirlenmesi gereklidir (Boas ve ark., 2018).

Birçok tıbbi bitkinin içeriğindeki biyoaktif bileşenlerin gastrik mukozayı koruyucu etkilerini ve toksisitelerini belirleyen çalışmalar yapılmıştır (Adham ve ark., 2022; Athaydes ve ark. 2019; Awuchi ve ark., 2023; Barbosa ve ark., 2019; Ma ve ark., 2022; Zhang ve ark 2021).

2.10. *Muscari* Mill.

Latince “musculus” (misk) kelimesinden türetilen *Muscari* cinsi, ilk kez 1754’te İngiliz botanikçi Philips Miller’in “*The Gardeners Dictionary*” adlı kitabında değinilmiştir (Miller 1754; akt. Demirci, 2014).

Farklı sınıflandırma sistemlerinde Liliaceae (Cronquist, 1968; akt. Eroğlu, 2021) ve Hyacinthaceae (Dahlgren, 1980; akt. Eroğlu, 2021) familyalarında kategorilendirilmiştir. 2009’da yayınlanan Angiosperm Phylogeny Group (APG III) sınıflandırma sisteminde ise APG II’de Hyacinthaceae familyası, Asparagaceae: Scilloideae şeklinde adlandırılmıştır (APG III, 2009).

Asparagaceae familyası dünya üzerinde Güney Afrika ve Akdeniz’den Güneybatı Asya’ ya kadar geniş bir yayılım gösterir (Watson ve Dallwitz, 1992; akt. Filik, 2009).

Halk arasında üzüm sümbülü, dağ sümbülü, arap sümbülü, müşkürüm, misk soğanı, karga soğanı, dağ soğanı, morbaş olarak bilinen *Muscari* türleri, bataklık alanlarda yetişen genellikle Şubat-Mayıs aylarında çiçeklenen, çok yıllık soğanlı ve otsu bir bitkidir (Lou ve ark., 2017). Tohum, soğan ya da yavruların bölünmesiyle çoğalır. Çok düşük sıcaklıklara dayanıklıdır. *Muscari* türlerinin yaprakları (Lim, 2014), yumruları (Tardio ve ark., 2006), çiçekleri ve çiçek tomurcukları (Tuzlacı ve Erol, 1999) çiğ ve pişirilerek tüketilen ekonomik ve farmasötik önemi olan bir bitkidir (Pehlivan ve Özler, 2003). Türkiye’de 33 tanesi endemik olmak üzere, 50 *Muscari* türü bulunmaktadır (Eker, 2021).

- *Muscari neglectum* (MN)

Muscari neglectum Guss. ex Ten. türü, Güneybatı Avrupa’dan Güney Asya’ya kadar yayılım gösterir (İlçim ve ark., 2020). Halk arasında üzüm sümbülü olarak bilinen MN, balgam söktürücü, midevi, idrar arttırıcı, siğil tedavisi, (Guarrera ve Leporatti, 2007; Kızıllarslan ve Özhatay, 2012), göğüs uyarıcı (Usher, 1974) olarak kullanılmaktadır.

Muscari neglectum bulb (soğan) yapıları ovoid şekilli, 1-1.25 cm çapında, tunikler koyu kahverengidir. Yaprakları 3-6 adet doğrusal-mızrağımsı (linear-lanseolat) yapıda olup, uzunluğu 6-40 cm ve genişliği 2-8 mm’dir. Çiçeklerinde yoğun rasemoz (salkım), uzunluğu 1-4 cm ve genişliği 1,5-2 cm’ dir. Salkımlarında 10-35 çiçek bulunur. Uçtaki çiçekler küçük ve sterildir. Stamenler tüpün ortasında çift sıralıdır.

Çiçek rengi koyu mavi-mor, uç çiçek rengiyse açık mor ve bazen beyazdır (Şekil 2.9.) (İlçim ve ark., 2020; Lim, 2014).



Şekil 2.9. *Muscari neglectum* bitkisinin doğal ortamda çekilmiş fotoğrafı.

2.11. Tezin Amacı

Çalışmanın amacı; Sakarya ilinden toplanan MN bitkisinin su ekstraktının ratlarda meydana getireceği olası toksisiteyi belirlemek için akut toksisite testi yaparak uygun dozu belirlemek ve ratlarda İND ile deneysel olarak oluşturulan gastrik ülser modeline karşı gösterdiği koruyucu etkiyi, biyokimyasal parametreler, makroskopik ve histopatolojik gözlemler ile değerlendirmektir.

- **Tezin ikincil amacı**

Bu çalışmada Sakarya ilinden toplanan *Muscari neglectum* bitkisinin toprak üstü kısmı su ekstraktının antioksidan aktivitesini, toplam fenolik ve flavonoid madde, DPPH, CUPRAX, MCA, FRAP analizlerini spektrofotometrik yöntemlerle belirlemektir. Ayrıca biyolojik aktiviteyi, biyoaktif bileşenlerle ilişkilendirmek için fitokimyasal içerikleri LC- MS/MS cihazıyla tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2.12. Literatür Araştırması

Nasrabadi ve ark. (2013), MN bitkisinin fitokimyasal bileşiklerini n-hekzan ekstraktları ile yapmış oldukları çalışmada flavonoid, alkaloid, terpenoid ve steroid değerlerinin pozitif olduğunu bildirmişlerdir.

Demirci ve ark. (2015), *Muscari* türlerinin fitokimyasal bileşenlerini incelemiş, çiçek ve soğanlarında flavonlar, kardiyotonik glikozitler, tanin, musilaj ve saponinler tespit edilmiştir.

Eroğlu Özkan ve ark. (2018), yapmış oldukları çalışmada MN'den elde edilen farklı ekstraktların antioksidan aktivitelerini incelemişler. Ekstrelerin antioksidan kapasitesini DPPH ve MCA analizlerini belirlemişlerdir. *Muscari neglectum* toprak üstü ve soğan DPPH analizi (sırasıyla, IC50: 2.83; 8.52 mg / ml) ve metal şelatlama aktivitesi (sırasıyla % 28.99 ve % 28.07) su ekstraktları diğer özütlerle göre daha güçlü etki gösterdiğini bulmuşlardır.

Sanei ve ark. (2021), yapmış oldukları çalışmada 30 bitki türü arasından MN'nin total antioksidan kapasite (TAC) ve FRAP değerleri bakımından ilk sıralarda olduğunu belirtmişlerdir.

Mahomoodally ve ark. (2021), altı soğanlı bitkinin kimyasal bileşimlerini ve biyolojik özelliklerini vurgulamak amacıyla yaptıkları çalışmada, MN ekstraktlarının, baskın bileşik olarak kinik ve fumarik asit içerdiğini, kinik asit en yüksek çiçek özünde, ardından yaprak özütü, fumarik asit ise yaprak özünde en yüksek olduğunu, altı genotipin tüm ekstraktları ile karşılaştırıldığında, MN'un yapraklarında nispeten daha yüksek miktarda akonitik asit (1.920 mg/g ekstrakt) gözlemlemişlerdir. Ayrıca MN'un soğan özütü en yüksek radikal süpürme özelliğini, incelenen altı türün yaprak ekstraktları arasından metal şelatlama aktivitesinin 3. sırada olduğunu bulmuşlardır.

Eroğlu ve Dogan (2023) “*Sıçanlarda karbon tetraklorür kaynaklı oksidatif strese karşı MN bitki ekstraktının fitokimyasal bileşiminin ve iyileştirici etkilerinin araştırılması*” başlıklı çalışmada MN bitkisinin toprak üstü ve soğan kısımlarının etanolik liyofilize ekstraktlarının fitokimyasal içeriklerini belirlemişler ve içeriğinin kafeik asit, kinik asit, chemferol, fumarik asit, gentisik asit ve apigenin açısından zengin olduğunu ve toksik dozlarda CCl₄'e maruz kalan hastalarda MN ekstrelerinin mide hasarını azaltmada faydalı olabileceği öne sürmüşlerdir. Ancak in vivo çalışmalar ihmal edilebilir düzeyde olduğundan bu bitkinin optimal dozlarının belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varmışlardır.

Uslu ve Uslu (2019) yaptıkları çalışmada, *Prunus laurocerasus L.* bitkisinin, İND ile oluşturulan gastrik ülser modelinde, gastroprotektif etki gösterdiğini bulmuşlardır. Bu etkinin sebebinin, meyve ekstraktının içeriğinde bulunan fenolik bileşiklerden (protokatekuik asit, p-hidroksibenzoik asit, gallik asit, klorojenik asit, siringik asit, vanilik asit, ferulik asit, kafeik asit, kateşin, p-kumarik asit, rutin) kaynaklandığını düşünmüşlerdir.

Elsayed ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, *Pouteria campechiana* (Kunth) Baehni yaprak ve tohumlarının fitokimyasal olarak, protokatekuik asit, gallik asit, kuersetin ve mirisetin türevlerini içeriğini ve etanole karşı *Pouteria campechiana* 100 ve 200 mg/kg ekstraktlarının, Ranitidin (50 mg/kg; $p<0,05$) ile karşılaştırılabilir antiülserojenik etkiler gösterdiğini bulmuşlardır.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan cihazlar ve malzemeler

Çalışmada kullanılan cihaz, marka ve modelleri Tablo 3.1’de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan cihaz, marka ve modelleri.

Cihaz	Marka ve Model
Buzdolabı	Vestel Nofrost ve Beko
Çalkalamalı Su Banyosu	GFL 1083 ve Nüve Nb20
Dondurucu	Uğur UDD 100BK
Etüv	MMM Group, Ecocell 55, Nüve-FN 120
Hassas Terazi	SHIMADZU ATX224 ve ATX220
Homojenizatör	TissueLyser LT, Qiagen
Isıtcılı Manyetik Karıştırıcı	DAIHAN MSH-20A
Liyofilizatör	Biobase-BK-FD10P
Otomatik Pipetler	Eppendorf Research Pipette set 1, 2 ve BIOHIT Proline
pH Metre	METTLER TOLEDO (Seven Compact) ve SCHOTT Lab850
Saf Su Cihazı	GFL 2001/2 ve Merck Millipore
Santrifüj	Nüve-NF200, ROTINA 420- HETTICH
Soğutmalı Santrifüj	Hettich Rotina 38 R
UV-visible Spektrofotometre	BIO-TEK EPOCH, GEN 5 Yazılımlı ve SHIMADZU UV1700 PharmaSpec
Vial	Alwisa Technologies- 2ml-9-V1002
Vial kapak	Alwisa Technologies- 9-SP3002-2A
Vorteks	IKA MS-2, Heidolph ReaxTop
LC-MS/MS	Shimadzu-8030
Işık Mikroskobu	Olympus BX 51, JAPONYA

3.1.2. Kullanılan kimyasallar

Çalışmada kullanılan kimyasal ve antioksidan standart maddeler, analitik saflıkta olup Merck ve Sigma-Aldrich’den temin edilmiştir.

İndometazin: Endol[®] kapsül 25 mg/kapsül; Deva İlaç, İstanbul, Türkiye)

Famotidin: Famodin[®] tablet (20mg/tablet; Sandoz İlaç, İstanbul, Türkiye)

Süperoksit Dismutaz, Katalaz enzimlerin aktiviteleri, Glutatyon, Malonaldehit düzeyleri: Sandviç enzim bağlı immün analiz (ELISA) kitleri (BT Lab, Zhejiang, China)

Tüm deneylerde saf su kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan çözeltiler

- **PBS tampon çözeltisi (pH: 7.2-7.4):**

1 tablet PBS 200 ml saf su ile çözdürülerek doku homojenizasyonunda (1 g yaş doku / 9ml PBS) kullanılmıştır.

- **Toplam fenolik madde miktarı analizinde kullanılan çözeltiler:**

%20'lik Na_2CO_3 çözeltisi: 20 g Na_2CO_3 saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

%10'luk Folin-Ciocalteu reaktifi: 10 mL FCR saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

- **Toplam flavonoid madde miktarı analizinde kullanılan çözeltiler:**

%10'luk Alüminyum nitrat çözeltisi: 17,6 g $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

1 M Sodyum asetat çözeltisi: 13,6 g $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

- **Serbest radikal giderim aktivitesi analizinde kullanılan çözeltiler:**

0,1 mM DPPH çözeltisi: 4 mg DPPH etanolde çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

- **Demir (II) iyonlarını şelatlama aktivitesinin analizinde kullanılan çözeltiler**

2 mM FeCl_2 çözeltisi: 24,5 mg FeCl_2 saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

5 mM Ferrozin çözeltisi: 61,6 mg ferrozin saf su ile çözülerek hacmi 25 mL tamamlanmıştır.

- **Bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite analizinde kullanılan çözeltiler:**

0,01 M'lık CuCl_2 çözeltisi: 67,25 mg CuCl_2 saf su ile çözülerek hacmi 50 mL tamamlanmıştır.

$7,5 \times 10^{-3}$ M neokuprin çözeltisi: 78 mg neokuprin etanol ile çözülerek hacmi 50 mL tamamlanmıştır.

1 M'lık Amonyum asetat tamponu (pH: 6,5): 7,7 g $\text{CH}_3\text{COONH}_4$, 90 ml saf suda pH'sı 6,5'e ayarlanarak, hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.

- **İndirgeme kapasitesi analizinde kullanılan çözeltiler**

%1'lik $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ çözeltisi: 1 g $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

%10'luk TCA çözeltisi: 10 g TCA saf su ile çözülerek hacmi 100 mL tamamlanmıştır.

%0,1'lik FeCl_3 çözeltisi: 10 mg FeCl_3 saf su ile çözülerek hacmi 10 mL tamamlanmıştır.

0,2M Fosfat tamponu (pH:6,6): Balon jojeye 4,8 g NaH_2PO_4 ve 1,42 g Na_2HPO_4 , 245 ml saf suda pH: 6,6 ayarlanarak hacmi 250 ml'ye tamamlanmıştır.

3.1.4. Bitki materyali

Muscari neglectum Sakarya ilinden 2022 yılının Nisan ayında toplanmıştır. Gerekli identifikasyon işlemleri Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet SAĞIROĞLU tarafından yapılarak Sakarya Üniversitesi Herbaryumunda (SAKU) örnek materyal (M. Sağıroğlu 7068) kayıt altına alınmış ve uygun koşullarda kurutularak çalışmaya kadar saklanmıştır.

3.1.5. Hayvan materyali

Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2022/10 tarih ve 213 sayılı kararı ile çalışmada kullanılacak olan 250-300 g ağırlığındaki Sprague Dawley cinsi 60 adet erkek ratlar kullanılmıştır. Deney hayvanları, Atatürk Üniversitesi, Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarları'ndan temin edilerek, deneyler aynı birimde gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar deneye alınmadan önce gruplara ayrılmış ve standart şartlar altında beslenmiştir.

Ratlar canlı ağırlıklarını belirlemek için tartılarak, adaptasyon için 7 gün ($25 \pm 1^\circ\text{C}$) oda sıcaklığında 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ışık periyodunda standart rat yemi ve su ad libitum olarak verilmiştir.

3.2. Metot

3.2.1. Bitki ekstraktının hazırlanması

Kurutulmuş MN bitkisinin toprak üstü kısımları küçük parçalara ayrıldıktan sonra, saf su kullanılarak ekstraktlar hazırlanmıştır. Su infüzyonu için bitki: çözücü oranı 1:10

olacak şekilde 60°C’de 30 dakika boyunca çalkantılı su banyosunda 250 rpm’de ekstrakte edilmiştir (Mata ve ark., 2007). Ekstraktlar Whatman tipi süzgeç kâğıdından süzülerek -80°C’ de 24 saat bekletilmiş ve Bıobase-BK-FD10P marka liyofilizatörde soğuk vakum altında kurutulmuştur. Bitkilerin içeriğindeki bileşiklerin miktar analizi için liyofilize örneklerin tartılarak analiz edilinceye kadar renkli şişelerde +4 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. Stok çözeltinin hazırlanması

Antioksidan aktivite analizlerinde çalışılan konsantrasyonlar için liyofilize örnekler saf suda 1 mg /ml olacak şekilde çözülmüştür. Düşük konsantrasyonlar, stok çözelti seyreltilerek hazırlanmıştır.

3.2.3. Kullanılan ilaçların hazırlanması

İndometazin: Çalışmamızda kullanılan indometazin kaynağı Endol® kapsül (25 mg/kapsül, Deva İlaç) uygun dozlarda her bir rat için 1 ml olacak şekilde hesaplanmış ve saf su içinde çözdürülerek 25 mg/kg/gün tek doz oral olarak verilmiştir. Uygulanan doz daha önce yapılmış olan çalışmalardan yararlanılarak seçilmiştir (Halıcı ve ark., 2016).

Famotidin: Çalışmamızda famotidin kaynağı olarak, Famodin® film tablet (20mg/tablet, Sandoz İlaç) uygun dozlarda her bir rat için 1 ml olacak şekilde hesaplanmış ve saf su içinde çözdürülerek 40 mg/kg oral olarak verilmiştir (Halıcı ve ark., 2016).

3.2.4. *Muscari neglectum*’ un antioksidan kapasite analizleri

Muscari neglectum bitkisinin antioksidan kapasite analizleri Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde yapılmıştır.

3.2.4.1. Toplam fenolik bileşik analizi

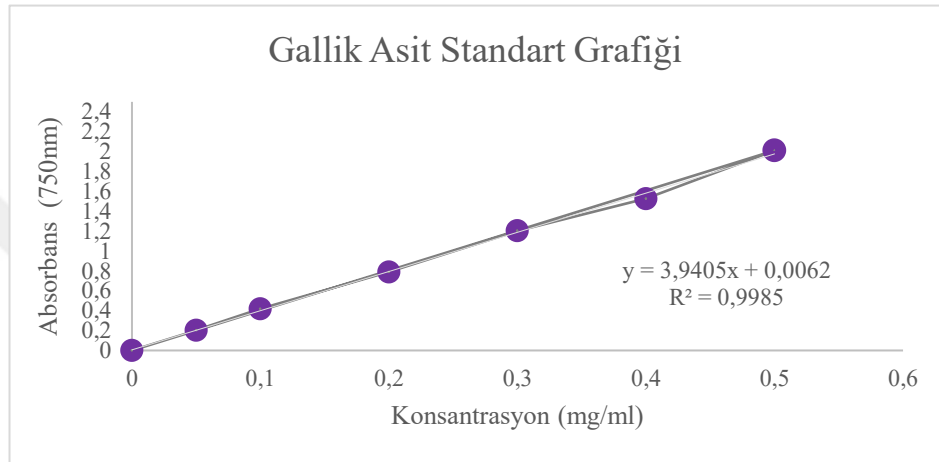
Muscari neglectum ekstraktındaki toplam fenolik bileşik analizi Folin-Ciocaltaeu yöntemine göre yapılmıştır (Gamez-Meza ve ark., 1999). Yöntem prosedürü Tablo 3.2’de verilmiştir. Bu yöntemde farklı konsantrasyonlarda (0,05-0,5 mg /ml) gallik asit alınarak standart grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.1). Standart grafiği doğru denklemini kullanarak, bitki ekstraktının toplam fenolik bileşik miktarı, mg gallik asit eşdeğeri (GAE)/g ekstre şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 3.2. Toplam Fenolik Bileşik Analiz Prosedürü.

	Kör(ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Standart	-	0,5	-
Örnek	-	-	0,5
%10'luk FCR	2,5	2,5	2,5
%20'lik Na ₂ CO ₃	7,5	7,5	7,5
Saf su	10	-	-

Oda sıcaklığında 2 saat karanlık ortamda inkübasyon

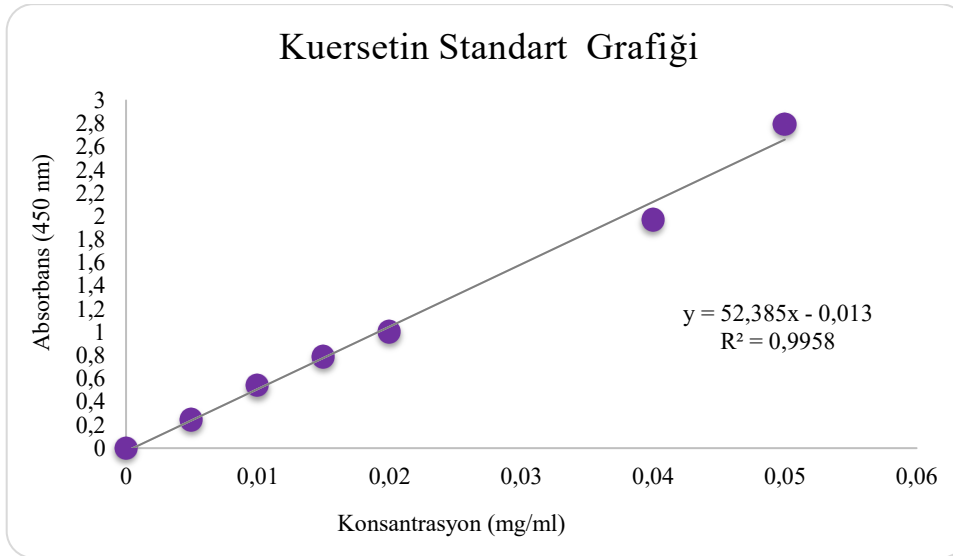
750 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama

**Şekil 3.1.** Gallik Asit Standart Grafiği.**3.2.4.2. Toplam flavonoid madde analizi**

Muscari neglectum ekstraktındaki toplam flavonoid analizi, modifiye alüminyum nitrat yöntemi ile belirlenmiştir (Moreno ve ark., 2000). Yöntem prosedürü Tablo 3.3 'da verilmiştir. Bu yöntemde farklı konsantrasyonlarda kuersetin (0,005-0,05 mg /ml) hazırlanarak standart grafiği oluşturulmuştur (Şekil 3.2). Standart grafiği doğru denklemini kullanılarak, bitki ekstraktının toplam flavonoid madde miktarı, mg kuersetin eşdeğeri (KUE)/g ekstre şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 3.3. Toplam Flavonoid Madde Analiz Prosedürü.

	Kör(ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Standard	-	0,5	-
Örnek	-	-	0,5
CH ₃ COONa	0,1	0,1	0,1
Oda sıcaklığında 1 dk. inkübasyon			
%10'luk Al(NO ₃) ₃	0,1	0,1	0,1
% 96'lık Etanol	4,8	4,3	4,3
Oda sıcaklığında 40 dk. karanlık ortamda inkübasyon			
450 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama			



Şekil 3.2. Kuersetin Standart Grafiği.

3.2.4.3. Serbest radikal giderim aktivite analizi

Blois (1958)'in kullandığı yöntemle göre, MN ekstraktının serbest radikal giderim aktiviteleri (DPPH) belirlenmiştir. Yöntem prosedürü Tablo 3.4 'da verilmiştir. Bu yöntemde farklı konsantrasyonlarda (0,1 -0,5 mg/ml) MN ekstraktı ve standart madde çözeltileri (Troloks ve BHT) hazırlanmıştır.

Serbest radikal giderim aktivitesi aşağıda formülle hesaplanmıştır.

$$\text{DPPH Giderim Aktivitesi (\% İnhibisyon)} = 1 - [(A_{\text{Örnek}} / A_{\text{Kontrol}}) \times 100]$$

A_{Kontrol} : Kontrolün absorbansı,

$A_{\text{Örnek}}$: Örneğin absorbansıdır.

Tablo 3.4. Serbest Radikal Giderim Aktivite Analiz Prosedürü.

	Kontrol (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Standard	-	1	-
Örnek	-	-	1
Etanol	1		
0,1 mM DPPH	4	4	4

Oda sıcaklığında 30 dk. inkübasyon
517 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama

3.2.4.4. İndirgeyici antioksidan kapasite analizi

Güçlü ve ark. (2006) kullandıkları yöntemle göre, bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite analizi (CUPRAC) yapılmıştır. Yöntem prosedürü Tablo 3.5'de verilmiştir. Bu yöntemde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (0,01-0,1 mg/ml) MN ekstraktları ve standart madde çözeltileri (BHT, troloks ve askorbik asit)

hazırlanmıştır. Trolox için elde edilen doğrunun eğimi ile MN ve diğer standartlar için elde edilen doğruların eğimleri oranlanarak CUPRAC aktivitesi $TEAC_{CUPRAC}$ olarak ifade edilmiştir.

Tablo 3.5. İndirgeyici Antioksidan Kapasite Analiz Prosedürü.

	Kör(ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Standard	-	0,6	-
Örnek	-	-	0,6
Saf su		0,5	0,5
0,01 M CuCl ₂	1	1	1
7,5x10 ⁻³ M Neokuproin	1	1	1
1M CH ₃ COONH ₄ tamponu	1	1	1
Oda sıcaklığında 30 dk. karanlık ortamda inkübasyon 450 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama			

3.2.4.5. Metal şelatlama aktivite analizi

Dinis ve ark. (1994) kullandıkları metotla, MN ekstraktının metal (Fe⁺²) şelatlama aktivitesi çalışılmıştır. Yöntem prosedürü Tablo 3.6 'da verilmiştir. Bu yöntemde farklı konsantrasyonlarda (0,1-0,5 mg/ml) *Muscari neglectum* ekstraktı ve standart madde çözeltisi (EDTA) hazırlanmıştır.

Ferrozin-Fe⁺² kompleksinin inhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Şelatlama Aktivitesi} = 1 - [(A_{\text{Örnek}} / A_{\text{Kontrol}}) \times 100]$$

Tablo 3.6. Metal Şelatlama Aktivitesi Analiz Prosedürü.

	Kör(ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Standart	-	1	-
Örnek	-	-	1
Saf su	4,7	3,7	3,7
FeCl ₂	0,1	0,1	0,1
Oda sıcaklığında 30 dk. inkübasyon			
Ferrozin	0,2	0,2	0,2
Oda sıcaklığında 10 dk. inkübasyon 562 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama			

3.2.4.6. İndirgeme kapasite analizi

MN ekstraktlarının indirgeme kapasitesi (FRAP) Oyaizu (1986) metoduna göre tayin edilmiştir. Yöntem prosedürü Tablo 3.7'da verilmiştir. Bu yöntemde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan (0,05-0,7 mg/ml) *Muscari neglectum* ekstraktları ve standart madde çözeltileri (BHT, BHA ve askorbik asit) hazırlanmıştır.

Tablo 3.7. İndirgeme Kapasite Analiz Prosedürü.

	Kör(ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Standard	-	1	-
Örnek	-	-	1
Saf su	1	-	-
Fosfat tamponu(0,2 M, pH=6,6)	2,5	2,5	2,5
% 1'lik $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$	2,5	2,5	2,5
50 °C'de 20 dk. inkübasyon			
% 10'luk TCA	2,5	2,5	2,5
2500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek süpernatant ayrılır			
Süpernatant	2,5	2,5	2,5
Saf su	2,5	2,5	2,5
% 0,1'lik $FeCl_3$	0,5	0,5	0,5
700 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama			

3.2.5. Fitokimyasal analizler

Çalışmada kullanılan LC-MS/MS cihaz ve metod bilgisi Tablo 3.8' de verilmiştir.

Tablo 3.8. Fitokimyasal Analiz Cihaz ve Metot Bilgisi.

Kullanılan cihaz	Shimadzu LC-MS/MS-8030
Kolon	İnertsil ODS 4; 2um, 2.1X 50 mm
Mode:	Binary gradient
Pump A	LC-20ADXR
Pump B	LC-20ADXR
Total Flow	0,4000 mL/min
Mobil Faz A	%0,1 Formik asit + su
Mobil Faz B	%0,1 Formik asit + Metanol
B Conc.	%5,0
B Curve	0
Press Max	660 bar
Autosampler Model	SIL-20ACXR
Oven(Kolon Fırını) Model	CTO-10ASvp
Oven (Kolon Fırını)Temperature	40° C
Maximum Tempeature	85 ° C

LC Time Program			
Time	Module	Command	Value
4,00	Pumps	Pump B Conc.	95
7,00	Pumps	Pump B Conc.	95
7,01	Pumps	Pump B Conc.	5
12,00	Controlller	Stop	

LC-MS/MS analiz metodunda kullanılan değişkenler [alınma zamanı (RT), ana iyonlar (m/z): Kütle/ yük oranı, belirleme katsayısı (R^2)], Tablo 3.9'da verilmiştir.

Yöntem, kullanılan standart maddeler yardımıyla analizi yapılan MN bitkisinin toprak üstü kısmı su ekstraktının içerdiği fenolik bileşiklerin miktarlarını tayin etmede kullanılmıştır.

Tablo 3.9. LC-MS/MS analiz metoduna ait analitik parametreler.

	Analitler	İyon Mod	Ana İyon ^a (m/z)	^b RT	^c R ²	Kalibrasyon Denklemi
1	Asetohidroksamik Asit	pos	76,15>58,00	0,460	0,9976508	Y = (176,410)X + 1659,81
2	Kateşinhidrat	pos	291,00>139,00	2,532	0,9985507	Y = (2926,87)X + 51488,3
3	Vanilik Asit	pos	168,95>65,00	2,762	0,9997887	Y = (188,821)X + 6696,49
4	Sirinjik Asit	pos	199,00>140,00	3,001	0,9990536	Y = (704,189)X + 4948,70
5	Timokinon	pos	165,00>137,10	3,337	0,9996327	Y = (283,007)X + 1497,65
6	Resveratrol	pos	229,00>135,00	3,632	0,9996980	Y = (568,341)X + 25876,8
7	Mirisetin	pos	319,00>153,00	3,725	0,9999108	Y = (386,902)X + 14304,4
8	Kaempferol	pos	287,00>153,00	4,222	0,9993494	Y = (1019,28)X - 164,573
9	Fumarik Asit	neg	115,30>71,20	0,859	0,9996255	Y = (86,7370)X + 2903,08
10	Gallik Asit	neg	169,10>124,90	1,483	0,9991547	Y = (470,984)X + 9299,08
11	Protokatekuik Asit	neg	152,80>108,00	2,060	0,9979319	Y = (218,743)X + 977,227
12	4-Hidroksibenzoik Asit	neg	137,20>93,00	2,550	0,9997485	Y = (665,839)X + 14377,7
13	Kaffeik Asit	neg	178,80>134,90	2,850	0,9976243	Y = (1574,98)X + 11168,7
14	Salisilik Asit	neg	137,20>93,10	3,480	0,9986714	Y = (5923,27)X + 35234,0
15	Floridzindihidrat	neg	435,30>272,90	3,523	0,9991246	Y = (767,138)X - 418,355
16	2-Hidroksisinamik Asit	neg	162,80>118,90	3,553	0,9997169	Y = (1549,20)X + 1187,06
17	Oleuropein	neg	539,20>275,10	3,587	0,9987157	Y = (516,241)X - 889,232
18	2-hiroksi 1,4 naftakinon	neg	172,80>144,90	3,654	0,9993183	Y = (2796,68)X + 11514,8
19	Naringenin	neg	271,20>150,90	3,960	0,9994315	Y = (2297,77)X + 3841,22
20	Silimarin	neg	481,10>124,90	4,000	0,9996872	Y = (408,746)X + 1601,04
21	Kuersetin	neg	300,80>150,80	4,000	0,9976786	Y = (1121,46)X + 2198,60
22	Luteolin	neg	285,20>133,00	4,122	0,9989768	Y = (1635,10)X - 3468,61
23	Alizarin	neg	238,80>211,00	4,552	0,9981747	Y = (86,8997)X - 81,4597
24	Curmin	neg	367,00>216,90	4,605	0,9998256	Y = (2647,15)X + 2523,19

3.2.6. Ham ekstratların akut toksisite testi

Dört ayrı çalışma grubu ve her grupta altışar fare içeren, toplam 24 adet rat kullanılmıştır.

1. Grup I (n=6): Sağlıklı grup
2. Grup II (n = 6): 500 mg/ kg MN
3. Grup III (n = 6): 1000 mg/kg MN.
4. Grup IV (n = 6): 2000 mg/kg MN.

İlk doz uygulamasından 12 saat önceden yem ve sudan yoksun bırakılan fare tartılıp, ağırlığına göre hesaplanan doz MN ekstraktı saf suda çözülerek gavaj yoluyla uygulanarak ayrı bir kafese alınmış ve ilk 30 dk. boyunca en az bir kez ve ilk 24 saat boyunca periyodik olarak, ilk 4 saat boyunca özel dikkat gösterilerek akut toksik semptomlar (garip davranışlar, yeme alışkanlığı, uyku, anormal ses çıkarma, sese

duyarlık, titreme ve ölüm) yönünden takip edilerek gözlemlenmiştir (Osagie-Ewekave ark., 2021).

3.2.7. Deney protokolü ve indometazin ile indüklenen ülser modeli

Hayvanlar rastgele her biri 6 rattan oluşan 6 gruba ayrılmış, çalışmada Halıcı ve ark. (2016) ülser oluşturma modeli kullanılmıştır (Tablo 3.10).

Tablo 3.10. Deney Protokolü

Deney Grupları	24 saat	0.Saat	+5 dk.	6.Saat
Sağlıklı grup	Aç	-	-	Sakrifikasyon
Kontrol grubu (İND)	Aç	-	İND (25 mg/kg)	Sakrifikasyon
Referans grubu (FAM)	Aç	40 mg/kg	İND (25 mg/kg)	Sakrifikasyon
100 MN	Aç	100 mg/kg	İND (25 mg/kg)	Sakrifikasyon
200 MN	Aç	200 mg/kg	İND (25 mg/kg)	Sakrifikasyon
400 MN	Aç	400 mg/kg	İND (25mg/kg)	Sakrifikasyon

Ülser oluşumu için deney protokolünde belirtilen 24 saat açlığı takiben MN gruplarındaki ratlara, akut oral toksisite çalışması sonucunda seçilen 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarında MN, referans grubundaki ratlara ise 40 mg/kg FAM gastrik gavaj ile oral olarak uygulanmıştır. Uygulamadan 5 dk. sonra sağlıklı grup hariç tüm ratlara 25 mg/kg dozda İND gastrik gavaj ile verilmiştir (Halıcı ve ark., 2016; AlKreathy ve ark., 2020).

3.2.8. Numunelerin alınması ve analize hazırlanması

3.2.8.1. Mide dokularının alınması ve analize hazırlanması

Deneyisel uygulamadan 6 saat sonra hafif sevofloran anestezisi altında sakrifiye edilmiş, tüm hayvanların mideleri büyük kuvartur boyunca açılarak serum fizyolojik ile yıkanmış ve makroskobik olarak incelenmiştir. Daha sonra deneme gruplarındaki tüm sıçanlara ait mide dokuları biyokimyasal incelemeler için -20 °C’de buzdolabına ve histopatolojik incelemeler için ise % 10’luk formalin solüsyonuna alınarak depolanmıştır.

3.2.8.2. ELISA analizleri için mide dokusu örneklerinin hazırlanması

Mide dokuları sıvı azot ile TissueLyser II (Qiagen) cihazında 5 mikron çapına kadar öğütülmüştür. Analizler için fosfat tamponu (pH:7.4) ile 1/9 oranında sulandırılmış ve homojenize (TissueLyser LT (Qiagen) 50 Hz, 1dk.) edilmiştir. Homojenatlar +4 °C’de 5000 rpm’de 5dk. santrifüjlenmiş ve süpernatant kısımları ELİSA analizleri için kullanılmıştır.

3.2.9. Mide dokularının biyokimyasal incelenmesi

Deneme gruplarında MN'un koruyucu etkilerini belirlemek için mide dokularında SOD, CAT enzimlerin aktiviteleri, GSH, MDA düzeyleri sandviç enzim bağlı immün ölçüm (ELİSA) kitleri (BT Lab, Zhejiang, China) kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz için reaktifler, örnekler ve standartlar kit prosedürüne göre hazırlanmıştır. Analiz aşamaları Tablo 3.11 ve 3.12' te gösterilmiştir.

Tablo 3.11. SOD, KAT enzimleri ve MDA analizlerinin aşamaları.

	Kör(µl)	Standart (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	40
Antibody	-	-	10
Streptavidin-HRP	-	50	50
37°C de 60 dk. inkübasyon ve sonra 5 kez yıkama			
Substrat A	50	50	50
Substrat B	50	50	50
37°C de 10 dk. karanlık ortamda inkübasyon ve sonra 5 kez yıkama			
Reaksiyon sonlandırıcı	50	50	50
450 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama			

Tablo 3.12. GSH analizinin aşamaları.

	Kör(µl)	Standart (µl)	Örnek (µl)
Standard	-	50	-
Örnek	-	-	50
Antibody	-	50	50
37°C de 60 dk. inkübasyon ve sonra 5 kez yıkama			
Avidin-HRP	-	50	50
37°C de 60 dk. inkübasyon ve sonra 5 kez yıkama			
Substrat A	50	50	50
Substrat B	50	50	50
37°C de 10 dk. karanlık ortamda inkübasyon ve sonra 5 kez yıkama			
Reaksiyon sonlandırıcı	50	50	50
450 nm' de spektrofotometrede okuma ve standart eğriye göre hesaplama			

3.2.10. Mide dokularının makroskobik incelenmesi

Gastrik lezyonların belirlenmesi için rat mideleri açılarak görüntüleri makroskobik değerlendirmeye alınmış, Stereo Investigatör programı ile ülser alanları ve anti-ülser etkisi (%) hesaplanmıştır (Küçükler ve ark., 2022).

3.2.11. Mide dokularının histopatolojik incelenmesi

Değerlendirme sonunda alınan doku örnekleri %10' luk formaldehit solüsyonunda 48 saat tespit edilerek, rutin doku takip işlemleri sonunda parafin bloklara gömülmüştür. Her bloktan 4 µm kalınlığında kesitler alınıp histopatolojik inceleme için hazırlanan preparatlar, hematoksilin-eozin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu ile

incelenmiştir (Olympus BX 51, JAPONYA). Kesitler histopatolojik özelliklerine göre yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak değerlendirilmiştir.

3.2.12. İstatiksel analizler

Elde edilen tüm verilerin analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmış ve veriler $p < 0,05$ anlamlı kabul edilerek değerlendirilmiştir. Biyokimyasal ve makroskopik ölçümlerdeki istatistiksel değişiklikler ve anlamlılık düzeyleri “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” testi ile açıklanmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda Tukey hoc testi uygulanmıştır. Histopatolojik incelemelerde gruplar arası karşılaştırılmada Duncan testi, grup etkileşiminin saptanmasında non parametrik Kruskal-Wallis testi, gruplar arasındaki farklılıkları belirlenmesi için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.



4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. *Muscari neglectum* Su Ekstraktı Verimi

Çalışmada MN bitkisinin su ekstraktının liyofilizasyonu sonucu % $14,974 \pm 0,15$ gr verim sağlanmıştır.

4.2. Antioksidan Aktivite Yöntemleri

4.2.1. Toplam fenolik ve flavonoid analiz sonuçları

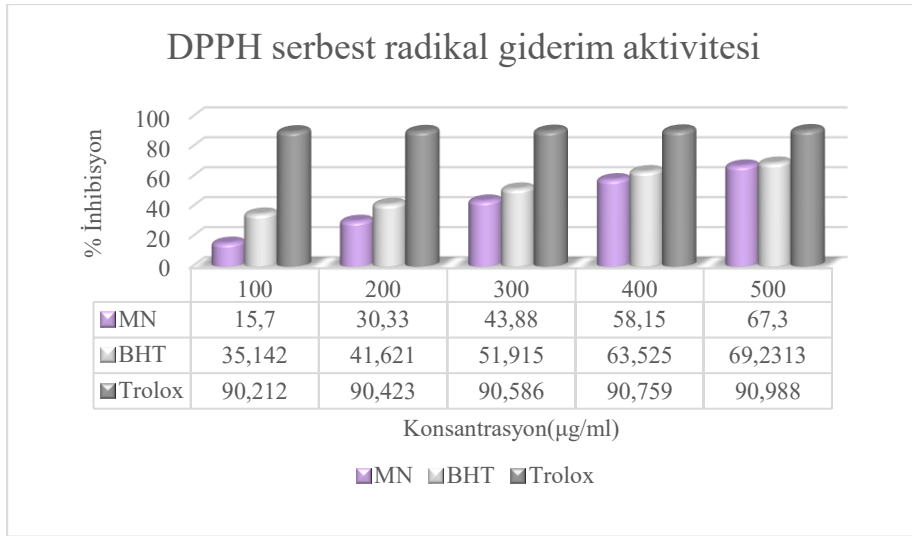
MN'un su toprak üstü ekstraktı toplam fenolik içerik, gallik asit eşdeğeri ve toplam flavonoid içerik, kuersetin eşdeğeri olarak hesaplanmıştır. Sonuçlar 3 paralel testin ortalaması ve standart hata olarak gösterilmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Toplam Fenolik ve Flavonoid Analiz Sonuçları.

Toplam Fenolik İçerik (mg GAE/g kuru bitki)	Toplam Flavonoid İçerik (mg KUE/g kuru bitki)
$26,0 \pm 1,21$	$44,02 \pm 1,52$
Gallik Asit Standart Grafik Denklemini	Kuersetin Standart Grafik Denklemini
$y = 3,9405x + 0,0062$	$y = 52,385x - 0,013$

4.2.2. Serbest radikal giderim aktivite analizi (DPPH)

MN bitkisinin toprak üstü kısmının su ekstraktının serbest radikal giderim aktivite (% inhibisyon) değerleri 100-500 µg/mL konsantrasyonda analiz edilerek, BHT ve Troloks standartları ile karşılaştırmaları yapılmıştır (Şekil 4.2.). Yapılan karşılaştırmalar artan konsantrasyona bağlı artış göstermiştir. BHT ve MN 500 µg/mL konsantrasyonları karşılaştırıldığında benzer serbest radikal giderim aktivitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Troloksun ise BHT ve MN' den çok yüksek serbest radikal etkiye sahip olduğu görülmüştür.



Şekil 4.1. DPPH serbest radikal giderim aktivite analiz sonuçları.

4.2.3. İndirgeyici antioksidan kapasite analizi (CUPRAC)

MN'un su toprak üstü ekstraktı ve standart antioksidanlardan (Askorbik asit, BHT, Trolox) elde edilen doğru denklemleri ve absorbens sonuçlarından kalibrasyon grafiklerinin eğimleri oranlanarak TEAC_{CUPRAC} değerleri hesaplanmıştır (Tablo 4.2). *Muscari neglectum* bitkisi su ekstraktı, diğer standartlarla karşılaştırıldığında çok düşük indirgeyici aktivite göstermiştir.

Tablo 4.2. *Muscari neglectum* ve standartların TEAC_{CUPRAC} değerleri.

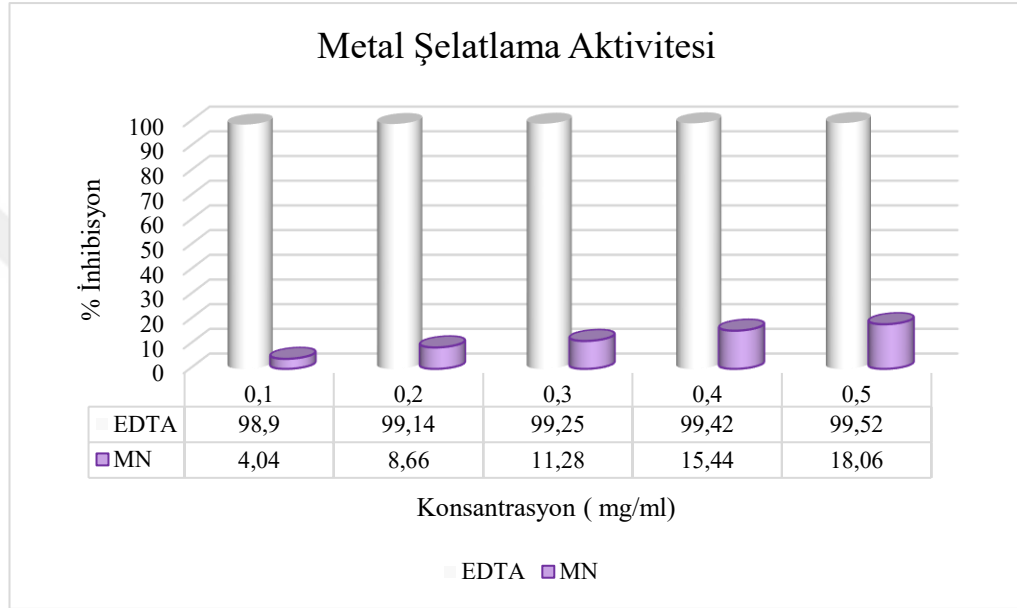
	Doğru Denklemleri	TEAC _{CUPRAC}
Trolox	$y = 0,012x + 1,1962$	1 µM TE
BHT	$y = 0,011x + 1,1388$	0,92 µM TE
Askorbik asit	$y = 0,0171x + 1,0535$	1,43 µM TE
MN	$y = 0,0007x + 0,0312$	0,06 µM TE

4.2.4. Metal (Fe²⁺) şelatlama aktivite analizi (MCA)

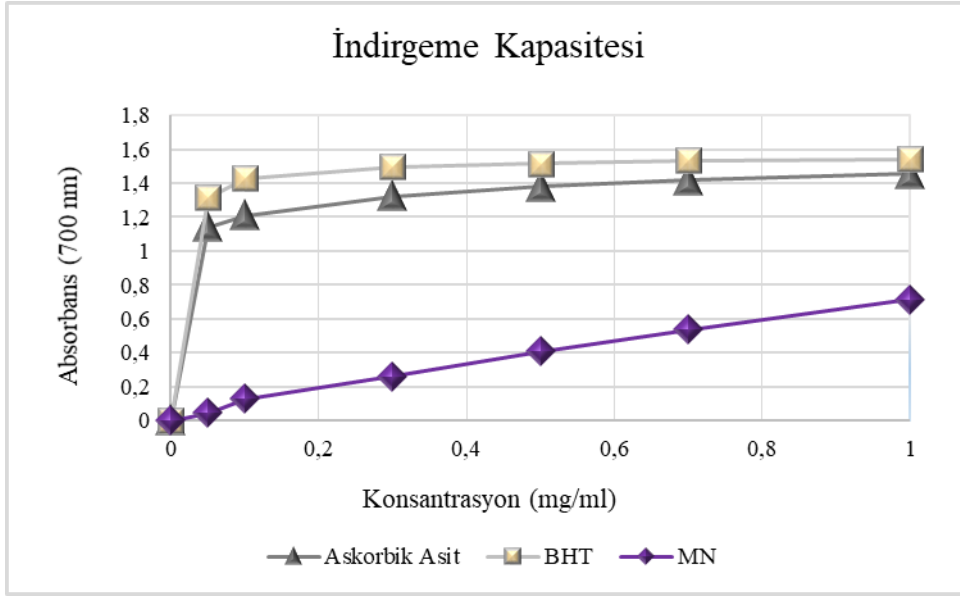
Muscari neglectum bitkisinin toprak üstü kısmının su ekstraktının metal şelatlama aktivite (% inhibisyon) değerleri 0,1-0,5 mg/ml konsantrasyonda analiz edilerek, EDTA standartı ile karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 4.3., Şekil 4.2.). Sonuçlara göre MCA % inhibisyon değerleri artan konsantrasyona bağlı artış göstermiştir. *Muscari neglectum* bitkisi su ekstraktının en yüksek konsantrasyonda dahi, EDTA kadar yüksek bir MCA göstermemiştir.

Tablo 4.3. Metal Şelatlama Aktivite Analiz Sonuçları.

C(mg/ml)	% İNHİBİSYON	
	MN	EDTA
0,1	4,04±0,56	98,9±0,01
0,2	8,66±0,05	99,14±0,01
0,3	11,28±0,21	99,25±0,008
0,4	15,44±0,15	99,42±0,004
0,5	18,06±0,01	99,52±0,005

**Şekil 4.2.** Demir (II) İyonlarını Şelatlama Aktivite Analizi.**4.2.5. İndirgeme kapasite analizi**

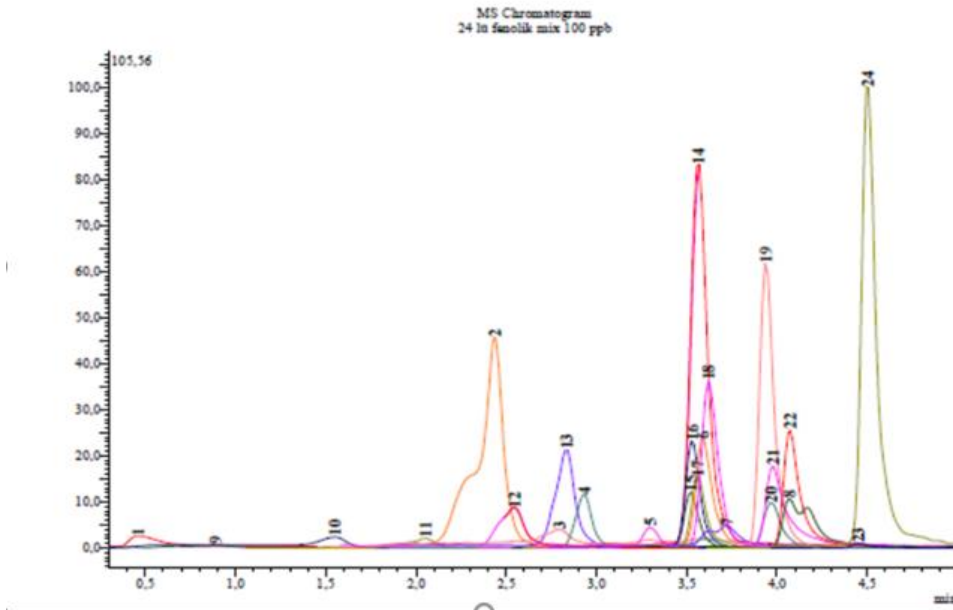
Muscari neglectum su ekstraktı BHT, ve askorbik asit standartlarıyla karşılaştırılarak konsantrasyon-absorbans grafikleri çizilmiştir (Şekil 4.3). İndirgeme kapasitesi analizinde absorbans değerinin ile indirgeme kapasitesi doğru orantılıdır. MN bitkisinin artan konsantrasyona bağlı artan bir indirgeme kapasitesi olduğu, ancak BHT ve askorbik asitten oldukça düşük olduğu görülmüştür.



Şekil 4.3. İndirgeme Kapasite Analiz Sonuçları.

4.3. Fenolik İçerik LC-MS/MS Analiz Sonuçları

MN'un su ekstraktının toprak üstü kısımlarının fenolik içeriğinin belirlenmesi için, yapılan sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisine (LC-MS/MS) göre analizde 24 fenolik bileşik içinden 14 bileşiğin varlığı belirlenmiş, sırasıyla protokatekuik asit, fumarik asit, floridzin dihidrat ve mirisetin bileşiklerinin yoğun bulunduğu tespit edilmiştir. Tespit edilen fenolik maddelerin isimleri ve konsantrasyonları Tablo 4.4'te verilmiştir. Fenolik maddelerin spektrumu Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. MN'a ait LC-MS/MS spektrumu.

Tablo 4.4. MN'a ait fenolik bileşiklerin LC-MS/MS konsantrasyonları.

Sıra no	Bulunan Fenolik Maddeler	Konsantrasyon (mg/g ekstre)
1	Acetohydroxamic Acid (+)	0,066244
2	Catechinhydrate (+)	-
3	Vanilic Acid (+)	-
4	Syringic Acid (+)	0,00575919
5	Thymoquinone (+)	-
6	Resveratrol (+)	0,00322667
7	Myricetin (+)	0,01061646
8	Kaempferol (+)	0,00270288
9	Fumaric Acid (-)	0,030281874
10	Gallic Acid (-)	0,00455979
11	Protocatechuic Acid (-)	0,16369329
12	4-Hydroxybenzoic Acid (-)	0,00475702
13	Caffeic Acid (-)	0,00280178
14	Salisilic Acid (-)	0,0015531
15	Phloridzinyhydrate (-)	0,02561198
16	2-Hydroxycinnamic Acid (-)	-
17	Oleuropein (-)	-
18	2-hydroxy-1,4 naphthaquinone (-)	-
19	Naringenin (-)	-
20	Silymarin (-)	-
21	Quercetin (-)	0,00627964
22	Luteolin (-)	0,00278937
23	Alizarin (-)	-
24	Curmin (-)	-

4.4. Akut Toksisite Testine Ait Bulgular

Akut toksisite değerlendirmesinin 24 saatlik verileri (Tablo 4.5), MN'un toprak üstü kısımlarının su ekstraktının, ratlarda herhangi bir davranış değişikliği ve ölüme neden olmadığını ve MN' un öldürücü dozunun 2000 mg/kg'ı aştığını göstermiştir.

Sonuçlara göre oluşturulan deney gruplarında dozlar, verdiğimiz limit dozun 1/5, 1/10, 1/20'si şeklinde hesaplanmıştır.

Tablo 4.5. Akut toksisite değerlendirmesinin 24 saatlik verileri.

MN Dozu (mg/kg)	Gözlemler						
	Garip Davranışlar	Yeme Alışkanlığı	Uyku	Titreme	Anormal Ses Çıkarma	Sese Duyarlılık	Ölüm
0	-	-	-	-	-	-	-
500	-	-	-	-	-	-	-
1000	-	-	-	-	-	-	-
2000	-	-	-	-	-	-	-

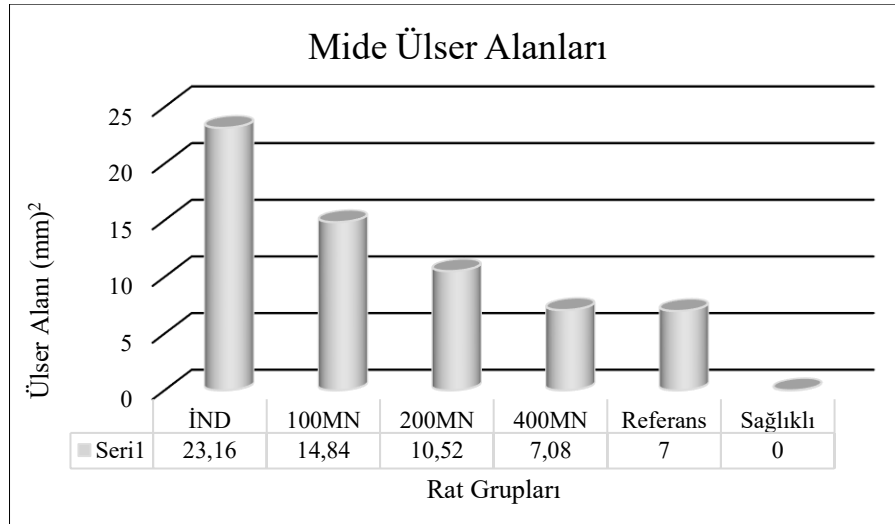
4.5. Mide Dokularına Ait Makroskopik Bulgular

Bu çalışmada İND ile oluşturulan deneysel ülser modeli üzerine MN bitkisinin farklı dozlarının (100, 200 ve 400 mg/kg) ve FAM 40 mg/kg dozunun anti-ülser etkileri fotoğraflanarak incelenmiştir (Şekil 4.6). İND uygulaması önemli oranda ülser alanı meydana getirmiştir. MN ekstrelerinin doz artışına bağlı olarak tüm dozlarının indometazinin indüklediği gastrik mukozal hasarlanmayı önlediği ($p<0,001$), en güçlü antiülser etkiyi %69 ile 400 mg/kg dozunun gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4.6). Anti-ülser etkinin derecesinin anlaşılabilmesi amacıyla kullanılan H_2 reseptör antagonisti olan FAM ile karşılaştırıldığında 400 mg/kg dozu ile benzer etkiye sahip olduğu görülmüştür (Şekil 4.5).

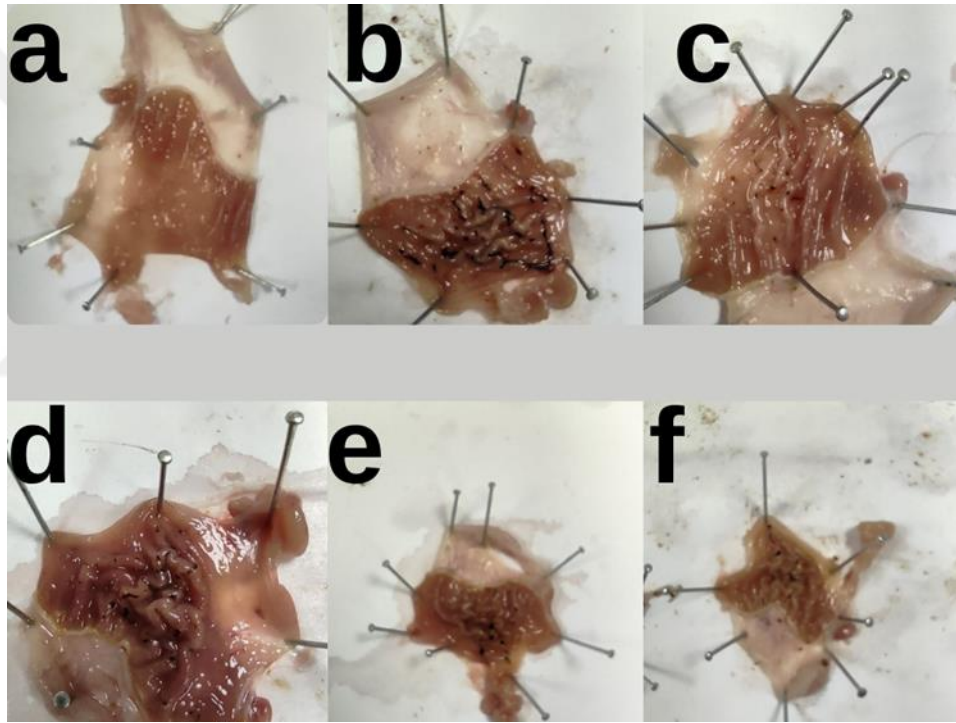
Tablo 4.6. Sıçanlarda İND kaynaklı gastrik ülser üzerinde FAM ve MN ekstraktı farklı dozlarda uygulamasının ülser alanı ve anti-ülser etkisi.

Gruplar	Doz (mg/kg)	n	Ülser Alanı (mm ²)	Anti-ülser etki (%)
SAĞLIKLI		6	0,0±0,0 ^d	-
İND	25	6	23,16±3,76 ^a	-
FAM	40	6	7,0±0,07 ^c	67%
100 MN	100	6	14,84±6,5 ^{b,c}	36%
200 MN	200	6	10,52±3,83 ^{b,c}	54%
400 MN	400	6	7,08±1,97 ^c	69%

Ülser alanı (mm²) ölçümlerinin ortalaması (ortalama ± SD) şeklinde gösterilmiştir. % Antiülser etki: ((İND-Uygulama/İND)*100) formülü kullanılarak belirlenmiştir. Tedavi edilen gruplar, indometazin grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Farklı harfler ^{a, b, c, d} aynı sütunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ($p<0,001$) gösterir.



Şekil 4.5. Mide Ülser Alanları.



Şekil 4.6. Mide makroskopik görünümüleri.

(a), sağlıklı grup; (b), indometazin grubu; (c), referans grubu (40 mg/kg famotidin); (d – f), sırasıyla 100, 200 ve 400 mg/kg vücut ağırlığı MN.

4.6. Mide Dokularına Ait Histopatolojik Bulgular

Sağlıklı grup: Mide dokularının histopatolojik incelenmesinde, normal histolojik yapıda olduğu gözlenmiştir (Şekil 4.7.a).

İndometazin grup: Mide dokularının histopatolojik incelenmesinde, Tunika mukozada, lamina epitelyaliste şiddetli düzeyde lamina propriyaya kadar ilerleyen erezyon ve ülserasyon görülmüştür. Epitellerde şiddetli düzeyde dejenerasyon ve nekroz, interstisyel aralıklarda hücre infiltrasyonu ve kanama odakları belirlenmiştir. Submukozada şiddetli ödem ve damarlarda şiddetli düzeyde hiperemi gözlenmiştir (Şekil 4.7.b).

Referans grup: Mide dokularının histopatolojik incelenmesinde, Lamina epitelyaliste çok hafif düzeyde erezyon, epitellerde dejenerasyon nekroz, lamina propriyada damarlarda orta düzeyde hiperemi tespit edilmiştir (Şekil 4.7.c).

100 MN grup: Mide dokularının histopatolojik incelenmesinde, Lamina epitelyaliste orta düzeyde lamina propriyaya varan erezyonlar, epitellerde orta düzeyde dejenerasyon, nekroz belirlenmiştir. Submukozada şiddetli düzeyde ödem gözlenmiştir (Şekil 4.7.d).

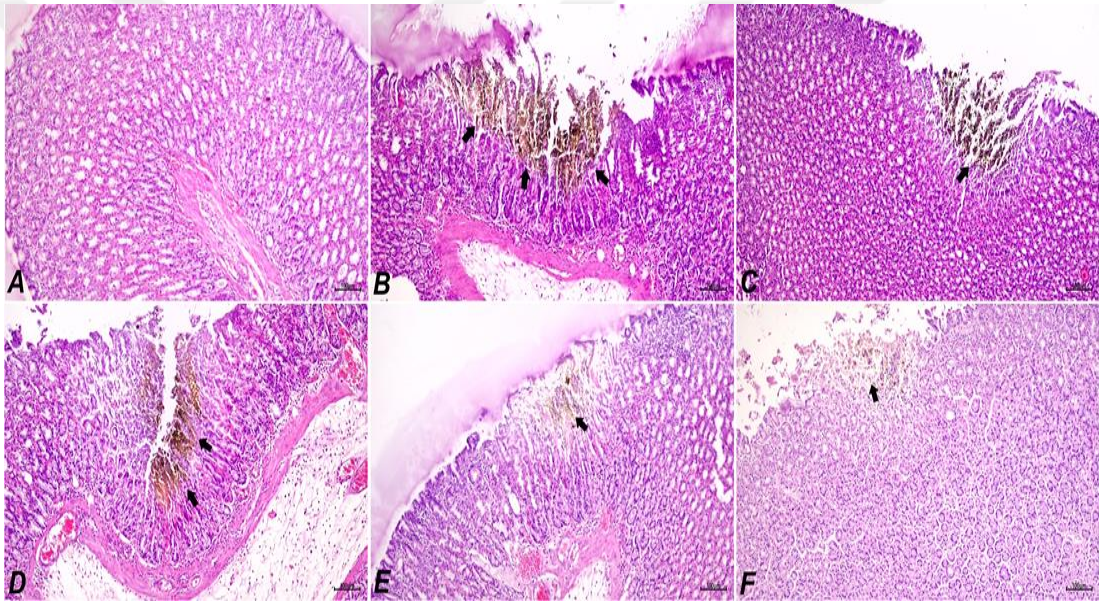
200 MN grup: Mide dokularının histopatolojik incelenmesinde, lamina epitelyaliste hafif düzeyde erezyon, epitellerde dejenerasyon ve nekroz damarlarda orta düzeyde hiperemi görülmüştür. Submukozada hafif düzeyde ödem gözlenmiştir (Şekil 4.7.e). İndometazin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

400 MN grup: Mide dokularının histopatolojik incelenmesinde, Lamina epitelyaliste çok hafif düzeyde erezyon, epitellerde dejenerasyon ve nekroz, damarlarda hafif düzeyde hiperemi görülmüştür (Şekil 4.7.f). İndometazin grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) tespit edilmiştir.

Yapılan mide dokusu histopatolojik gözlemleri, doz artışına bağlı olarak MN ekstraktlarının, hasar bulgularını (lamina epitelyaliste erezyon, epitellerde dejenerasyon ve nekroz, damarlarda hiperemi) azalttığını, 400 MN grubu, referans grubuyla karşılaştırıldığında benzer etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Histopatolojik bulgular Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Mide dokularında histopatolojik bulguların skorlanması.

	Lamina epitelyaliste erezyon ülserasyon	Epitellerde dejenerasyon ve nekroz	Damarlarda hiperemi	Submukozada ödem
Kontrol	-	-	-	-
İndometazin	++++	++++	++++	++++
Referans	+	++	++	-
100 MN	+++	+++	++++	++++
200 MN	++	++	+++	+
400 MN	+	+	++	-



Şekil 4.7. Gastrik morfoloji ve H&E boyamanın sonuçları.

Gastrik H&E boyama bölümünün sonuçları 100 mikron. (A), sağlıklı grup; (B), İND grubu; (C), FAM; (D-F), sırasıyla 100, 200 ve 400 mg/kg vücut ağırlığı MN. Nekrotik alan (oklar). H&E. Çubuk:100μm.

4.7. Biyokimyasal Parametreler

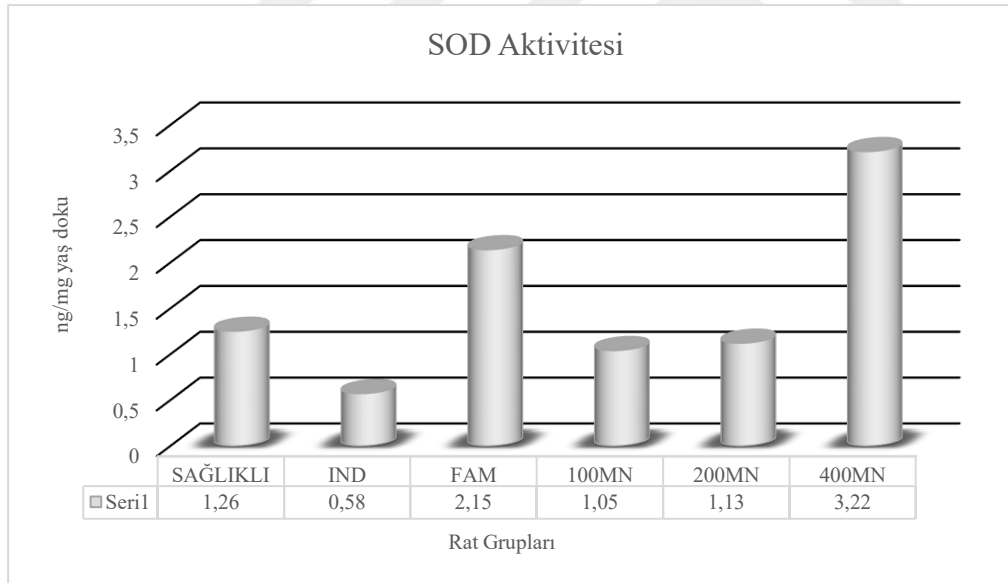
Serbest oksijen radikalleri, indometazin tarafından indüklenen ülserlerin meydana gelme sürecinde önemli etkiye sahiptir. Bu sebeple çalışmamızda indometazin MN' nin antioksidan savunma mekanizması üzerine etkisi, GSH, MDA analizleri ve SOD ve CAT enzim aktiviteleri ile belirlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Rat mide dokusu SOD, CAT enzim aktivitesi ile GSH ve MDA sonuçları.

Gruplar	Doz (mg/kg)	n	SOD (ng/mg yaş doku)	CAT (ng/ mg yaş doku)	GSH (mg/ g yaş doku)	MDA (nmol/mg yaş doku)
SAĞLIKLI		6	1,26±0,09 ^b	16,83±0,14 ^c	113,16 ±0,01 ^b	0,59 ±0,11 ^b
İND	25	6	0,58 ±0,2 ^a	6,61 ±0,01 ^a	49,81 ±0,01 ^a	1,13 ±0,11 ^a
FAM	40	6	2,15 ±0,1 ^c	33,99 ±0,1 ^c	137,5 ±0,1 ^b	0,55 ±0,08 ^{b,c}
100MN	100	6	1,05 ±0,15 ^{a,b}	14,71 ±0,4 ^{b,c}	71,46 ±0,14 ^a	1,05 ±0,17 ^a
200MN	200	6	1,13 ±0,05 ^{a,b}	18,21 ±0,14 ^c	124,52 ±0,11 ^b	0,56 ±0,07 ^{b,c}
400MN	400	6	3,22 ±0,20 ^d	26,49 ±0,08 ^d	134,51±0,13 ^b	0,31±0,09 ^c

Sonuçlar, ölçüm ortalaması ± standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Ülser kontrol grubuna (İND) göre aynı sütunda aynı harflerle gösterilen değerlerin arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı kabul edilmiştir ($p>0.05$). Farklı harflerle gösterilen değerler arasında anlamlı bir fark olduğu kabul edilmiştir ($p<0.05$).

Mide dokularında süperoksit radikallerinin süpürülmesinde görev alan antioksidan enzim SOD, sağlıklı, İND, FAM, 100MN, 200MN ve 400MN deney gruplarındaki sırasıyla 1,26±0,09; 0,58 ±0,2; 2,15 ±0,1; 1,05 ±0,15; 1,13 ±0,05; 3,22 ±0,20 ng/mg yaş doku olarak ölçülmüştür (Tablo 4.8., Şekil 4.8.).



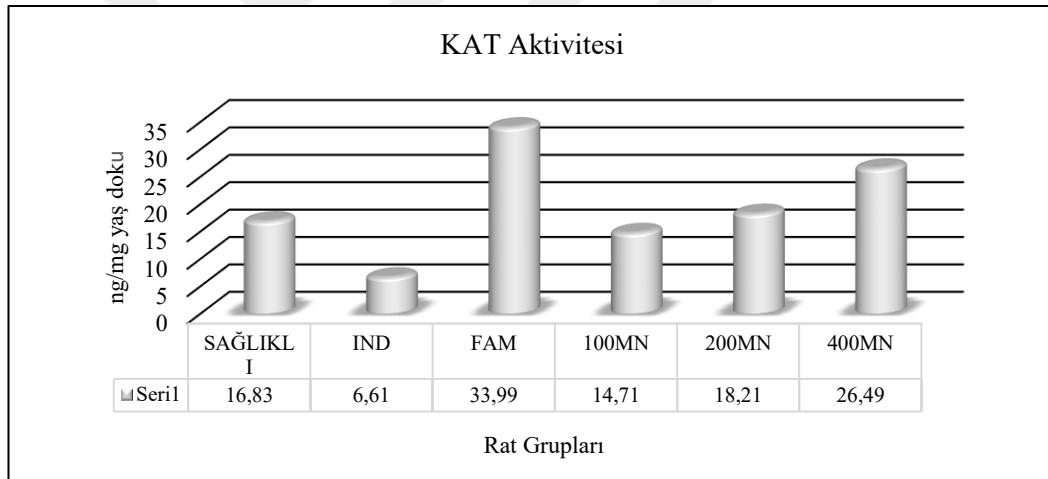
Şekil 4.8. Rat mideleri SOD enzim aktivitesinin grafiksel gösterimi.

Sağlıklı grupla İND, FAM, 400MN gruplarının SOD aktivitesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0.05$). Hem sağlıklı hemde İND grupları; 100MN, 200MN gruplarının SOD aktiviteleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). FAM, 400MN grupları ile İND grubunun SOD aktiviteleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamının yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.0001$). Etkisini denediğimiz MN'nin dozları arasında ise en

iyi etki 400 mg/kg dozunun olduğu, hatta referans ilaç olan FAM'dan daha fazla etkili olduğu görülmüştür ($p<0.0001$).

Mide dokularında hidrojen peroksitin parçalanmasında görev alan antioksidan enzim CAT aktivitesi sağlıklı, İND, FAM, 100MN, 200MN ve 400MN deney gruplarındaki sırasıyla $16,83\pm0,09$; $6,61\pm0,01$; $33,99\pm0,1$; $14,71\pm0,4$ $18,21\pm0,14$; $26,49\pm0,08$ ng/mg yaş doku olarak ölçülmüştür (Tablo 4.8., şekil 4.9.).

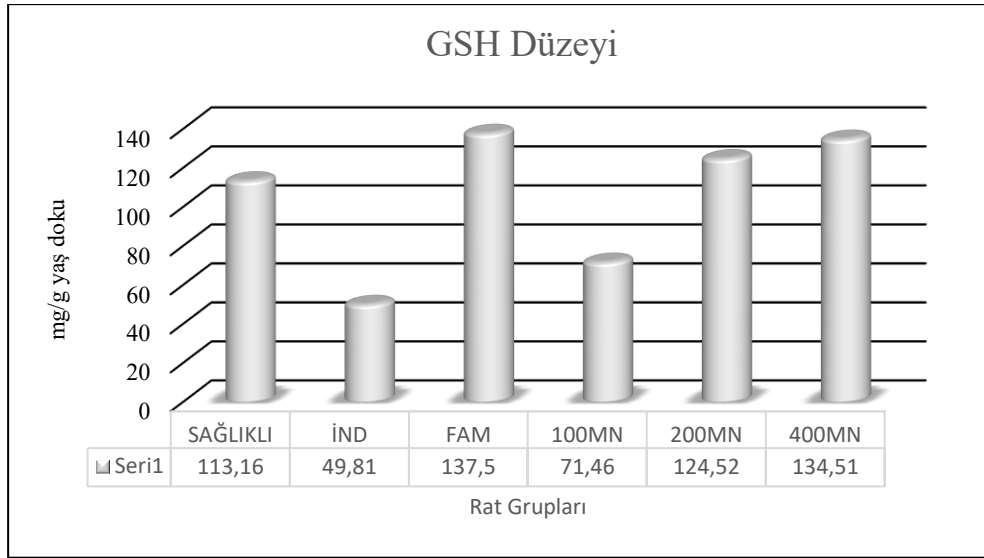
Sağlıklı grupla 100MN ve 200MN gruplarının CAT aktiviteleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0.05$). FAM ve 400MN grupları CAT aktivitesi sağlıklı grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0.001$). İND grubunun diğer gruplarla CAT aktiviteleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamı oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.0001$). Etkisini denediğimiz MN'nin bütün dozları CAT aktivitesini arttırmış, en etkili dozun ise 400mg/kg olduğu görülmüştür ($p<0.0001$).



şekil 4.9. Rat midelerinde  l len KAT enzim aktivitesinin grafiksel gösterimi.

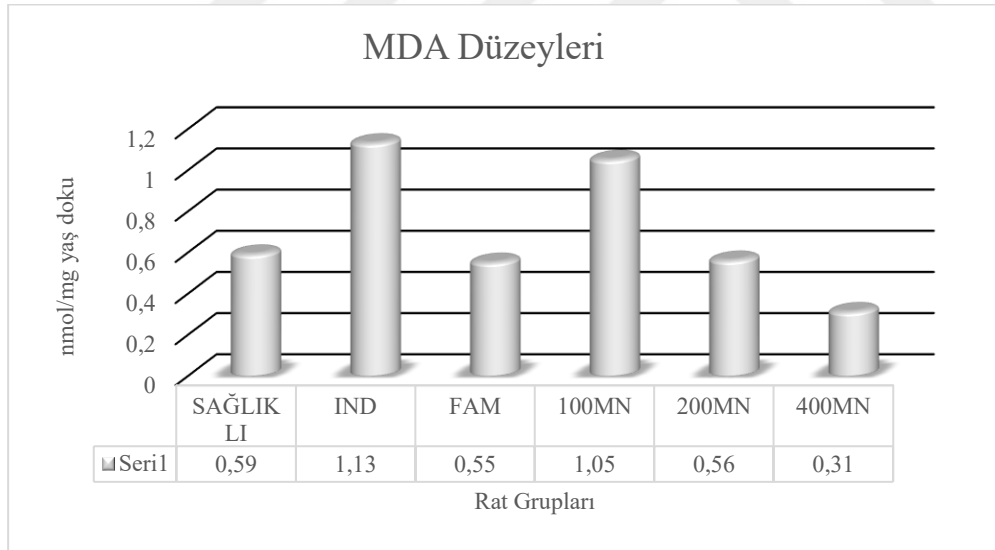
Mide dokularında GSH düzeyleri; sağlıklı, İND, FAM, 100MN, 200MN ve 400MN deney gruplarındaki sırasıyla, $113,16\pm0,01$; $49,81\pm0,01$; $137,5\pm0,1$; $71,46\pm0,14$; $124,52\pm0,11$; $134,51\pm0,13$ mg/g yaş doku olarak ölçülmüştür (Tablo 4.8., şekil 4.10).

100MN grubu ile İND grubunun GSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Sağlıklı, FAM, 200MN ve 400MN grupları GSH düzeyleri hem sağlıklı hemde İND grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p<0.0001$). Etkisini denediğimiz MN'nin 200 ve 400 mg/kg dozları GSH düzeylerini arttırmış ($p<0.0001$), FAM grubuyla benzer sonuçlar vermiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.10. Rat midelerinde ölçülen GSH düzeylerinin grafiksel gösterimi.

Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan MDA düzeyinin sağlıklı, İND, FAM, 100MN, 200MN ve 400MN grupları sırasıyla $0,59 \pm 0,11$; $1,13 \pm 0,11$; $0,55 \pm 0,08$; $1,05 \pm 0,17$; $0,56 \pm 0,07$; $0,31 \pm 0,09$ nmol/mg yaş doku olarak ölçülmüştür (Tablo 4.8., Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Rat midelerinde ölçülen MDA düzeylerinin grafiksel gösterimi.

Sağlıklı grup ile FAM ve 200MN gruplarının MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). İND grubu ile FAM, 200MN gruplarının MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken ($p < 0,0001$), 100MN grubu ile bir farkının olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$). Etkisini denediğimiz MN'nin en etkili dozu 400mg/kg olup referans grubundan daha fazla etki göstermiştir ($p < 0,0001$).

5. TARTIŞMA

Tıbbi bitkiler dünyada olduğu gibi, ülkemizde de terapötik amaçlı kullanılmaktadır (Barata ve ark., 2016). Son yıllarda sentetik antioksidanların zararlı etkileri, içeriğindeki fenolik bileşikler nedeniyle doğal antioksidan kaynağı olan bitkilere olan ilgiyi arttırmıştır (Aye ve ark., 2019).

Çalışmada Sakarya ilinden toplanan *Muscari neglectum* bitkisinin toprak üstü kısmı su ekstraktının, canlı vücudunda akut toksisitesi belirlenmiş ve 2000 mg/kg'a kadar toksik etki göstermediği bulunmuştur.

Bitkinin antioksidan aktivitesi spektrofotometrik (toplam fenolik ve flavonoid miktarı, DPPH, MCA, CUPRAC, FRAP), fitokimyasal içerikleri ise LC-MS/MS cihazlarıyla analiz edilmiştir.

Çalışmamızda MN'un su ekstraktının toplam fenolik ve flavonoid madde analiz sonuçları sırasıyla, 26 mg GAE/g; 44,02 mg KUE/g ekstre bulunmuştur. DPPH (0,43; 3,5; 6,75; 10,15; 14,03) ve MCA (4,04; 8,66; 11,28; 15,44; 18,06) % inhibisyon değerleri, FRAP absorbans sonuçları (0,045; 0,13; 0,26; 0,41; 0,54; 0,71) artan konsantrasyona bağlı olarak artmıştır. CUPRAC sonucu 0,06 µM TE olarak bulunmuştur.

Mahomoodally ve ark., 2021 yaptıkları çalışmada Türkiye'de içinde MN'unda bulunduğu altı soğanlı bitkinin çiçek, yaprak ve soğan kısımlarının metanolik ekstraktlarının, toplam fenolik ve flavonoid içerik, DPPH, CUPRAC ve MCA bakımından incelemişlerdir. Toplam fenolik içeriği çiçekte 10.12, soğanda 29.36, yaprakta ise 22.18 mg GAE/g ve toplam flavonoid içeriği ise çiçekte 10.18, soğanda 8.9, yapraklarda ise 34.39 mg RE/g şeklinde bulmuşlardır. DPPH çiçekte 7.57, soğanda 48,30, yaprakta ise 22.98 mg TE/g; CUPRAC çiçekte 27.44, soğanda 119.13, yaprakta 74,71 mg TE/g; FRAP çiçekte 16.66, soğanda 70.79, yaprakta 35.43 mg TE/g; MCA çiçekte 3.70, soğanda 2.92, yaprakta 14.43 mg EDTA/g şeklinde bulmuşlardır.

Eroglu ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada MN bitkisinin toprak üstü kısımlarının su, hekzan, metanol, etanol, diklorometan ekstraktlarının DPPH, MCA incelemişler. MCA en yüksek sulu ekstraktta % 28,99 (50 µg/ml) bulmuşlardır. DPPH su ekstraktının IC50: 8,52 mg/ml bulmuşlardır.

Mahboubi ve Taghizadeh (2016) yaptıkları çalışmada MN un etanol ekstraktının toplam fenolik ve flavonoid miktarını sırasıyla %18,2; % 0,94, DPPH IC50: 450 µg/ml bulmuşlardır.

Sanei ve ark. (2021) Batı İran'da yetişen içerisinde MN unda bulunduğu çeşitli bitki familyalarının metanolik ekstraktlarının antioksidan etkilerini inceledikleri çalışmada, toplam fenolik ve flavonoid madde analizi sonuçları, sırasıyla ~ 13 mg GA/g kuru bitki, ~ 3 mg KU/g kuru bitki, DPPH yaklaşık %20 inhibisyon, FRAP 2,59 mg/g kuru bitki bulmuşlardır.

Muscari neglectum'un toprak üstü kısmının su ekstraktının toplam fenolik ve flavonoid bileşiklerinin spektrofotometrik ölçümlerini desteklemek amacıyla, fenolik bileşiklerinin analizi LC-MS/MS ile yapılmıştır. Bu analizinde fumarik asit, protokatekuik asit, floridzin dihidrat ve mirisetin bileşikleri (sırasıyla 0,030281874; 0,16369329; 0,02561198; 0,01061646 mg/g ekstre) yoğun bulunurken, asetohidroksamik asit, kafeik asit, siringik asit, resveratrol, kaempferol, gallik asit, 4-hidroksibenzoik asit, salisilik asit, kuersetin ve luteolin bileşiklerinin de (sırasıyla 0,0066244; 0,00280178; 0,00575919; 0,00322667; 0,00270288; 0,00455979; 0,00475702; 0,0015531; 0,00627964; 0,00278937 mg/g ekstre) bulunduğu dikkat çekmiştir.

Eroglu ve Doğan (2023) MN un toprak üstü etanolik ekstraktının toplam fenolik ve flavonoid madde analizleri spektrofotometrik sonuçları, sırasıyla 17,4 mg GAE/g; 16,6 mg KUE/ g bulmuşlardır. Toprak üstü kısımlarının LC- MS/MS sonucunda ise sırasıyla fumarik asit, kinik asit, gentisik asit, apigenin, kafeik asit, kaempferol (sırasıyla 5,77; 1,73; 0,017; 0,092; 0,052; 0,035 mg /g ekstre) fenolik maddelerini bulmuşlardır.

Mahomoodally ve ark. (2021) yaptıkları çalışmada Türkiye'de yetişen ve içinde MN'nin bulunduğu altı soğanlı bitkinin metanolik ekstraktlarının, çiçek, yaprak ve soğan kısımlarının toplam fenolik içeriğini; çiçekte 10.12, soğanda 29.36, yaprakta 22.18 mg GAE/g bulmuşlardır. Toplam flavonoid içeriğini ise çiçekte 10.18, soğanda 8.9, yapraklarda 34.39 mg RE/g şeklinde bulmuşlardır. LC- MS/MS analizinde MN'un

tüm kısımlarında baskın bileşiğin kinik ve fumarik asit olduğunu bildirmişlerdir. Kinik asit çiçekte 2,880, soğanda 0,234, yaprakta 1,012 mg/g; fumarik asit çiçekte 0,745, soğanda 0.477, yaprakta 2,628 mg/g düzeyinde bulmuşlardır. Ayrıca protokatekuik asit çiçekte gözlenmezken, soğan ve yaprakta sırasıyla 0.025 ve 0.030 mg/g düzeyinde bulmuşlardır.

Yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında bitkinin farklı bölümleri (yaprak, çiçek, tohum, kök), toprak yapısı, hasat zamanı, iklim, ekstraksiyonda kullanılan çözücü ve yöntemler gibi faktörler, sonuçların gösterdiği farklılığı açıklamaktadır. Ancak ortak kanı MN bitkisinin antioksidan kapasitesinin olduğu görüşüdür. MN artan konsantrasyonla artan antioksidan etki gösterdiği, ancak sentetik antioksidanlarla karşılaştırıldığında bu etkinin düşük olduğu görülmüştür.

Fenolik bileşikler sağlık açısından anti-kanser, anti-enflamatuar, antiülser ve antioksidan etkilere sahip bileşiklerdir (Cheng ve ark., 2019).

Yapılan literatür araştırmalarında *Muscari neglectum* bitkisinin su ekstraktının mide ülseri üzerine etkilerini yapılan herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Yapılan araştırmalar, MN bitkisinin içeriğinde yoğun olarak bulunan Protocatechuik Acid (PCA) 'in, gastrointestinal oksidatif hasar, nörotoksisite, nefrotoksisite ve hepatotoksisiteye karşı koruduğu, dolayısıyla iyi bir antioksidan ve anti-radikal koruyucu olduğu belirtilmiştir (Jiang ve ark., 2023; Zhang ve ark., 2021; Song ve ark., 2020).

Elsayed ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada, *Pouteria campechiana* (Kunth) Baehni yaprak ve tohumlarının, MN bitkisinin bileşenlerinde bulunan, protokatekuik asit,(virgülden sonra boşluk)gallik asit, kuersetin ve mirisetin türevlerini içerdiğini bulmuşlardır. Etanole karşı *Pouteria campechiana* 100 ve 200 mg/kg ekstraktlarının, Ranitidin (50 mg/kg; p<0,05) ile karşılaştırılabilir antiülserojenik etkiler gösterdiğini bulmuşlardır.

Wang ve Zheng (2023) Wuqi Tozundaki aktif bileşen PCA' nın, asetik asit ve *H. pylori*' nin neden olduğu mide ülserini önleyebileceğini düşündükleri çalışmada, *H. pylori* enfeksiyonunu inhibe edebileceğini ve mide mukozasının onarımını destekleyebileceğini belirtmişlerdir.

Park ve ark., 2021, MN bitkisinin içerdiği bir flavonoid olan Mirisetinin, gastrik hasara karşı koruyucu etkisini araştırdıkları çalışmada, gastrik dokularda toplam

glutasyon (GSSG/GSH) ve prostaglandin E düzeylerini yükselttiği, SOD ve siklooksijenaz-1 (COX-1) aktivitesini arttırdığını ve MDA seviyesini azalttığını gözlemlemişlerdir.

Sıçanlarda Cd kaynaklı toksisiteye karşı Fumarik Asit (FA) 'ın tedavi edici özelliği, lipid peroksidasyonunda önemli düşüş ve GSH düzeyleri, GPx, SOD ve CAT aktivitelerindeki yükseliş ile belirlenmiştir. Bu etkinin FA'nın antioksidan özelliğinden dolayı serbest radikallere ve lipid peroksidasyon ürünlerine karşı hücre zar bütünlüğünü koruyabildiği belirtilmiştir (Kaur ve ark., 2020).

Patel ve ark., 2022 yaptıkları araştırmada, lokal olarak uygulanan dimetil fumaratın etanolün neden olduğu mide ülserlerinin tedavisinde kullanılabileceğine saptamışlardır.

Shakya ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada *fumaria indica*'nın metanolik ekstraktlarının bileşeni olan monometil fumaratın kronik ve ciddi stresle tetiklenen mide ülserleri ve diğer patolojilere karşı güçlü gastro-koruyucu olduğunu rapor etmişlerdir.

Kafeik asidin gastrik mukozal hasarı iyileştirdiği (Kolgazi ve ark., 2021) kaempferol ve apigeninde anti-ülser etkisi olduğu belirtilmiştir (Jahedsani ve ark., 2020 ; Campos-Vidal ve ark., 2021). Bu etkilerinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı belirtilmiştir.

Resveratrolün, *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu mide ülser ve kanser gelişimini engellediğini bildirmişlerdir (Mahady ve Pendland, 2000).

Athaydes ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada avokado tohumlarının etil asetat ekstraktındaki polifenolik bileşenlerin sinerjistik etkisinin, endojen antioksidan enzimlerin aktivitesinin artması ve oksidan faktörlerin azalmasını sağlayarak indometazinin neden olduğu gastrik mukozal hasarı önlediği sonucuna varmışlardır.

Yukarıda bahsi geçen fenolik bileşikler ve benzer içeriğe sahip bitkilerle yapılan çalışmalarda, bu bileşiklerin antioksidan, antiradikal etki yaptığı, gastrik hasarına karşı koruyucu oldukları bildirilmiştir. Çalışmamızda bu fenolik bileşenleri bulunduran *Muscari neglectum* bitkisinin toprak üstü kısımlarının su ekstraktında antioksidan enzimlerin seviyesini artırdığı ve oksidan faktörü ise azaltarak gastrik hasara karşı koruduğu görülmüştür.

Eroğlu ve Doğan (2023) tarafından yürütülen MN toprak üstü ve toprak altı kısımlarının etanolik ekstraktının toksisite çalışmasında 1000 mg/kg dozda, çalışmamızda ise MN toprak üstü kısımlarının su özütünün, 2000 mg/kg'lık dozda toksik etki yapmadığı gözlemlenmiştir.

Eroğlu ve Doğan (2023), ratlar üzerinde MN toprak üstü ve toprak altı kısımlarının etanolik ekstraktı toksisite testi sonucunda ile 400 mg/kg dozdaki etanolik ekstraktının, karbon tetraklorür (CCl₄) tarafından indüklenen mide hasarı üzerindeki koruyucu etkilerini inceledikleri 35 günlük çalışmada, MN' un istatistiksel olarak ($p < 0.05$) MDA seviyelerinde anlamlı bir azalmaya ve antioksidan parametrelerde ise artışa neden olmuştur.

Çalışmamızda ise İND' in neden olduğu gastrik hasara karşı koruyucu etkilerini incelediğimiz 6 saatlik kısa bir zaman diliminde, 3 farklı dozun (100, 200, 400 mg/kg), MDA seviyelerini düşürdüğü ve antioksidan parametreleri artırarak koruyucu etki yaptığı gözlemlenmiştir. İstatistiksel olarak ($p < 0.0001$) en etkili dozun 400 mg/kg olduğu görülmüştür. Çalışmamız bu gözlemleri patolojik değerlendirmelerle doğrulamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Muscari neglectum toprak üstü su ekstraktlarının 2000 mg/kg'lık yüksek bir dozda toksik etki oluşturmadağı, içeriğinde bulunan fenolik bileşenlerinin sıçanlarda indometazin kaynaklı mide hasarı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu etkiyi MDA seviyelerini düşürerek ve SOD, CAT, GSH düzeylerini artırarak göstermiştir. Aynı zamanda koruyuculuğunun doza bağılı olarak arttığı belirlenmiştir. Bu etkiler histopatolojik bulgular ile desteklenmiştir.

Seçilen MN'nin üç dozunun (100, 200, 400 mg/kg), İND'le deneysel olarak oluşturulan gastrik ülserle karşı koruyucu etkisi biyokimyasal parametreler (SOD, CAT enzim aktiviteleri, GSH ve MDA düzeyleri) ve histopatolojik gözlemlerle incelenmiştir. *Muscari neglectum* su ekstraktının mide ülserine karşı koruyucu etkisinin olacağı ve bu etkinin bitkinin bileşeninde bulunan antioksidan özelliğe sahip biyomoleküllerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

MN toprak üstü su ekstraktlarının, içeriğinde bulunan fenolik bileşenler kombinasyonları birden fazla hedefe etki ederek (antioksidan + asit düzenleyici + antienflamatuvar) referans olarak kullanılan FAM gibi ilaçlara farklı bir alternatif tedavi yöntemi olarak düşünülebilir. Yapılacak ileri çalışmalar ile MN içeriğindeki bileşiklerin sinerjistik etkileri, bitkiden izole edilerek klinik çalışmalar yapılabilir. Yapılacak ileri çalışmalar ile bu bitkinin insanlardaki mide hasarına karşı koruyucu olarak kullanılabileceğı önerilmektedir



KAYNAKLAR

- Adam, B. (2012). Tıbbi Biyokimya. (1. Baskı, ss. 549-550). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi.
- Adegoke, A.A., Ibe, P.A., Akinpelu, D.A., Aiyegoro, O.A., Mboto, C.I., 2010. Studies on phytochemical screening and antimicrobial potentials of *Phyllanthus amarus* against multiple antibiotic resistant bacteria. *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.* 3 (3), 6–12.
- Adham, A. N., Sharef, A. Y., Ahmad, H. O., & Abdulla, S. S. (2022). Evaluation of the antioxidant and anti-ulcer activities of the ethanolic extract of *Fumaria officinalis*. *South African Journal of Botany*, 151, 816-825. doi.org/10.1016/j.sajb.2022.11.008
- AlKreathy, H. M., Alghamdi, M. K., & Esmat, A. (2020). Tetramethylpyrazine ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer in rats: impact on oxidative, inflammatory, and angiogenic machineries. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(8), 916-926.
- Altın, A., Atalay, H., & Bilal, T. (2018). Serbest radikaller ve stres ile ilişkisi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(1), 51-55.
- Asase, A., Kokubun, T., Grayer, R. J., Kite, G., Simmonds, M. S., Oteng-Yeboah, A. A., & Odamtten, G. T. (2008). Chemical constituents and antimicrobial activity of medicinal plants from Ghana: *Cassia sieberiana*, *Haematostaphis barteri*, *Mitragyna inermis* and *Pseudocedrela kotschyi*. *Phytotherapy research*, 22(8), 1013-1016.
- Aslani, B. A., & Ghobadi, S. (2016). Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*, 146, 163-173.
- Aslani, B.A., Ghobadi, S. 2016. “Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system” *Life Sci.*, 146: 163-73.
- Athaydes, B. R., Alves, G. M., de Assis, A. L. E. M., Gomes, J. V. D., Rodrigues, R. P., Campagnaro, B. P., ... & Gonçalves, R. D. C. R. (2019). Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Food Research International*, 119, 751-760. doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.057
- Awuchi, C. G., Saha, P., Amle, V. S., Nyarko, R. O., Kumar, R., Boateng, E. A., ... & Asum, C. (2023). A Study of various medicinal plants used in ulcer treatment: A review. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 2(1), 234-246.
- Aye, M.M.; Aung, H.T.; Sein, M.M.; Armijos, C. A review on the phytochemistry, medicinal properties and pharmacological activities of 15 selected myanmar medicinal plants. *Molecules* 2019, 24, 293.

- Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006). Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, 99(1), 191-203.
- Balcı, A.F. (2019). “Muğla bölgesindeki eczanelere başvuran kronik hastalığı olan bireylerden tıbbi bitki kullanımı konusunda bilgi alınması”, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi.
- Barata, A. M., Rocha, F., Lopes, V., & Carvalho, A. M. (2016). Conservation and sustainable uses of medicinal and aromatic plants genetic resources on the worldwide for human welfare. *Industrial Crops and Products*, 88, 8-11.
- Barbosa, J. A. P., Santana, M. A. N., Leite, T. C. C., de Oliveira, T. B., Mota, F. V. B., Bastos, I. V. G. A., ... & da Silva, T. G. (2019). Gastroprotective effect of ethyl acetate extract from *Avicennia schaueriana* Stapf & Leechman and underlying mechanisms. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 112, 108582.
- Bayramoğlu, M., Ekin, S., Kızıltaş, H., Oto, G., Susen, E. A., & Özgökçe, F. (2016). Antioxidant properties of *Rosa pisiformis* and its protective effect against isoproterenol-induced oxidative stress in rats/*Rosa pisiformis*' in antioksidant özellikleri ve izoproterenol ile ratlarda oluşturulan oksidatif strese karşı koruyucu etkisi. *Turkish Journal of Biochemistry*, 41(4), 232-242.
- Bi, W. P., Man, H. B., & Man, M. Q. (2014). Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(45), 17020.
- Bjarnason, I. (2013). Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics. *International Journal of Clinical Practice*, 67, 37-42.
- Blois, M. S. 1958. “Antioxidant determinations by the use of a stable free radical”, *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- Boas, G. R. V., de Araújo, F. H. S., Marcelino, J. M., Castro, L. H. A., da Silveira, A. P. S., Nacer, R. S., ... & Oesterreich, S. A. (2018). Preclinical safety evaluation of the ethanolic extract from *Campomanesia pubescens* (Mart. ex DC.) O. BERG (guavira) fruits: analysis of genotoxicity and clastogenic effects. *Food & function*, 9(7), 3707-3717.
- Bokov, D. O., & Riethmüller, E. (2020). Anthocyanins profile characterization of common grape hyacinth (*Muscari neglectum* guss. ex ten.) flowers growing in Hungary by high-performance liquid chromatography coupled to diode array detector and mass spectrometry using the electrospray ionization interface. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 11(1), 15-19.
- Bouayed, J. and Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state: Health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228-237.
- Bozkurt, İ., Dilek, E., Erol, HS, Çakır, A., Hamzaoglu, E., Koç, M., ... & Halici, MB (2017). Maclura pomifera'dan elde edilen pomiferinin indometazin kaynaklı mide ülseri üzerindeki etkilerinin araştırılması: Sıçanlarda deneysel bir çalışma. *Tıbbi Kimya Araştırmaları*, 26, 2048-2056.

- Campos-Vidal, Y., Herrera-Ruiz, M., Trejo-Tapia, G., Gonzalez-Cortazar, M., Aparicio, A. J., & Zamilpa, A. (2021). Gastroprotective activity of kaempferol glycosides from *Malvaviscus arboreus* Cav. *Journal of ethnopharmacology*,
- Che, C. T., George, V., Ijinu, T. P., Pushpangadan, P., & Andrae-Marobela, K. (2024). Traditional medicine. In *Pharmacognosy* (pp. 11-28). Academic Press.
- Cheng, Y. T., Cheng, C. T., Wang, S. Y., Wu, V. C. C., Chu, P. H., Chou, A. H., ... & Chen, S. W. (2019). Long-term outcomes of endovascular and open repair for traumatic thoracic aortic injury. *JAMA network open*, 2(2), e187861-e187861.
- Chrysargyris, A., Petrovic, J. D., Tomou, E. M., Kyriakou, K., Xylia, P., Kotsoni, A., ... & Tzortzakis, N. (2024). Phytochemical Profiles and Biological Activities of Plant Extracts from Aromatic Plants Cultivated in Cyprus. *Biology*, 13(1), 45.
- Çelik, S. A., & Ayran, İ. (2020). Antioksidan Kaynağı Olarak Bazı Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 13(2), 115-125.
- Çolak, E. (2011). *Karbon Tetrakloridin (CCl₄) İndüklediği Karaciğer Hasarı ve Oksidatif Stres Üzerine Cynara scolymus L. Yaprağı Ekstraktının Etkileri*. [Yüksek lisans tezi] Eskişehir Osmangazi Üniversitesi.
- Çölçimen, N. (2020). Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar'ın Kadın Üreme Sistemine Etkileri. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 17(1), 305-308.
- Demirci Kayiran, S., Eroglu Ozkan, E., & Ozhatay, N. (2015). The screening phytochemical components of *Muscari* and *Bellevalia* species growing in Kahramanmaraş and review of phytochemical studies. In *11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences-Ankara*.
- Demirci, S. (2014). “*Hyacinthaceae* familyası (Kahramanmaraş) üzerinde farmasötik botanik araştırmalar”, [Doktora Tezi], İstanbul Üniversitesi.
- Dinis, T. C., Madeira, V. M., & Almeida, L. M. (1994). Action of phenolic derivatives (acetaminophen, salicylate, and 5-aminosalicylate) as inhibitors of membrane lipid peroxidation and as peroxyl radical scavengers. *Archives of biochemistry and biophysics*, 315(1), 161-169.
- Eker, I. (2021). What is *Muscari massayanum* and what is not? Second species born of confusion: *Muscari erzincanicum* (Asparagaceae, Scilloideae), a new species from Turkey. *Phytotaxa*, 487 (1), 41-55.
- Elsayed, A. M., El-Tanbouly, N. D., Moustafa, S. F., Abdou, R. M., & El Awdan, S. A. (2016). Chemical composition and biological activities of *Pouteria campechiana* (Kunth) Baehni. *Journal of Medicinal Plants Research*, 10(16), 209-215.
- Ermiş, A.A. (2022). “*İndometazin ile indüklenen gastrik ülser modelinde ferulik asitin inflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkisinin araştırılması*” [Yüksek lisans tezi] Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
- Eroglu Ozkan, E., Demirci Kayiran, S., TAŞKIN, T., & Abudayyak, M. (2018). In vitro antioxidant and cytotoxic activity of *Muscari neglectum* growing in Turkey. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 22(1).

- Eroglu, A., ve Dogan, A. (2023). Investigation of the phytochemical composition and remedial effects of southern grape hyacinth (*Muscari neglectum* Guss. ex Ten.) plant extract against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 46(3), 491-502.
- Eroğlu, A. (2021). *CCl₄ ile oksidatif stres oluşturulan sıçanlarda arap üzümü (Muscari neglectum Guss. Ex ten.) bitki ekstraktının fitokimyasal içeriği ve antioksidan etkilerinin araştırılması*. [Yüksek lisans tezi] Yüzüncü Yıl Üniversitesi
- Erol, C. (2020). *Akut romatizmal ateşli hastalarda serum malondialdehit asit, superoksit dismutaz, katalaz, redükte glutatyon ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin incelenmesi*. [Uzmanlık tezi]. Yüzüncü Yıl Üniversitesi.
- Farzaei, M. H., Abdollahi, M., & Rahimi, R. (2015). Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World journal of gastroenterology*, 21(21), 6499.
- Filik, G. (2009). *İstanbul ve Edirne çevresinde yayılış gösteren Bellevalia (Hyacinthaceae) türleri üzerinde morfolojik ve anatomik araştırmalar*. [Yüksek lisans tezi] İstanbul Üniversitesi.
- Gamez-Meza, N., Noriega - Rodriguez, J.A., Medina-Juarez, L.A., 1999. Ortega - Garcia,J., Cazarez - Casanova, R., Anguloguerrero, O., Oxidants: Journal of the American Oil Chemists Society, 76, 1445.
- Goktas, O., Ozen, E., Baysal, E., Mammadov, R., & Alma, M. H. (2010). A research on the usage of extracts from two poisonous plants (*Muscari neglectum* Guss. and *Gynandris sisyrinchium* (L.) Parl.) as a wood preservative. *Wood Research*, 55(2), 53-62.
- Gözükara, E.M., (2011). Serbest radikaller ve antioksidan enzimler. A. B. Karabulut(Ed.) *Biyokimya*. (5. Baskı, ss. 881-897). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Guarrera, P. M., & Lucia, L. M. (2007). Ethnobotanical remarks on central and southern Italy. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 3, 1-11.
- Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *The Eurasian journal of medicine*, 50(2), 116.
- Güçlü, K., Altun, M., Özyürek, M., Karademir, S. E., & Apak, R. (2006). Antioxidant capacity of fresh, sun-and sulphited-dried Malatya apricot (*Prunus armeniaca*) assayed by CUPRAC, ABTS/TEAC and folin methods. *International journal of food science & technology*, 41, 76-85.
- Gülçin, İ. (2012). Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Arch Toxicol*, 86: 345-391.
- Gülmen, M. (2018). “*Tip 1 diyabet oluşturulmuş sıçanlarda Lavandula stoechas Linne subsp. stoechas (karabaş otu) esansiyel yağının oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi*”, [Yüksek Lisans Tezi], Uludağ Üniversitesi.
- Güneş, İ. (2019) *Deneyisel diyabet oluşturulan sıçanlarda Arum rupicola Boiss. Var. virescens (Stapf.) PC Boyce bitkisi toprak üstü (yaprak, gövde) ekstraktının iyileştirici etkilerinin araştırılması* [Yüksek lisans tezi]. Yüzüncü Yıl Üniversitesi.

- Gürdöl, F. ve Ademoğlu, E. (2010). Serbest radikal ve oksidatif stres. M. Uysal (Ed.), *Biyokimya*. (2. Baskı, ss. 647-652). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Halıcı, M.B. (2008). *Bazı Likenlerden İzole Edilen Maddelerin Sıçanlarda İndometazin ile Oluşturulan Ülser Modelinde Antiülserojen Mekanizmalarının Araştırılması*. [Doktora Tezi] Atatürk Üniversitesi.
- Halıcı, Z., Polat, B., Cadirci, E., Topcu, A., Karakus, E., Kose, D., ... & Bayir, Y. (2016). Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chemico-biological interactions*, 258, 266-275.
- Hall, J. E. and Guyton, A. C. (2013). *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. (12. Baskı ss.12-13) (Çev. Ed. Berrak Çağlayan Yeğen). Nobel Tıp Kitabevleri.
- İlçim, A., Karataş, H., & Karahan, F. (2020). Bazı muscari Mill.(Asparagaceae) türleri üzerine karşılaştırmalı morfolojik, anatomik ve palinolojik çalışmalar. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 10(2), 846-854.
- Jahedsani, A., Khezri, S., Ahangari, M., Bakhshii, S., & Salimi, A. (2020). Apigenin attenuates Aluminum phosphide-induced cytotoxicity via reducing mitochondrial/Lysosomal damages and oxidative stress in rat Cardiomyocytes. *Pesticide biochemistry and physiology*, 167, 104585.
- Jiang, S. Q., Chen, Z. L., Zhang, S., Ye, J. L., & Wang, Y. B. (2023). Protective effects of protocatechuic acid on growth performance, intestinal barrier and antioxidant capacity in broilers challenged with lipopolysaccharide. *animal*, 17(1), 100693.
- Jing, Y., Diao, Y., & Yu, X. (2019). Free radical-mediated conjugation of chitosan with tannic acid: Characterization and antioxidant capacity. *Reactive and Functional Polymers*, 135, 16-22.
- Karabulut, H. ve Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1).
- Kaur, G., Shivanandappa, T. B., Kumar, M., & Kushwah, A. S. (2020). Fumaric acid protect the cadmium-induced hepatotoxicity in rats: owing to its antioxidant, anti-inflammatory action and aid in recast the liver function. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 1911-1920.
- Kızılarıslan, Ç., & Özhatay, N. (2012). An ethnobotanical study of the useful and edible plants of İzmit. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 16(3), 194-200.
- Kim, B. W. (2016). Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease: present and future perspective. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 67(6), 318-320.
- Kolgazi, M., Cilingir, S., Yilmaz, O., Gemici, M., Yazar, H., Ozer, S., ... & Suyen, G. G. (2021). Caffeic acid attenuates gastric mucosal damage induced by ethanol in rats via nitric oxide modulation. *Chemico-Biological Interactions*, 334, 109351.
- Korkmaz, S., & Tabur, Z. (2023). İndometazin İle İndüklenerek Oluşturulan Gastrik Ülser Karşı Propolisin Etkinliğinin Belirlenmesi. *Erciyes Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi*, 6(2), 67-73.
- Kumar, S., Lemos, M., Sharma, M., & Shriram, V. (2011). Free radicals and antioxidants. *Adv Appl Sci Res*, 2(1), 129-35.

- Kumar, S., Paul, S., Kumar Waila, Y., Kumar, A., Singhal, P., 2015. Therapeutic potential of medicinal plants: a review. *J. Biol. Chem. Chron.* 1 (1), 46–54
- Küçükler, S. (2018). *Ratlarda indometazin ile oluşturulan mide ülseri üzerine chrysinin etkilerinin araştırılması* [Doktora tezi] Atatürk Üniversitesi
- Küçükler, S., Kandemir, F. M., & Yıldırım, S. (2022). Protective effect of chrysin on indomethacin induced gastric ulcer in rats: role of multi-pathway regulation. *Biotechnic & Histochemistry*, 97(7), 490-503.
- Kwiecien, S., Jasnos, K., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Brzozowski, B., ... & Brzozowski, T. (2014). Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury. *J Physiol Pharmacol*, 65(5), 613-622.
- Lim, T. K. (2014). *Muscari neglectum*. Edible medicinal and non-medicinal plants.
- Lou, Q., Wang, L., Liu, H., & Liu, Y. (2017). Anthocyanin profiles in flowers of grape hyacinth. *Molecules*, 22(5), 688.
- Lucas, S. (2016). The pharmacology of indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(2), 436-446.
- Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-biological interactions*, 224, 164-175.
- Ma, N., Sun, Y., Yi, J., Zhou, L., & Cai, S. (2022). Chinese sumac (*Rhus chinensis* Mill.) fruits alleviate indomethacin-induced gastric ulcer in mice by improving oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 284, 114752.
- Mahady, G. B., & Pendland, S. L. (2000). Resveratrol Inhibits The Growth of *Helicobacter Pylori* in Vitro. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 95(7), 1849.
- Mahady, G. B., & Pendland, S. L. (2000). Resveratrol Inhibits The Growth of *Helicobacter Pylori* in Vitro. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG*, 95(7), 1849.
- Mahboubi, M., & Taghizadeh, M. (2016). The antimicrobial and antioxidant activity of flower ethanol extract. *Herba Polonica*, 62(4), 39-48.
- Mahomoodally, M. F., Zengin, G., Sinan, K. I., Yıldızıtugay, E., Lobine, D., Ouelbani, R., ... & Montesano, D. (2021). A comprehensive evaluation of the chemical profiles and biological properties of six geophytes from Turkey: Sources of bioactive compounds for novel nutraceuticals. *Food Research International*, 140, 110068
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.
- Mata, A. T., Proença, C., Ferreira, A. R., Serralheiro, M. L. M., Nogueira, J. M. F., Araújo, M. E. M. 2007. “Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of five plants used as Portuguese food spices” *Food chemistry*, 103(3), 778-786.
- Matés, J. M., Pérez-Gómez, C., & De Castro, I. N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32(8), 595-603.

- Moreno, M. I. N., Isla, M. I., Sampietro, A. R., & Vattuone, M. A. 2000. "Comparison of the free radical-scavenging activity of propolis from several regions of Argentina", *Journal of ethnopharmacology*, 71(1-2), 109-114.
- Morsy, M. A., & El-Moselhy, M. A. (2013). Mechanisms of the protective effects of curcumin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacology*, 91(5-6), 267-274.
- Mulugeta, A. K., Sharma, D. P., & Mesfin, A. H. (2024). Deep learning for medicinal plant species classification and recognition: a systematic review. *Frontiers in Plant Science*, 14, 1286088.
- Murat, A. (2007). *Frenk kimyonu (Carum carvi L.) uçucu yağ özütünün letal doz düzeyleri ve antiienflamatuvar aktivitesinin deney hayvanları üzerinde araştırılması* [Yüksek lisans tezi]. Yüzüncü Yıl Üniversitesi.
- Nasrabadi, M., Halimi, M., & Nadaf, M. (2013). Phytochemical screening and chemical composition of extract of *Muscari neglectum*. *Middle-East J Sci Res*, 14(4), 566-9.
- Ogaly, H. A., Alsherbiny, M. A., El Badawy, S. A., Abd-Elsalam, R. M., Li, C. G., & Azouz, A. A. (2021). Gastroprotective effects and metabolomic profiling of Chasteberry fruits against indomethacin-induced gastric injury in rats. *Journal of Functional Foods*, 86, 104732.
- Osagie-Eweka, S. E., Orhue, N. E. J., Omogbai, E. K. I., & Amaechina, F. C. (2021). Oral acute and sub-chronic toxicity assessment of aqueous leaf extract of *Simarouba glauca* DC (Paradise tree). *Toxicology reports*, 8, 239-247.
- Oyaizu, M. 1986. "Studies on products of browning reaction", *The Japanese journal of nutrition and dietetics*, 44(6), 307-315.
- Özcan, M. M., Doğu, S., & Uslu, N. (2018). Effect of species on total phenol, antioxidant activity and phenolic compounds of different wild onion bulbs. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 12, 902-905.
- Park, H. S., Seo, C. S., Baek, E. B., Rho, J. H., Won, Y. S., & Kwun, H. J. (2021). Gastroprotective effect of myricetin on ethanol-induced acute gastric injury in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1-9.
- Paşaoğlu, H. (2017) *Biyokimya*. (1. Baskı, ss. 761-764). Ankara, Sözkese Matbaacılık.
- Patel, V., Joharapurkar, A., Kshirsagar, S., Patel, M., Savsani, H., Patel, A., ... & Jain, M. (2022). Repurposing dimethyl fumarate for gastric ulcer and ulcerative colitis: Evidence of local efficacy without systemic side effect. *İlaç Keşfinde Tıp*, 16, 100142.
- Pehlivan, S., & Özler, H. (2003). Pollen morphology of some species of *Muscari* Miller (Liliaceae-Hyacinthaceae) from Turkey. *Flora-Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 198(3), 200-210.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 30, 11-26.
- Pietta, P., Gardana, C., & Pietta, A. (2003). Flavonoids in herbs. *Oxidative Stress and Disease*, 9, 43-70.

- Pineda-Peña, E. A., Capistran-Amezcu, D., Reyes-Ramírez, A., Xolalpa-Molina, S., Chávez-Piña, A. E., Figueroa, M., & Navarrete, A. (2023). Gastroprotective effect methanol extract of *Caesalpinia coriaria* pods against indomethacin-and ethanol-induced gastric lesions in Wistar rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 305, 116057.
- Radi, R., Turrens, J. F., Chang, L. Y., Bush, K. M., Crapo, J. D., & Freeman, B. A. (1991). Detection of catalase in rat heart mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 266(32), 22028-22034.
- Sanei, M., Ghasemnezhad, A., Sadeghi Mahounak, A., Masoumi, M., Ghorbani, K. (2021). "Screen of Antioxidant Activity Leads to Recognition of High Valuable Medicinal Plants: A Case Study of Paveh and Ormanat, West of Iran", *Journal of Genetic Resources*, 7(1), 87-105.
- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(4), 287-306.
- Shahidi, F. (2003). Phenolics in Food and Nutraceuticals. *CRC Press google schola*, 2, 221-226.
- Shakya, A., Chatterjee, S. S., & Kumar, V. (2015). Role of fumarates in adaptogenics like efficacies of traditionally used *Fumaria indica* extracts. *CELLMED*, 5(1), 6-1.
- Siraki, A. G., Klotz, L. O., & Kehler, J. P. (2018). Free radicals and reactive oxygen species.
- Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 10(5), 210-229.
- Song, J., He, Y., Luo, C., Feng, B., Ran, F., Xu, H., ... & Zhang, D. (2020). New progress in the pharmacology of protocatechuic acid: A compound ingested in daily foods and herbs frequently and heavily. *Pharmacological research*, 161, 105109.
- Takeuchi, K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World journal of gastroenterology: WJG*, 18(18), 2147.
- Tardío, J., Pardo-de-Santayana, M., & Morales, R. (2006). Ethnobotanical review of wild edible plants in Spain. *Botanical journal of the Linnean society*, 152(1), 27-71.
- Taşdemir, B. (2016). *Ratlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser üzerine silimarinin koruyucu etkilerinin araştırılması* [Yüksek lisans tezi] Adnan Menderes Üniversitesi.
- Tsao, R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231-1246.
- Tuzlacı, E., & Erol, M. K. (1999). Turkish folk medicinal plants. Part II: Eğirdir (Isparta). *Fitoterapia*, 70(6), 593-610.

- Türkoğlu, S. (2011). *Pistacia terebinthus, Salvia multicaulis, Morus alba'nın Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesi ve Oksidatif Stres Oluşturulmuş Ratlarda Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri*. [Doktora Tezi] Fırat Üniversitesi.
- Uçar, N. (2004). “*Muscari bourgaei Baker türü üzerinde bazı fitokimyasal araştırmalar*”, [Yüksek Lisans Tezi], Muğla Üniversitesi.
- Ugurlu, E., & Secmen, O. (2008). Medicinal plants popularly used in the villages of Yunt Mountain (Manisa-Turkey). *Fitoterapia*, 79(2), 126-131.
- Usher, G. (1974). *A dictionary of plants used by man* (p. 619pp).
- Uslu, H., & Uslu, G. A. (2019). Prunus laurocerasus L. Meyve Ekstraktının Sıçanlarda İndometazin ile İndüklenen Gastrik Ülser Karşı Koruyucu Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(1), 64-70.
- Uzun, K. (2014). “*Etil alkol ve karbon tetraklorüre maruz kalan sıçanlara cyclotrichium niveum ekstraktının bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi*” [Yüksek Lisans Tezi] Adıyaman Üniversitesi.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Wang, Y., & Zheng, L. (2023). Protocatechuic acid, the main effective monomer in Wuqi Powder, can inhibit gastric ulcers induced by acetic acid and Helicobacter pylori. *American Journal of Translational Research*, 15(1), 151.
- Wu, J. Q., Kosten, T. R., & Zhang, X. Y. (2013). Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 46, 200-206.
- Yegen, B. C. (2018). Lifestyle and peptic ulcer disease. *Current pharmaceutical design*, 24(18), 2034-2040.
- Zhang, S., Gai, Z., Gui, T., Chen, J., Chen, Q., & Li, Y. (2021). Antioxidant effects of protocatechuic acid and protocatechuic aldehyde: old wine in a new bottle. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
- Zhang, X., Xie, Z., Chen, X., Qiu, J., Tan, Y., Li, X., ... & Zhang, J. (2021). Herb-drug interaction in the protective effect of Alpinia officinarum against gastric injury induced by indomethacin based on pharmacokinetic, tissue distribution and excretion studies in rats. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 11(2), 200-209.



EKLER

EK.A.



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Rektörlük



Sayı : E-75296309-050.01.04-2200298600
Konu : HADYЕК Kararı.

29.09.2022

HUKUK MÜŞAVİRLİĞİNE

İlgi : 21.09.2022 tarihli ve E-77040475-641.04-2200285257 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 26.09.2022 tarihli ve 2022/10 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 213 no'lu kararı ile sözkonusu doktora tez çalışmasının yürütücüsünün Prof.Dr.Gülnur ARABACI olarak değiştirilerek yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYЕК Sonuç Raporu"nın Başkanlığımıza gönderilmesi hususunda;

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu: 6759be46-0452-4220-9094-ae4ff44edeae
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ağ: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ataunik-universitesi-ebvs>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vettak@atauni.edu.tr



TOPLANTI TARİHİ : 26.09.2022

TOPLANTI SAYISI : 2022/10

KARAR NO 213: Atatürk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Müdürlüğü, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Necati UTLU'nun yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülen Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Öğrencisi Menekşe SOYDAN'ın "Ratlarda Gastrik Hasar Üzerine *Muscari Neglectum* Bitkisinin Su Ekstraktının Etkilerinin Bazı Biyokimyasal Parametrelerle Araştırılması" isimli doktora tez çalışmasının yürütücülüğünü öğrencinin danışmanlığını yapan Sakarya Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığı, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Gülnur ARABACI olarak değiştirilmesi ile ilgili 21.09.2022 tarihli ve E-77040475-641.04-2200285257 sayılı Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü, Hukuk Müşavirliğinin yazısı ekindeki Sakarya Üniversitesi Rektörlüğü, Fen Fakültesi Dekanlığının 15.09.2022 tarihli ve E-90885058-302.13-165981 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen doktora tez çalışmasının yürütücüsünün Prof.Dr.Gülnur ARABACI olarak değiştirilerek yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doküman Kodu: 6759be46-0452-4220-9094-ae4ff44edeae
Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ad: <http://www.atauni.edu.tr/#/birim=veteriner-fakültesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.kep.tr

Doküman Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/ataturk-universitesi-ebvs>

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfak@atauni.edu.tr



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Menekşe SOYDAN

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2007, Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji
- **Yükseklisans** : 2016, Atatürk Üniversitesi , Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2007-2008 : Özel İlkiz Eğitim Kurumları/ Öğretmen
- 2008-2009: Özel Karadeniz Sınav Dergisi Dershanesi/ Öğretmen
- 2009-2012: Milli Eğitim Bakanlığı/ Ücretli Öğretmen
- 2013-2017: : Milli Eğitim Bakanlığı/ Ücretli Öğretmen

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Soydan, M., Arabacı, G., Utlu, N., Halici, M. B., Aktas Senocak, E., & Kiliçlioglu, M. (2024). Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats: Gastroprotectivity of *Muscari neglectum* in Water. *Pharmaceuticals*, 18(1), 7.

DİĞER ESERLER:

- Gezer, A., Özkaraca, M., Üstündağ, H., Soydan, M., Alkanoğlu, Ö., & Bedir, G. (2024). Docosahexaenoic acid eliminates endoplasmic reticulum stress and inflammatory pathways in diabetic rat keratopathy. *International Immunopharmacology*, 140, 112871.
- Utlu, N., Çelebi, Ş., Soydan, M., & Şenocak, E. A. (2018). The Effects of Dietary Vitamin E and Organic Selenium on the Levels of Some Bioelements in Tissues of Laying Hens. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(3), 266-273.

- Soydan, M., & Utlu, N. (2018). Yumurta Tavuğu Rasyonlarına Organik Selenyum ve Vitamin E İlavesinin Kan ve Yumurtada Bazı Biyoelement Düzeyleri Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(2), 174-181.

