



**SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE TEŞVİK
EDİLMİŞ GASTRİK ÜLSERE KARŞI
TİMOL VE OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ**

Serap UÇAR

**Yüksek Lisans Tezi
Biyoloji Anabilim Dalı
Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU
2018**

Her Hakkı Saklıdır

**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE TEŞVİK EDİLMİŞ GASTRİK ÜLSERE
KARŞI TİMOL VE OLEUROPEN'İN ETKİLERİ**

Serap UÇAR

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Genel Biyoloji Bilim Dalı**

**ERZURUM
2018**

Her hakkı saklıdır



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü
TEZ ONAY FORMU



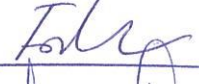


SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE TEŞVİK EDİLMİŞ GASTRİK ÜLSERE KARŞI
TİMOL VE OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ

Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU danışmanlığında, **Serap UÇAR** tarafından hazırlanan bu çalışma, 15/10/2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı Genel Biyoloji Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **oybirliği / oy çokluğu (.../...)** ile kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Üye : Prof. Dr. Turgay ŞİŞMAN

Üye : Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

İmza : 
İmza : 
İmza : 

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu'nun **25.10/2018** tarih ve **...42.../...14.....** nolu kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP kapsamında desteklenmiştir.

Proje No: 2015/344

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE TEŞVİK EDİLMİŞ GASTRİK ÜLSERE KARŞI TİMOL VE OLEUROPEİN'İN ETKİLERİ

Serap UÇAR

Atatürk Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı
Genel Biyoloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Gastrik ülser gastrointestinal sistemin sık görülen hastalıklarından birisidir. İnflamasyon ve oksidatif stres gastrik ülserin patogeneğinde önemli faktörler olarak kabul edilmektedir. Oleuropein zeytin yapraklarının önemli bileşenlerinden birisidir. Timol kekik yağında bulunan fenolik monoterpen bileşimidir. Bu çalışmada İndometazinle teşvik edilmiş gastrik ülser üzerine Oleuropein ve Timol'ün etkinliklerinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca, bu önemli bitkisel antioksidanların yüksek dozlarda mide ülseri üzerinde tek başlarına ve kombine etkileri değerlendirildi. Çalışmada, 250-300 gr ağırlığında 60 adet dişi Sprague-Dawley tipi sıçan kullanıldı. Sıçanlar on iki gruba ayrıldı: normal kontrol, ülser (25 mg/kg İndometazin), İndometazin + Referans standard ilaç (50 mg/kg Rantidin hidroklorür), İndometazin + Oleuropein (50, 100, 250 ve 500 mg/kg), İndometazin + Timol (50, 100, 200 ve 500 mg/kg), İndometazin + Timol (500 mg/kg) + Oleuropein (500 mg/kg). İlk olarak, İndometazin yukarıda belirtilen gruplara oral yoldan uygulandı. Bu uygulamadan 10 dakika sonra Oleuropein ve Timol (1 ml) hayvanlara oral yoldan verildi. Uygulamalardan altı saat sonra sıçanlar anestezi edildi ve mideleri çıkarıldı. Mide örneklerinde biyokimyasal (Toplam antioksidan kapasite (TAK) ve Toplam oksidan durum (TOD), Tümör nekroz faktör-alfa düzeylerinin (TNF- α), Prostaglandin E2 (PGE2), Endotel nitrik oksid sentaz (eNOS) ve Kaspaz-3, makroskobik ve mikroskobik değerlendirmeler (Hematoksilen ve Eozin (H-E), Peryodik asit-Schiff (PAS), Masson trikrom ve Kongo-kırmızısı boyama metotları) yapıldı. Araştırma bulgularına göre, İndometazin biyokimyasal yüksek dozda önemli değişikliklere neden oldu. Araştırma sonuçları 200 mg/kg Timol ve Oleuropein'in artan PGE2 salınımının aracılık ettiği anti-inflamatuar, anti-oksidatif ve anti-apoptotik mekanizmalar yoluyla güvenli ve etkili bir anti-ülser ajanı olarak hizmet edebileceğini gösterdi. Bununla birlikte, özellikle yüksek dozda Timol kullanımı (500 mg/kg) ülser hastalığının tedavisi için ciddi yan etkilere sebep oldu. Böyle bir durumda, Oleuropein, Timol ile teşvik edilmiş apoptoz ve gastrik hasarları önleme yeteneğinde değildi.

2018, 86 sayfa

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Sitokinler, Gastrik ülser, Oksidatif stres, Antioksidan, Oleuropein, Timol, Histoloji

ABSTRACT

MS. Thesis

THE EFFECTS OF THYMOL AND OLEUROPEIN AGAINST INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC ULCER IN RATS

Serap UÇAR

Atatürk University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology
Department of General Biology

Supervisor: Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU

Gastric ulcer is one of the common disorders of gastrointestinal tract. The inflammation and oxidative stress are considered as important factors to the pathogenesis of gastric ulcer. Oleuropein is one of its important components of olive leaves. Thymol is a phenolic monoterpene compound found in thyme oil. In this study was aimed to investigate of the effectiveness of Oleuropein and Thymol on Indomethacin-induced gastric ulcer. In addition, high doses of these important herbal antioxidants alone and combined effects on stomach ulcer have been evaluated. In the study, sixty Sprague-Dawley rats weighing 250-300 gr were used. The rats were divided into twelve groups: normal control, ulcer (25 mg/kg İndomethacin), İndomethacin + Reference standard drug (50 mg/kg Rantidine hydrochloride), İndomethacin + Oleuropein (50, 100, 250 and 500 mg/kg), İndomethacin + +Thymol (50, 100, 200 and 500 mg/kg), İndomethacin + Thymol (500 mg/kg) + Oleuropein (500 mg/kg). Firstly, Indomethacin was administered orally to the above mentioned groups. After 10 minutes of this treatment, Oleuropein and Thymol (1 ml) were orally administered animals. Six hours after treatments, the rats were anesthetized and the stomachs were dissected. Biochemical (TAC/TOD, TNF- α , PGE2, eNOS and Kaspase-3), macroscopic and microscopic (Hematoxylin and eosin (H-E), Periodic acid-Schiff (PAS), Masson trichrome and Congo red-staining methods) evaluations were performed in gastric specimens. According to investigation findings, Indomethacin caused significant changes in biochemical parameters. The investigation results revealed that the high doses of 200 mg/kg Thymol and Oleuropein can serve as safe and effective antiulcer agents via anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms that are mediated by enhanced PGE2 release. However, use of Thymol, especially in the high dose (500 mg/kg), has serious side effects for treatment of ulcer disease. In such a case, Oleuropein was not capable of preventing Thymol-induced apoptosis and gastric damages.

2018, 86 pages

Keywords: Apoptosis, Cytokines, Gastric ulcer, Oxidative stress, Antioxidant, Oleuropein, Tyhmol Hystology

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Hayvan Fizyolojisi ve Histoloji Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmalarım boyunca ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, sabır ve hoşgörü ile bana destek olup, engin bilimsel tecrübelerini benimle paylaşan, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemini asla unutmayacağım, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer tez danışmanım, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fatime GEYİKOĞLU'na en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarımda gerekli tüm tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üy. Nihal ŞİMŞEK ÖZEK'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım esnasında yardımlarından dolayı Sayın Arş Gör. Dr. Kübra KOÇ ve Sayın Dr. Öğr. Üy. Salim ÇERİĞ'e ve katkılarından dolayı laboratuvar arkadaşlarım Mirkhalil HOSSEİNİGOUZDAGANI, Murat EMİR, Murat BAKIR, Hatice İkbal IŞIKGÖZ ve Hakan ÖNALAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca bu süreçte yanımda olup maddi manevi desteklerini hiç eksik etmeyen annem Nahiyet UÇAR, babam Macit UÇAR, birtanecik ablam Nuray YENER, sevgili eşi Lokman YENER ve canım kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Serap UÇAR

Ekim, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Mide Anatomisi	1
1.2. Midenin Histolojik Yapısı	7
1.3. Mide Fizyolojisi	16
1.3.1. Midenin motilitesi	16
1.4. Mide Ülseri.....	23
1.5. Ülsere Bitkisel Çözümler	31
2. KAYNAK ÖZETLERİ	39
3. MATERYAL ve YÖNTEMLER.....	45
3.1. Materyal.....	45
3.2. Yöntem	46
3.2.1. Biyokimyasal yöntemler.....	46
3.2.2. Histopatolojik yöntemler ve değerlendirmeler	48
3.3. İstatistiksel Analiz	50
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	51
4.1. Makroskobik Gözlemler.....	51
4.2. Biyokimyasal Çalışmalar	53
4.3. Histopatolojik Çalışmalar ve Değerlendirmeler	57
5. TARTIŞMA	66
KAYNAKLAR	72
EKLER.....	86
EK 1.....	86
ÖZGEÇMİŞ	87

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

M	Molarite
mg	Miligram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
nmol	Nanomol
μ	Mikron
μ g	Mikrogram
μ l	Mikrolitre
μ mol	Mikromol
μ M	Mikromolar
sn	Saniye
pH	Potansiyel hidrojen

Kısaltmalar

CİS	Sispilatin
TAS	Total Antioksidan Seviyesi
TOS	Total Oksidatif Stres
OLE	Oleuropein
DNA	Deoksiribonükleik asit
H&E	Hematoksilen – Eozin
IV	İntravenoz
IP	İntraperitoneal
PAS	Periyodik Asit - Schiff
SR	Serbest Radikal

SOR Serbest Oksijen Radikali

MDA Malondialdehit



ŞEKİLLER DİZİNİ

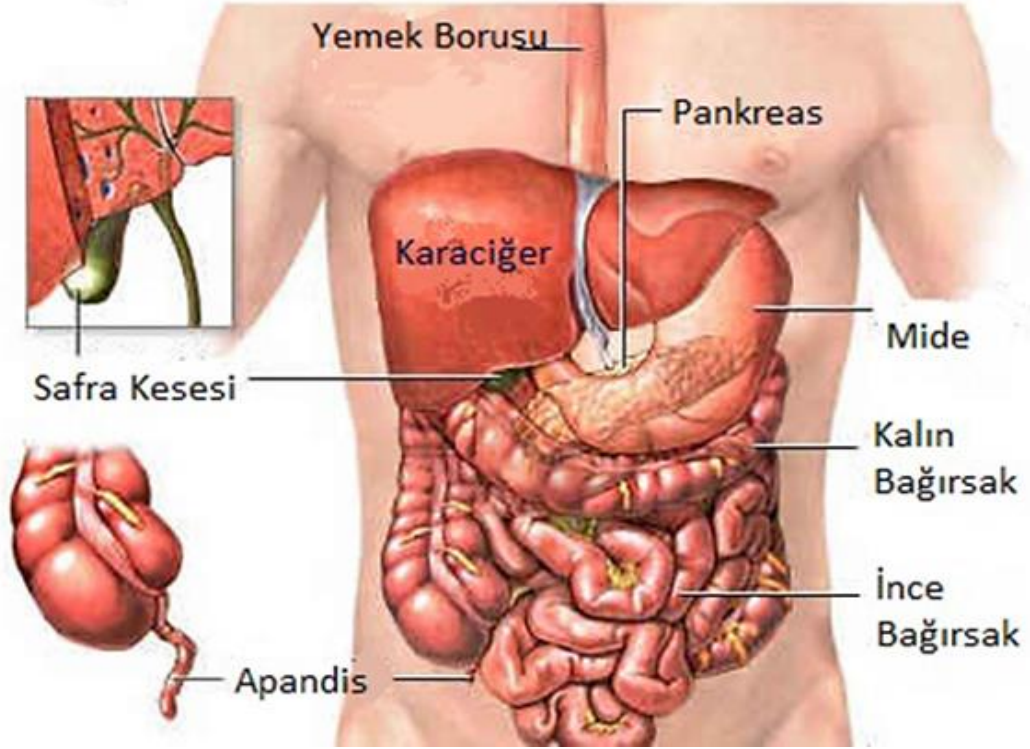
Şekil 1.1. Mide anatomisi	1
Şekil 1.2. Midenin bölümleri	3
Şekil 1.3. Midede insisura kardialis	4
Şekil 1.4. Midenin 'J'şeklindeki görüntüsü	4
Şekil 1.5. Mide kimusu	5
Şekil 1.6. Midenin mukozal katlantıları (İçten)	6
Şekil 1.7. Midede pilorik çukurlar	6
Şekil 1.8. Mide duvarının histolojik yapısı	7
Şekil 1.9. Mide duvarının histolojik görüntüsü	8
Şekil 1.10. Gastrik mukoza	10
Şekil 1.11. Mide bezi hücreleri	11
Şekil 1.12. Mide mukozasının lamina propria tabakası	12
Şekil 1.13. Mide mukozasının muskularis mukoza tabakası	13
Şekil 1.14. Submukoza tabakası	14
Şekil 1.15. Mide duvarının kas tabakaları (İçten)	15
Şekil 1.16. Tunika serosa tabakası	15
Şekil 1.17. Midenin Motilitesi	17
Şekil 1.18. Midede HCI sekresyonu ve aktif pepsin oluşumu	18
Şekil 1.19. Mide Sekresyon Mekanizması	19
Şekil 1.20. Midede sekresyon fazları	20
Şekil 1.21. Asit sekresyon fazları (Sefalik faz)	21
Şekil 1.22. Asit sekresyon fazları (Gastrik faz)	22
Şekil 1.23. Asit sekresyon fazları (İntestinal faz)	23
Şekil 1.24. Mide ülseri	24
Şekil 1.25. Mide endoskopisi	29
Şekil 1.26. Midede bakteri testi	30
Şekil 1.27. Mide biyopsisi	30
Şekil 1.28. Mirsen (7- metil- 3- metilen- 1,6 oktadien)	33
Şekil 1.29. Sabinen Karen	33

Şekil 1.30. Monoterpenler.....	34
Şekil 1.31. a. Fitol, b. Vitamin A- Retinol, c. Abietikasit	35
Şekil 1.32. Skualen Lanosterol Lupan Perhidropisen türevleri	35
Şekil 1.33. Karvakrol ve timolün kimyasal yapıları	36
Şekil 4.1. İndometazinle teşvik edilmiş gastrik mukozal lezyonlarda Oleuropein ve Timol uygulamasının makroskopik bulguları	52
Şekil 4.2.A. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin TAK ve TOD seviyelerine etkileri	54
Şekil 4.2.B. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin PGE2 seviyelerine etkileri.....	55
Şekil 4.2.C. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin eNOS seviyelerine etkileri	55
Şekil 4. 2.D. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin TNF- α seviyelerine etkileri ..	56
Şekil 4.2.E. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin Kaspaz 3 seviyesinelerine etkileri	56
Şekil 4.3.A-F. Kontrol ve İndometazin gruplarında sıçan mideleri	58
Şekil 4.3.G-L. Kontrol ve İndometazin gruplarında sıçan mideleri.....	59
Şekil 4.4.A-D. İndometazin + Ranitidin grubu mide görüntüleri.....	60
Şekil 4.5.A-D. İndometazin + 250 mg/kg Oleuropein gurubu midelerinde normal görüntü	61
Şekil 4.5.E-H. İndometazin + 500 mg/kg Oleuropein grubu midelerindenormal görüntü	62
Şekil 4.6.A-D. İndometazin + 200 mg/kg Timol grubunda iyileşmiş ülser.....	63
Şekil 4.6.E-J. İndometazin + 500 mg/kg Timol grubunda hasar görmüş gastrik bölge.....	64
Şekil 4.6.K-N. İndometazin + 500 mg/kg Timol + 500 mg/kg Ole grubunda iyileşmemiş ülser.....	65

1. GİRİŞ

1.1. Mide Anatomisi

Sindirim sisteminde bulunan ve bu sistemin büyük bir kısmını kapsayan mide ikinci bel omurları hizasında ve karın boşluğunun sol üst kadrantında olup yemek borusu ve oniki parmak barsağı arasında yer almaktadır. Kardias, fundus, korpus, antrum, pilor olmak üzere beş bölümden oluşmaktadır. Midenin küçük ve büyük iki eğimi vardır. Mide karın zarı kaplı olup ön kısmı diyafram, karaciğer sol lobu ve karın ön duvarı ile yatar pozisyonda arka kısmı, sol diyafragma zarı, böbrek, dalak ve böbreküstü bezi, transvers kolon ve pankreas ile yanyanadır. Bu organlar, mide yatağı olarak adlandırılan ve mideye uygun bir hal almış olan çukurluğu meydana getirirler (Hyunseon *et al.* 2013; Oore *et al.* 2015) (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Mide anatomisi (Anonim 2018a)

Yemek borusu ile birleşme noktasındaki açıklığa kardial deliği, onikiparmak bağırsağı birleşme noktasındaki açıklığa da pilor deliği denilmektedir. Kardial deliği sol 7. kıkırdak kaburganın altında olan yerin (T11 seviyesi) solunda ve arkasında bulunmaktadır. Orta kısmın 3 cm solunda yer almaktadır. Pilor açıklığı ise mide boşken ve vücut supine pozisyonundayken L1'in alt kenarı seviyesinde, orta hattın 1,5 cm sağında bulunmaktadır. Bu iki açıklığın çevresinde içerik akışını sağlayan pilorik delik bulunmaktadır. Pilor deliği çevresindeki sfinkter, kardial deliği çevresindeki sfinkterden daha güçlüdür. Midenin kardial açıklığına yakın bölümüne fundus, pilor açıklığına yakın bölümüne ise antrum denilmektedir (Yoshiko *et al.* 2013) (Şekil 1.2).

1. Kardial (Pars cardiaca): Özofagusun mideye girdiği yere denilmektedir. Burada boğum bulunmamaktadır. Fakat burada bulunan bir mekanizma mide içeriğinin yemek borusuna geçişini önlemektedir. Bu yapıya **incisura kardialis** denilmektedir (Şekil 1.3).

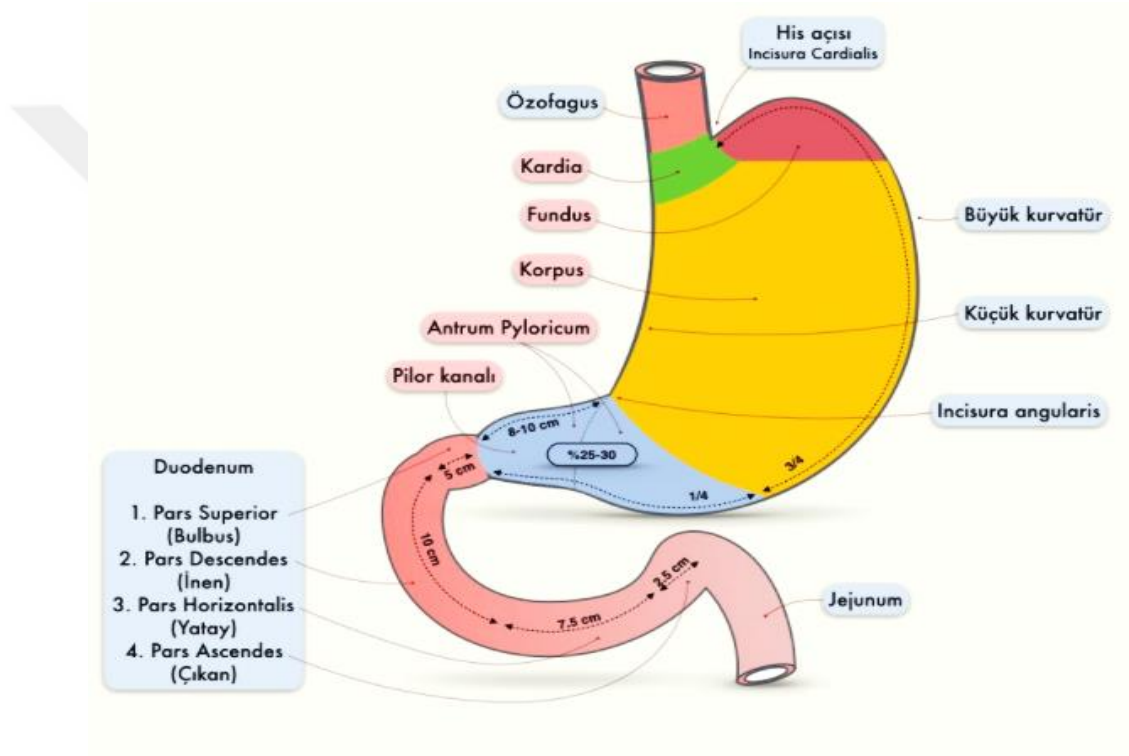
2. Fundus (Fundus gastricus): İncisura kardialis'ten geçtiği varsayılan hayali transvers çizginin yukarısında kalan bölümdür. Midenin en az şekil değiştiren kısmını oluşturmaktadır.

3. Korpus (Corpus gastricum)

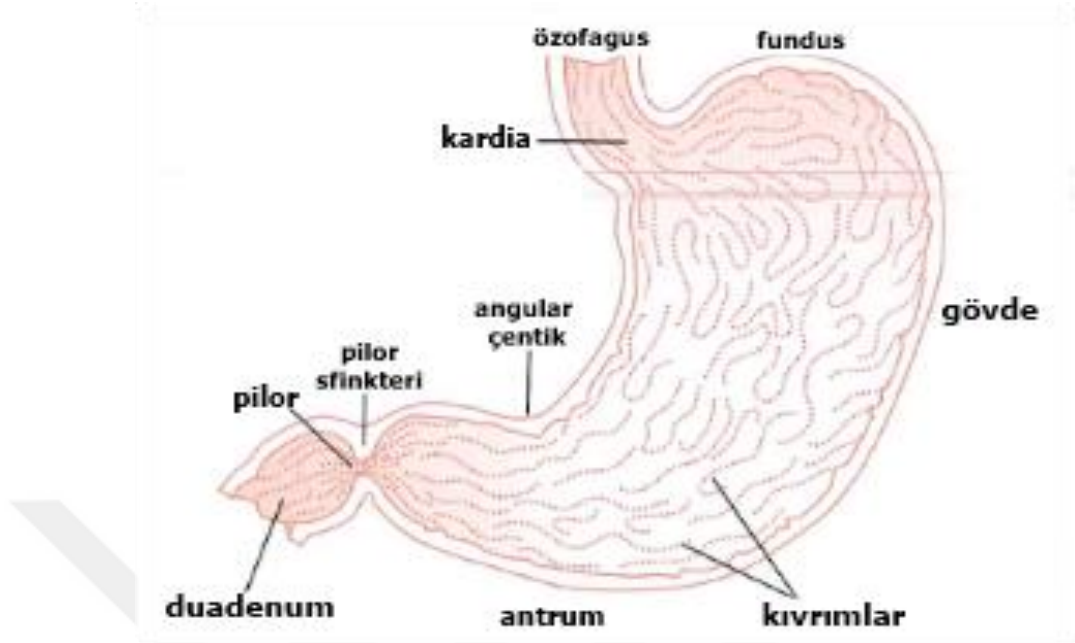
Midenin, büyük ve şeklinde sık sık değişiklik olan kısmıdır. İncisura kardialis'ten geçtiği düşünülen çizgiyle fundus'tan, İncisura angularis'ten geçen yatay bir hatla pars pilorica'dan ayrılmış haldedir.

4. Antrum (Pars pylorica): İncisura angularis' den büyük kurvature doğru ilerleyen dikey çizgiden, pilorus'a kadar olan kısımdır. Büyük ve oldukça büyük olan başlangıç parçasına antrum pilorikum denilirken devamında gelen yaklaşık 2-3 cm uzunluğundaki parçasına da pilor kanalı denilmektedir. Midenin antrum ve pilor ile kesiştiği bu nokta, mide doluyken en alt bölümü oluşturmaktadır.

5. Pilor (Pylorus): Onikiparmak bağırsağının mide ile birleştiği alt bölümüdür. Çevresinde düz kastan oluşmuş M.sfinkter pilorikus bulunmaktadır. Bu sfinkter nöroelektriksel uyarılarla birlikte kasılma-gevşeme yaparak besinlerin kontrollü bir şekilde onikiparmak bağırsağına geçmesine yardımcı olmaktadır. Onikiparmak bağırsağındaki besinlerin mideye geçmesini engellemektedir. Mideyi onikiparmak bağırsağına bağlayan kanala pilor deliği adı verilmektedir.



Şekil 1.2. Midenin bölümleri (Dıştan) (Anonim 2018b)



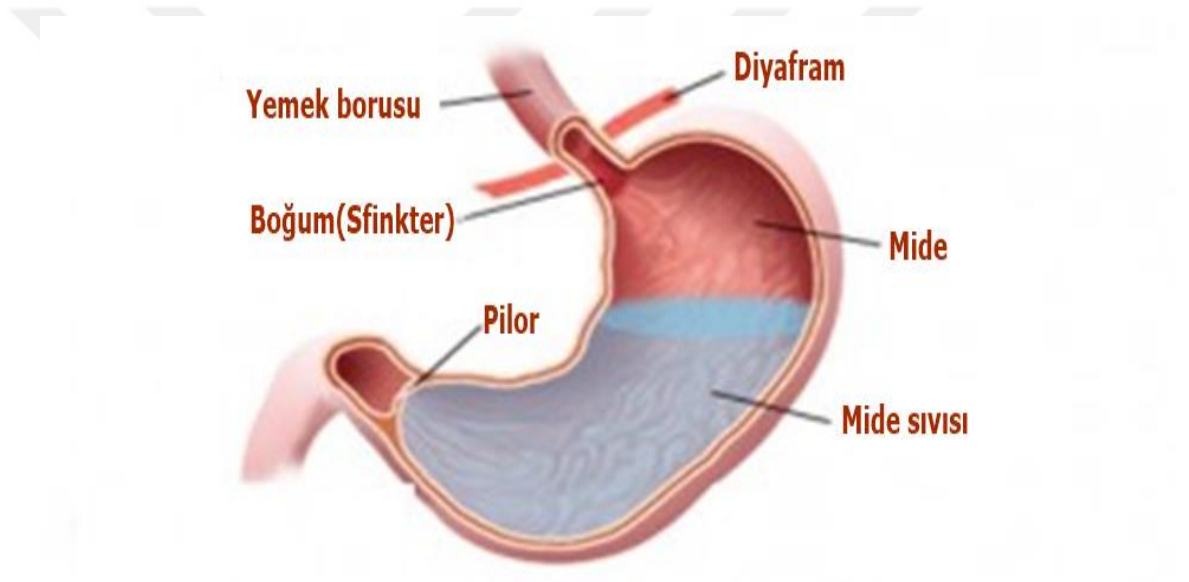
Şekil 1.3. Midede insisura kardialis (Anonim 2018c)

Mide; mideyeye alınan yiyeceklerin mekanik ve fizyolojik olarak öğütüldüğü 25-30 cm uzunluğunda ‘‘J’’ harfi şeklinde bir organdır (Şekil 1.4). Fakat midenin şekli birçok etken tarafından etkilenmektedir. Bu etkenler, kimusu, vücudun duruş şekli, bireyin yaşı, mide kasının tonüsü gibi faktörleri içine almaktadır (Ahluwalia *et al.* 1996).



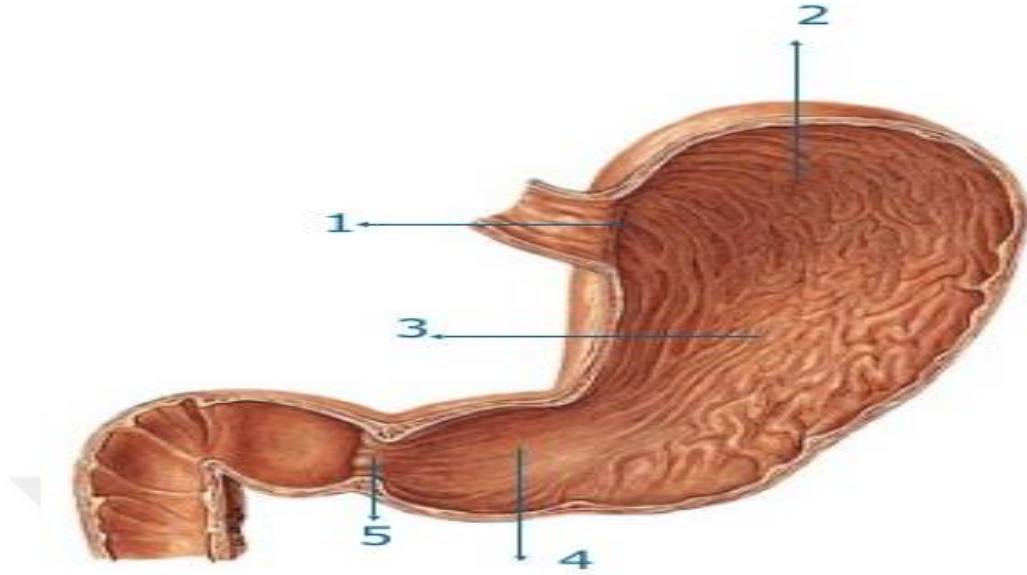
Şekil 1.4. Midenin ‘J’ şeklindeki görüntüsü (Anonim 2018d)

Mide, içerisinde bulunan yiyecekleri kasılıp-gevşeme ve fizyolojik olarak öğütmektedir (asit, proteaz enzimler; pepsin). Midede depolama işlevini fundus ve korpus bölümleri üstlenirken, gıdaları karıştırma ve öğütme işlevini de antrum bölümü üstlenmiştir. Sonuç olarak bulamaç benzeri yarı sıvı bir madde olan **kimus** adını alan yapı meydana gelir. Mide başlangıcında ve bitiminde birer adet boğum bulunur. Bunlardan altıyemek borusu açıklığı, mide içeriği ve en önemlisi de mide asitinin yemek borusuna çıkmasını önlerken, pilor açıklığı öğütülen gıdaların mideden ince bağırsağa doğru yavaşça ilerlemesini sağlar (Hunt *et al.* 2015) (Şekil 1.5).

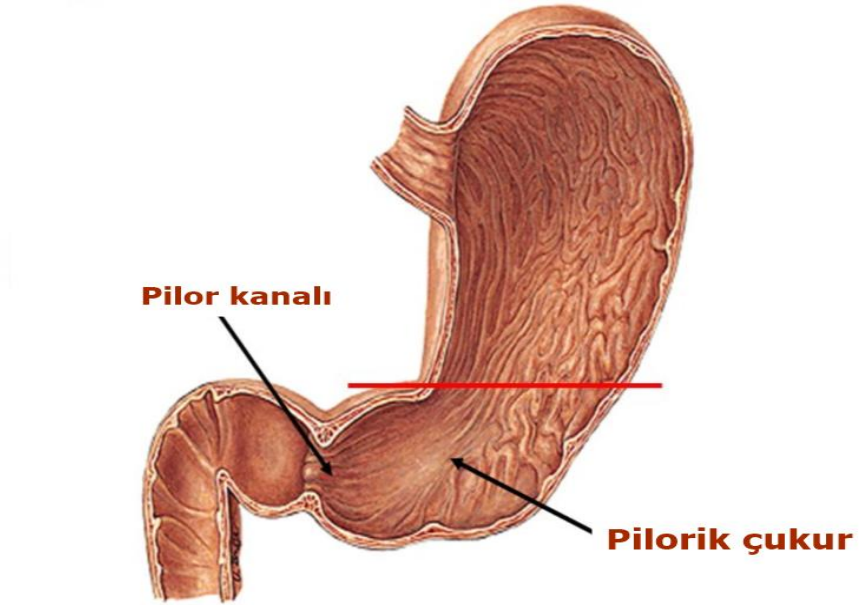


Şekil 1.5. Mide kimusu (Anonim 2018e)

Mide iç yüzünde çok sayıda katlantı (Şekil 1.6) ve fovea (çukur) bulunmaktadır (Şekil 1.7).



Şekil 1.6. Midenin mukozal katlantıları (İçten) (Anonim 2018f)

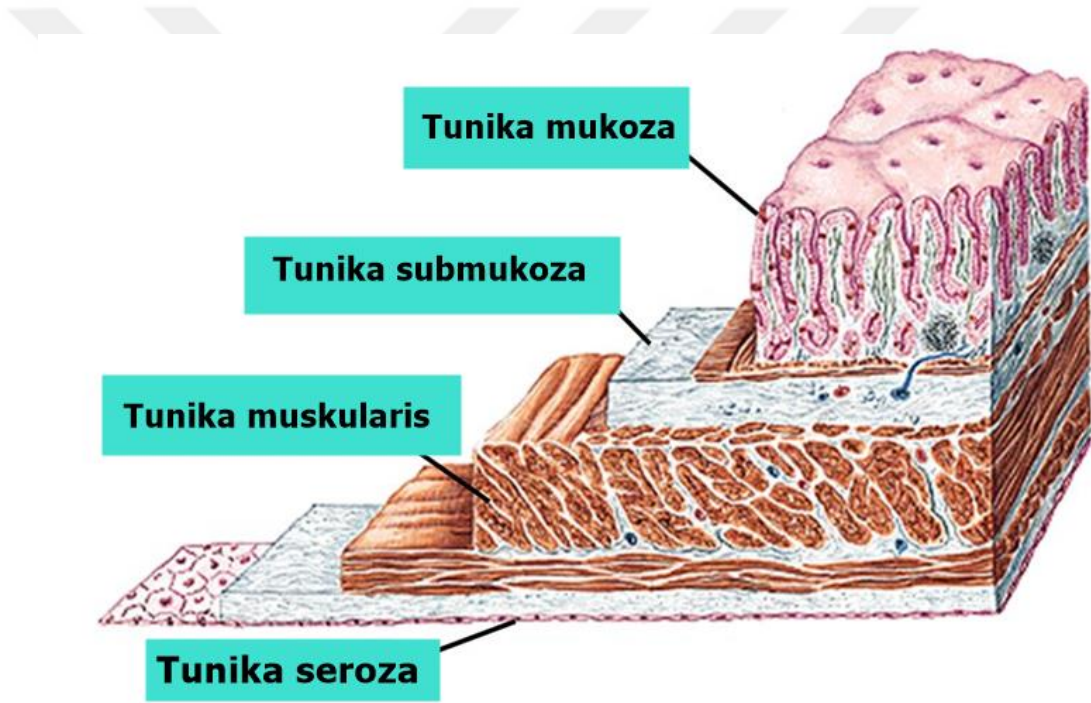


Şekil 1.7. Midede pilorik çukurlar (Anonim 2018g)

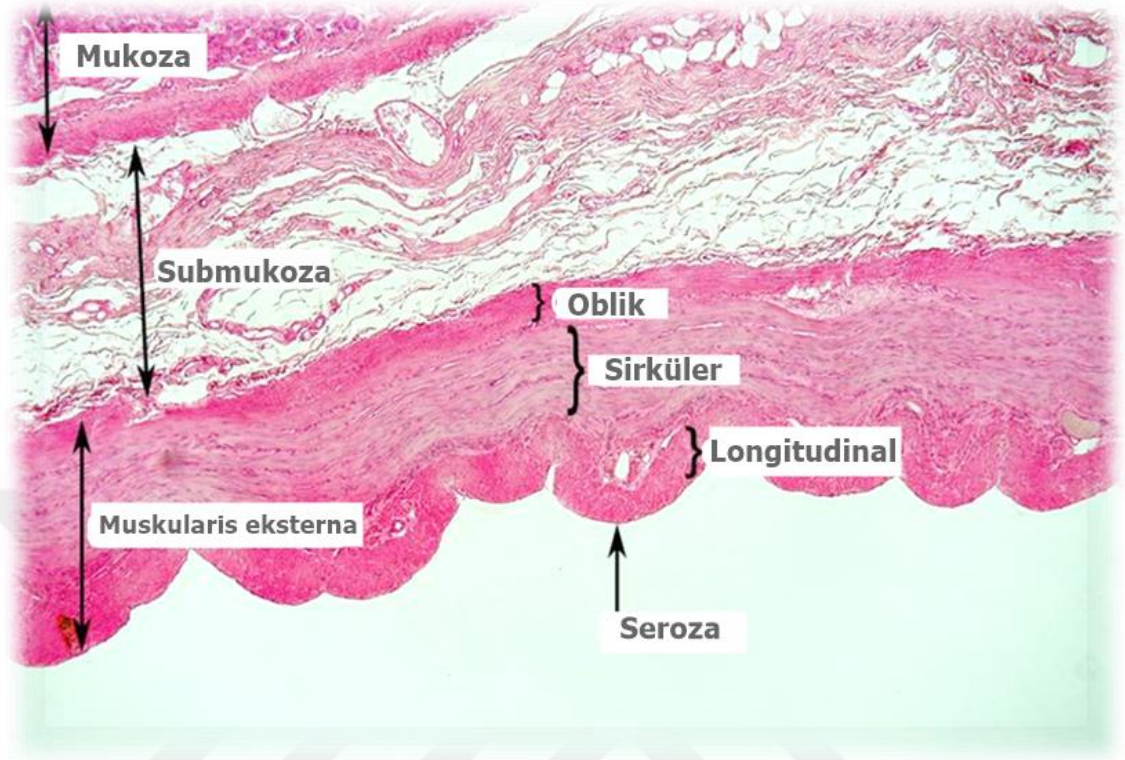
1.2. Midenin Histolojik Yapısı

Midenin duvar yapısı dört bölümden meydana gelmektedir:

1. **Tunika mukoza** (Mukoza tabakası)
2. **Tunika submukoza** (Submukoza)
3. **Tunika muskularis** (Kas tabakası)
4. **Tunika seroza** (Şekil 1.8 ve 1.9).



Şekil 1.8. Mide duvarının histolojik yapısı (Anonim 2018h)



Şekil 1.9. Mide duvarının histolojik görüntüsü (Anonim 2018ı)

1-Tunika mukoza (Mukoza tabakası): Midenin iç yüzeyini kapatan tabakasıdır. Mide mukus tabakasında bulunan kıvrımlar (plicae-pilika) mukoza tabakasından mukus salgısı salgılatmaktadır. Ayrıca mide mukozasında kıvrımlı bezler bulunmaktadır. Bu bezlerden sindirim yapılabilmesi için gereken HCL asit (hidroklorik asit), pepsin ve diğre enzimler salgılanmaktadır.

Mide mukozası üç tabaka içerir:

- A. Yüzey epiteli (Lamina epitelyalis)
- B. Lamina propria
- C. Muskularis mukoza (Tòth *et al.* 1986).

A. Yüzey epiteli (Lamina epitelyalis): Bütün mide mukoza tabakası **mukus** ve **bikarbonat** salgılatan yüksek kolumnar epitel ile örtülüdür. Salgılanan bu mukus kalın

bir jel tabakası oluşturmakla beraber, mideden salgılanan güçlü asidin etkisinden mideyi korumaktadır. Yüzey ve çukur şeklindeki hücrelerin etrafındaki sıkı bağlantılar da aside karşı bir engel oluşturmaktadır.

Histolojik olarak mide mukozasında;

Esas hücreler (zimojen hücreler),

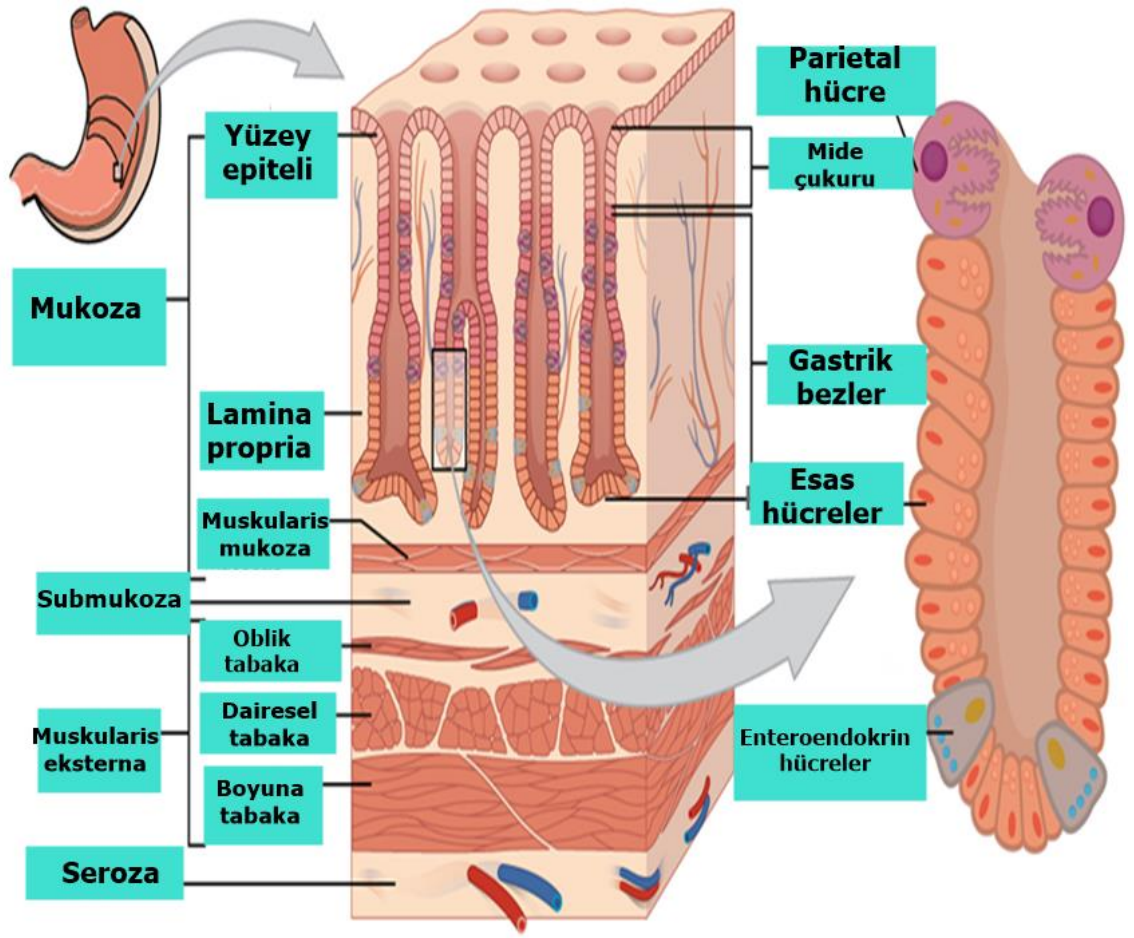
Paryetal hücreler,

Müköz boyun hücreleri,

Endokrin hücreler olmak üzere 4 tip hücre bulunur (Kyle *et al.* 2017) (Şekil 1.10).

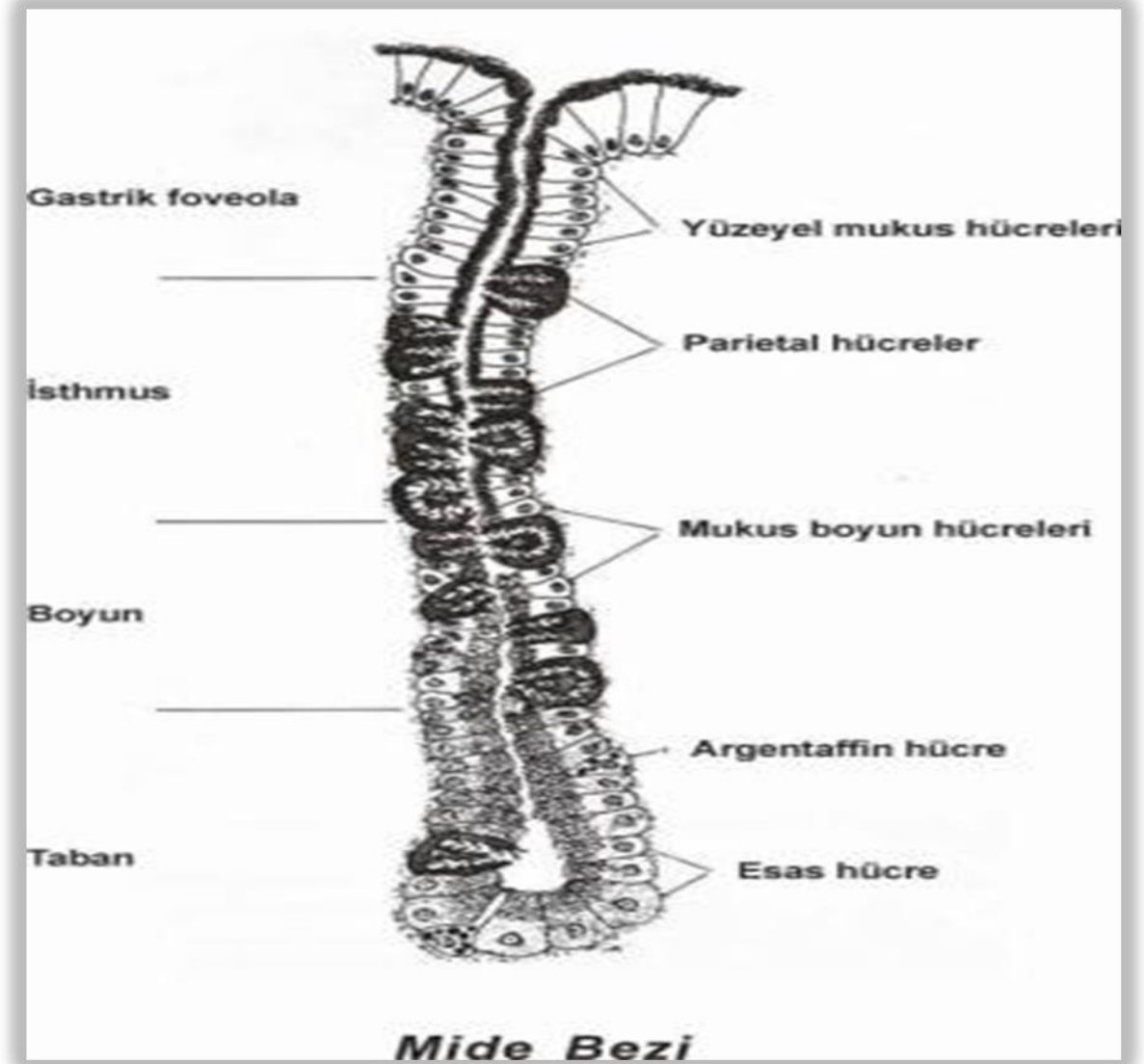
Esas hücreler–Chief (Zimojen hücreler): Salgı bezlerinin taban bölgesinde yer almaktadır. Bir veya daha fazla küçük çekirdek içeren, tabana uzanmış bir çekirdeğe sahip, renksiz mavi-gri sitoplazmalı kübik şeklindeki hücrelerdir. Pepsinojen bulunduran zimojen granülleri bulunmaktadır.

Paryetal hücreler: Bu hücreler düzgünce dağılmış kromatinli, merkeze toplanmış çekirdeğe sahip, H&E kesitlerde koyu pembe sitoplazmalı, taban membran boyunca boşluklar oluşturmuş bir yapıda dizilmiş olan üçgen şekilli hücrelerdir. B12 vitamininin emilimi için gerekli intrinsik faktör salgılamaktadırlar.



Şekil 1.10. Gastrik mukoza (Anonim 2018j)

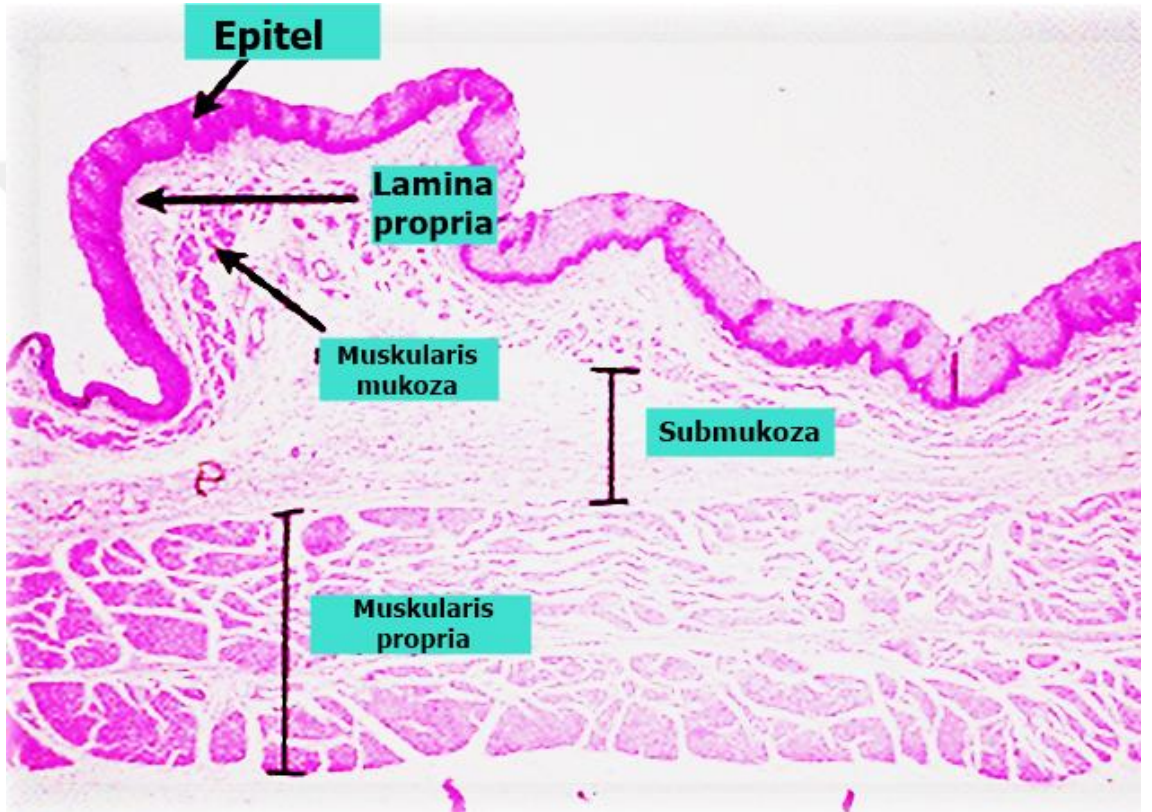
Müköz boyun hücreleri: İstmik bölgede yer alan pariyetal hücrelerin içerisinde tek küçük gruplar halindedirler. Bunların H&E ile gözlenmesi güçtür. Bu hücreler nötral ve asidik münin, özellikle sialomünin salgılamaktadırlar. Müköz boyun hücreleri boyun bölgesinde yer alan mitotik aktif kök hücrelerden gelişirler, mukozal reproduksiyon ve yenileme gibi büyük içereklere sahiptirler (Şekil 1.11).



Şekil 1.11. Mide bezi hücreleri (Anonim 2018k)

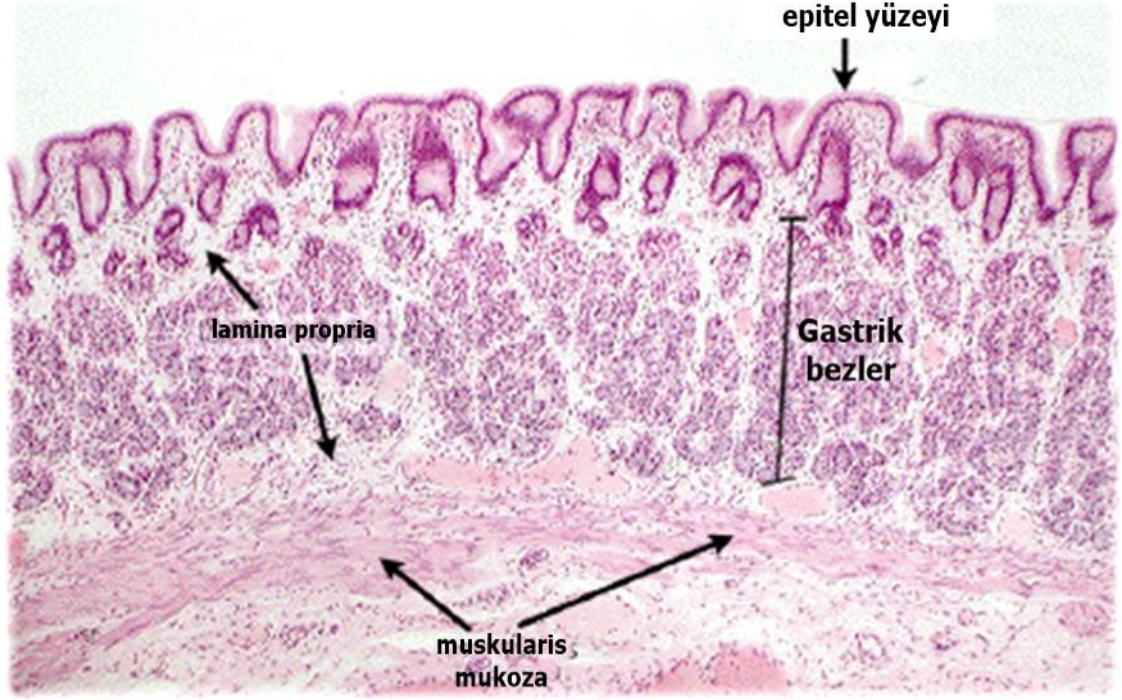
Endokrin hücreler: Mide, hormon salgılayan hücrelerin büyük kısmını içerisine almaktadır. Antrum bölgesinde endokrin hücre topluluğunun %50'si G (Gastrin üreten) hücrelerdir. %30'u, serotonin üreten Enterokromaffin hücreler ve %15'i, somatostatin üreten D hücreleridir. Bunun akabinde, endokrin hücrelerin büyük bir kısmı enterokromaffin benzeri (ECL) hücreleride fundik mukozada yer almaktadır. Bunlar histamin salgılatmaktadır. Bu hormonları salgılatan hücreler fundik mukozada bulunan glandlarda özellikle tabana doğru dizilmiştir. Pilorik mukozada hemen foveolaların altında boyun bölgesinde çok daha fazla bulunmaktadır.

B. Lamina propria: Mukozadataban membranı altına yerleşmiş olan kollajen ve elastik liflerden oluşmuş ve mukozaya yapısal destek sağlayan bölümüdür. Fibroblastlar, histiositler, plazma hücreleri ve lenfositleri içine alan ve çok sayıda hücre tipleri bulundurmasının yanı sıra lamina propria **kapillerler, arterioller** ve **nonmyelinize sinir lifleri** de bulundurmaktadır (Wu *et al.* 1999) (Şekil 1.12).



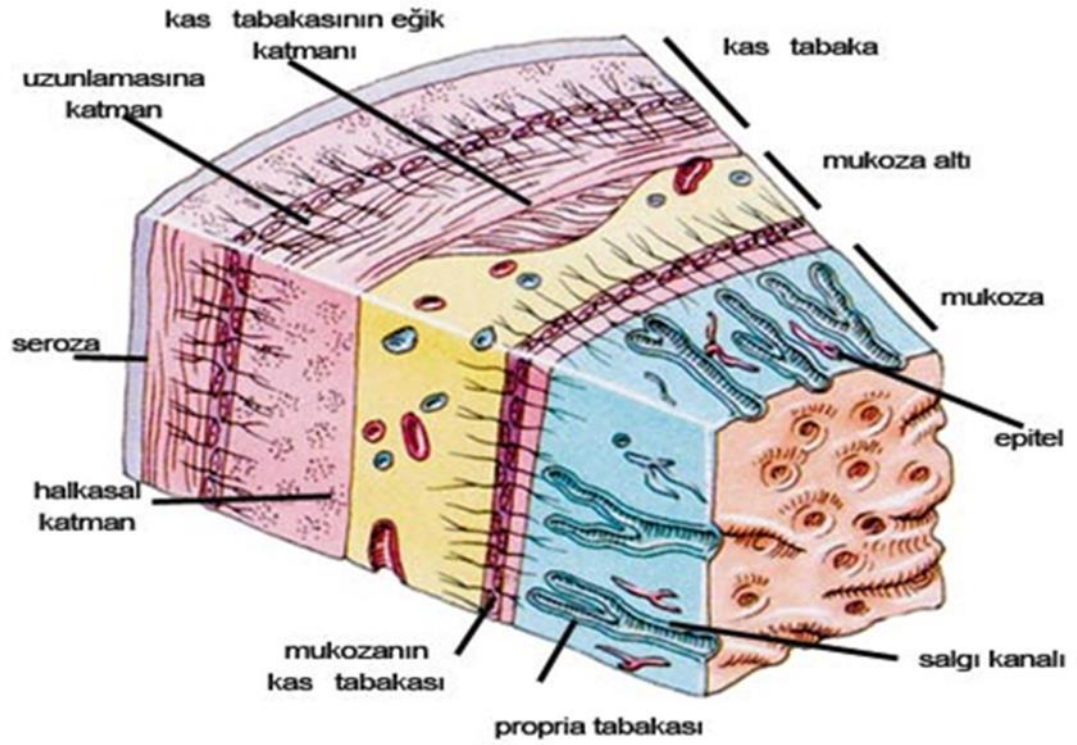
Şekil 1.12. Mide mukozasının lamina propria tabakası (Anonim 2018l)

C. Muskularis mukoza: Mukozanın bazal kısmında yuvarlak bir iç tabaka ve boyuna bir dış tabaka içeren düz kasların ince bandlaşmalar sonucu oluşan kısımdır (Pangtey *et al.* 2017) (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Mide mukozasının muskularis mukoza tabakası (Anonim 2018m)

2.Tunika submukoza (Submukoza): Lenf damarları ,kan damarları sinir ağı ve lenfoid doku içeren gevşek bağ dokudan oluşan bölüm olarak bilinmektedir (Rhee *et al.* 2011) (Şekil 1.14).



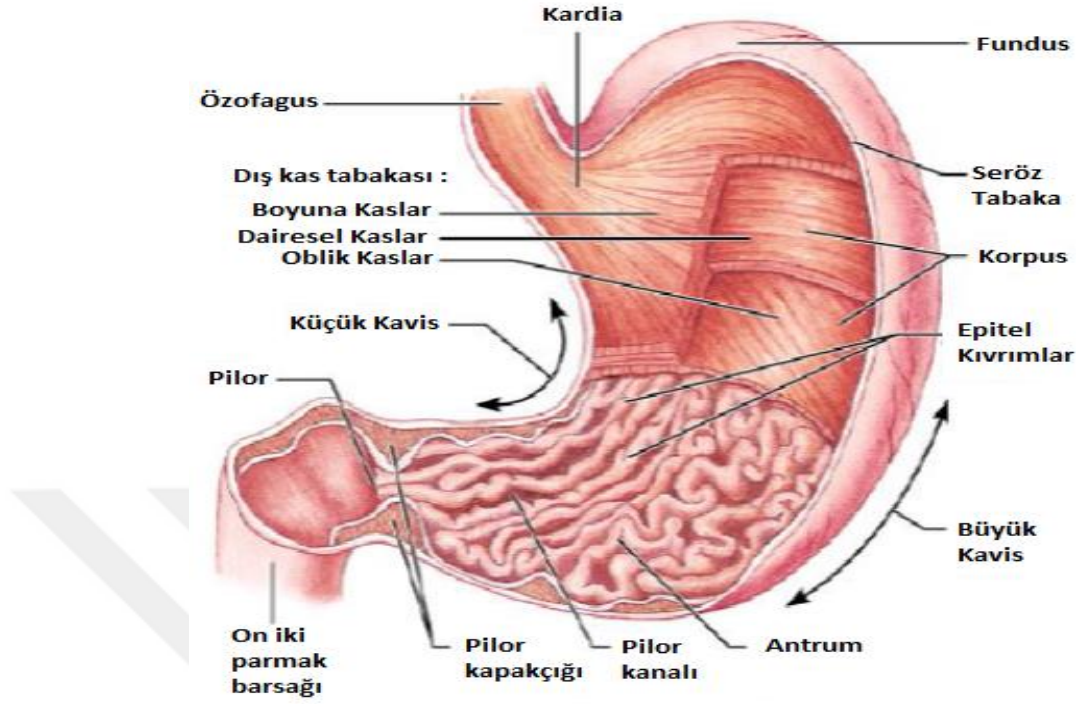
Şekil 1.14. Submukoza tabakası (Anonim 2018n)

3.Tunika muskularis (Kas tabakası): Üç tabakadan oluşmuş kalın düz kas katmanıdır (Heng *et al.* 2018).

En dıştaki -- **longitudinal**,

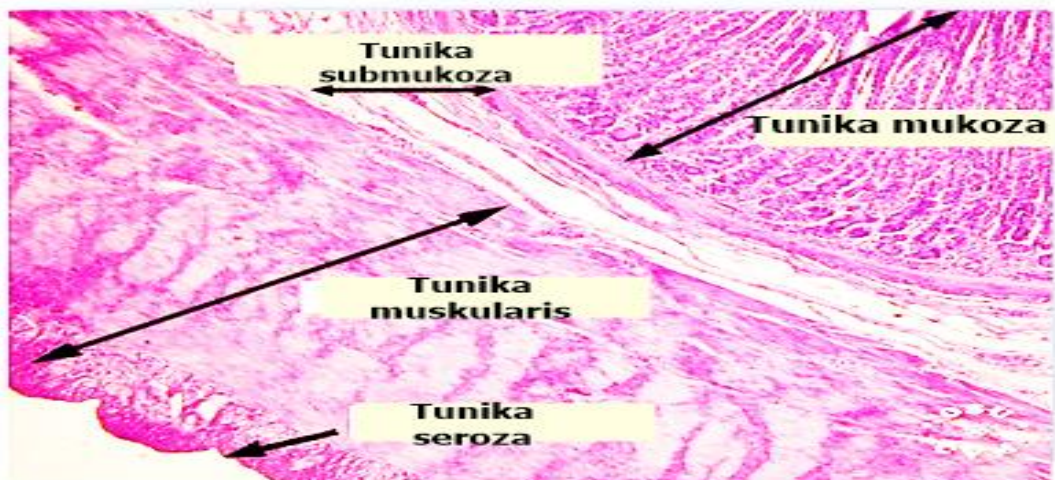
Ortadaki -- **sirküler**

İçteki -- **oblik** yapılıdır. Bu diziliş midede kasılıp gevşeme hareketlerin oluşmasında rol almaktadır. Çevresel kas tabakası pilor deliği etrafında sfinkter piloriyi oluşturmaktadır (Şekil 1.15).



Şekil 1.15. Mide duvarının kas tabakaları (İçten) (Anonim 2018p)

4.Tunika seroza (Seröz tabaka): Midenin en dışında yer alan bağ dokudan oluşan ince bir tabakadır. Peritonla örtülüdür ve bir mezotel ile kaplıdır (Li *et al.* 2016) (Şekil 1.16).



Şekil 1.16. Tunika seroza tabakası (Anonim 2018r)

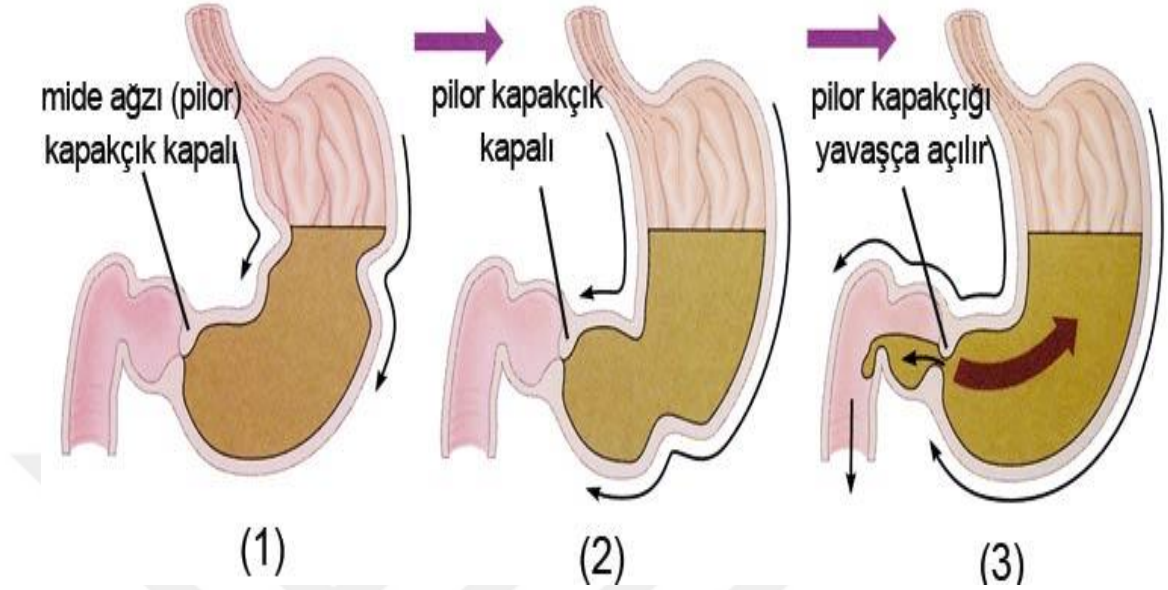
1.3. Mide Fizyolojisi

Fazla oranda besinleri depo etmek (boş mide - 50 mL/Kapasitesi – 1,5 Lt) besinlerin yarı sıvı hal alıncaya kadar gastrik salgılarla karıştırmak ince barsaklarda emilim için gerekli olan süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş yavaş mideden ince barsağa boşaltılmasını sağlamaktır. Midenin tamamen boşaltılması 3-4 saat gibi bir süre almaktadır.

Midenin kontrolü dışında sinir sisteminin kontrolü altında çalışır. Parasempatik sinirlerle hareketlerini ve salgısını arttırırken sfinkter piloru açar. Sempatik sinirler ise mide hareketleri ve salgısını azaltır. Midenin salgılama mekanizması hormonal, sinirsel ve intestinal impulslar kontrolündedir (Hunt *et al.* 2015).

1.3.1. Midenin motilitesi

Midede alt kısmı hariç yukarıdan başlayarak dakikanın dörtte biri kadar bir sürede gelen 1.grup ritmik dalgalar hafiftir ve karıştırmaya eğilimlidir. Daha güçlü olan ve boşalmayı sağlayan 2.grup dalgaları oluşturan uç potansiyeller antrumda oluşmaya başlar ve bunlar karıştırmaya yönelik çalışan dalgalardan 6 kat daha güçlüdür. Antral peristaltizmin şiddeti midenin boşalma hızını da etkilemektedir. Her güçlü dalga pilordan 5-10 ml kimusu onikiparmak barsağına iletmektedir (Matsuoka *et al.* 2014) (Şekil 1.17).



Şekil 1.17. Midenin Motilitesi (Anonim 2018s)

Mide Boşaltımının Düzenlenmesi

Midenin içerisindeki besinlerden tamamen arındırılma hızı mide ve onikiparmak barsağından gelen refleks uyarılar tarafından düzenlenmektedir. Oluşan bu uyarılar kimusun onikiparmak barsağına boşalma hızının, ince barsaktaki sindirim ve absorpsiyon hızından daha fazla olmasının önüne geçmektedir.

Gastrik Mukozal Bariyer: Mide iç yüzeyini HCl , pepsin ve kimusun fiziksel ve kimyasal yapısı etkenlerden koruyan kısımdır.

Mukus sekresyonu: Hızlı hücre yenilenmesini sağlar.

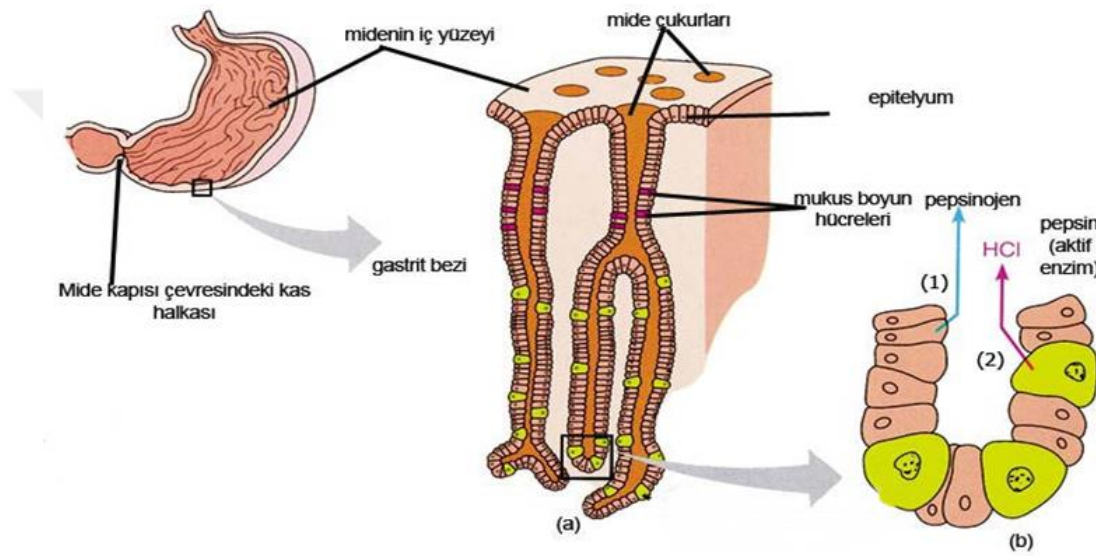
Mide Sekresyonları

Oksintik (gastrik) Bezler: Oksintik bezler midenin beşte birini oluşturan korpus ve fundusta yer almaktadırlar.

Boyun Hücreleri: Pepsinojen ve bir miktar mukus sekrete ederler (Şekil 1.18).

Peptid(Esas) Hücreler: Büyük miktarda pepsinojen salgırlar. Pepsinin ortalama pH'sı 1,8 – 3,5 arasındadır. pH 5'ten sonra etkilemez.

Parietal (Oksintik) Hücreler: HCl ve İntrinsik faktör salgılar.



Şekil 1.18. Midede HCl sekresyonu ve aktif pepsin oluşumu (Anonim 2018t)

HCl Asitin Salgılanma Mekanizması

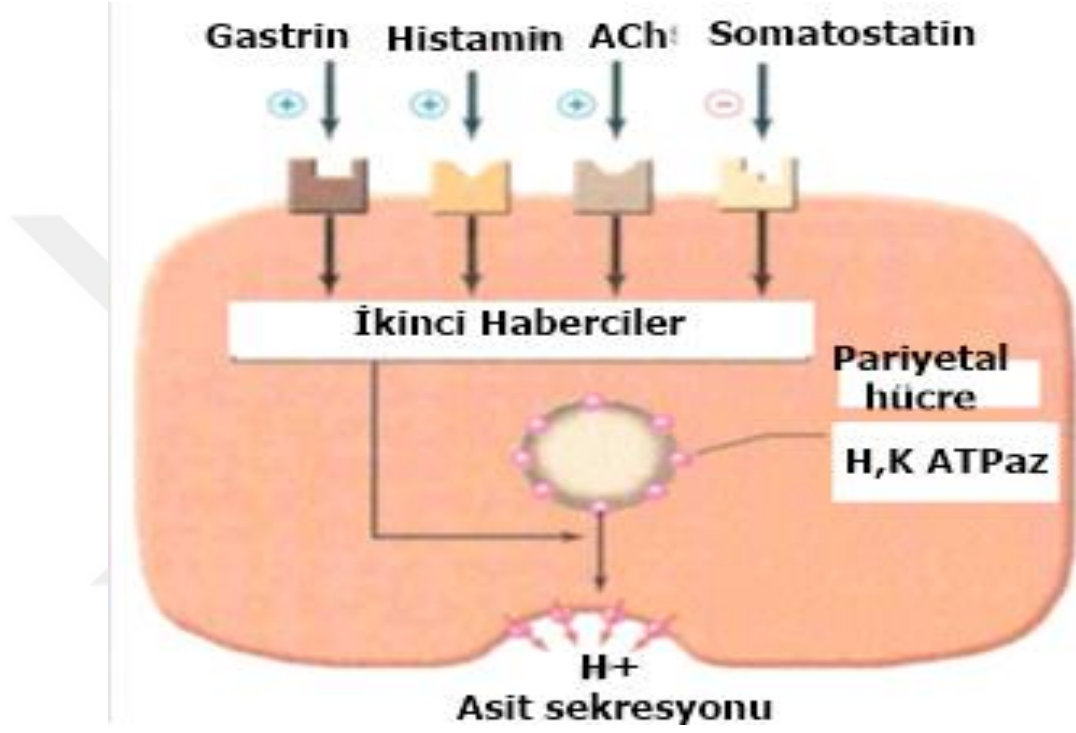
Parietal hücrede karbondioksitle su arasında karbonik anhidraz yardımı ile karbonik asit oluşmaktadır. Karbonik asit daha sonra hidrojen iyonları ve bikarbonat iyonlarına ayrılmaktadır. Uç membrandan H^+ , H^+/K^+ ATPaz ile (hidrojen pompası) lümeneye gönderilmektedir. Bikarbonat iyonları ise bazolateral tabakada Cl^- iyonları ile zıt taşıma ($Cl^-HCO_3^-$) ile interstisyuma ve oradan kana aktarılmaktadır.

Parietal hücre reseptörleri ile **Histamin**

H2 Reseptörleri aracılığı ile **Asetilkolin**

M3 Muskarinik reseptörler aracılığı ile **Gastrin**

H₂ reseptörleri etkilerini Gs Proteini (hücresinin dışından gelen sinyalleri hücre içine ileten aracılığı protein) ile cAMP miktarını artırarak iletirken Muskarinik ve Gastrin reseptörleri Fosfolipaz C'yi aktive eder ve devamında, hücre içi Ca⁺⁺ miktarını artırarak etkisini gösterir (Şekil 1.19).

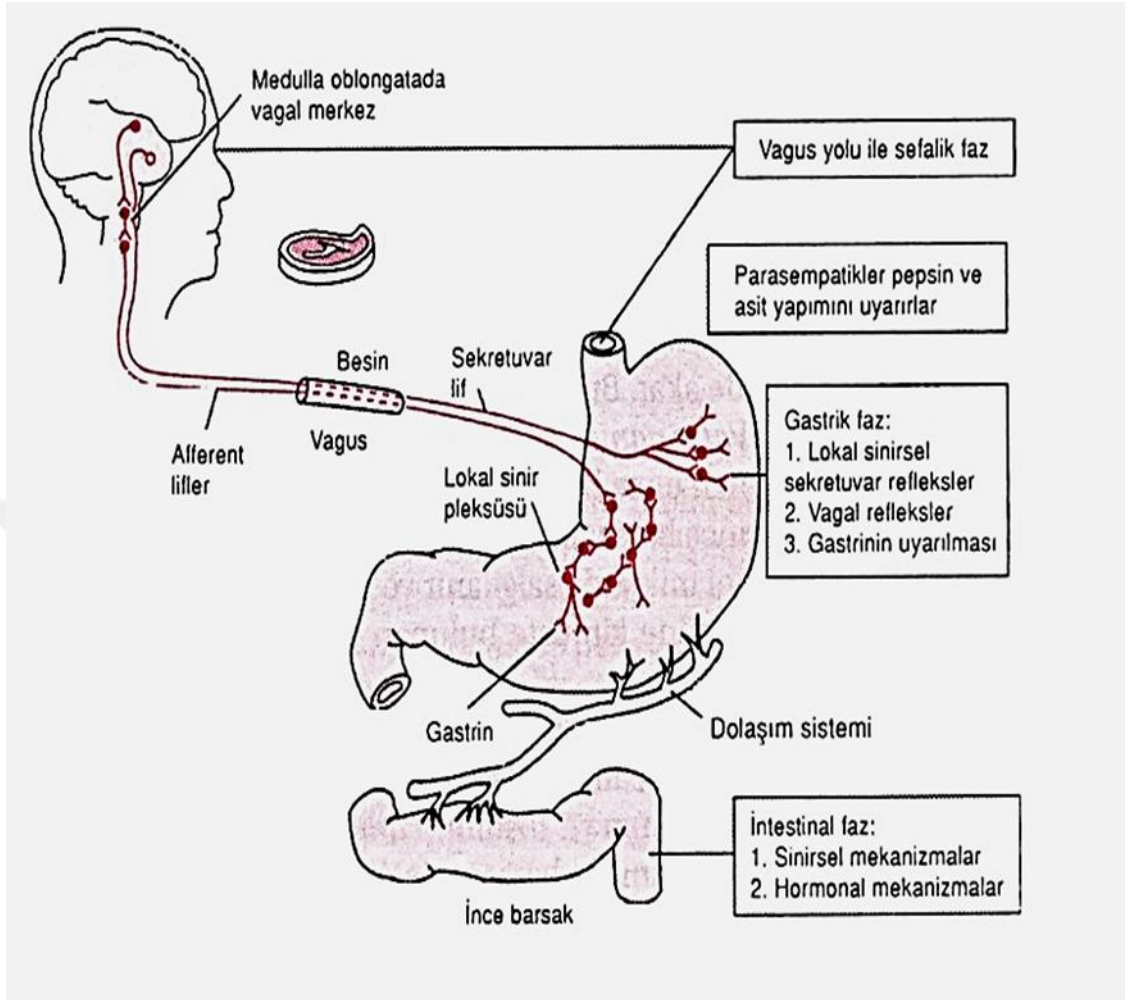


Şekil 1.19. Mide Sekresyon Mekanizması (Anonim 2018v)

Mide Salgılarının Uyarılması

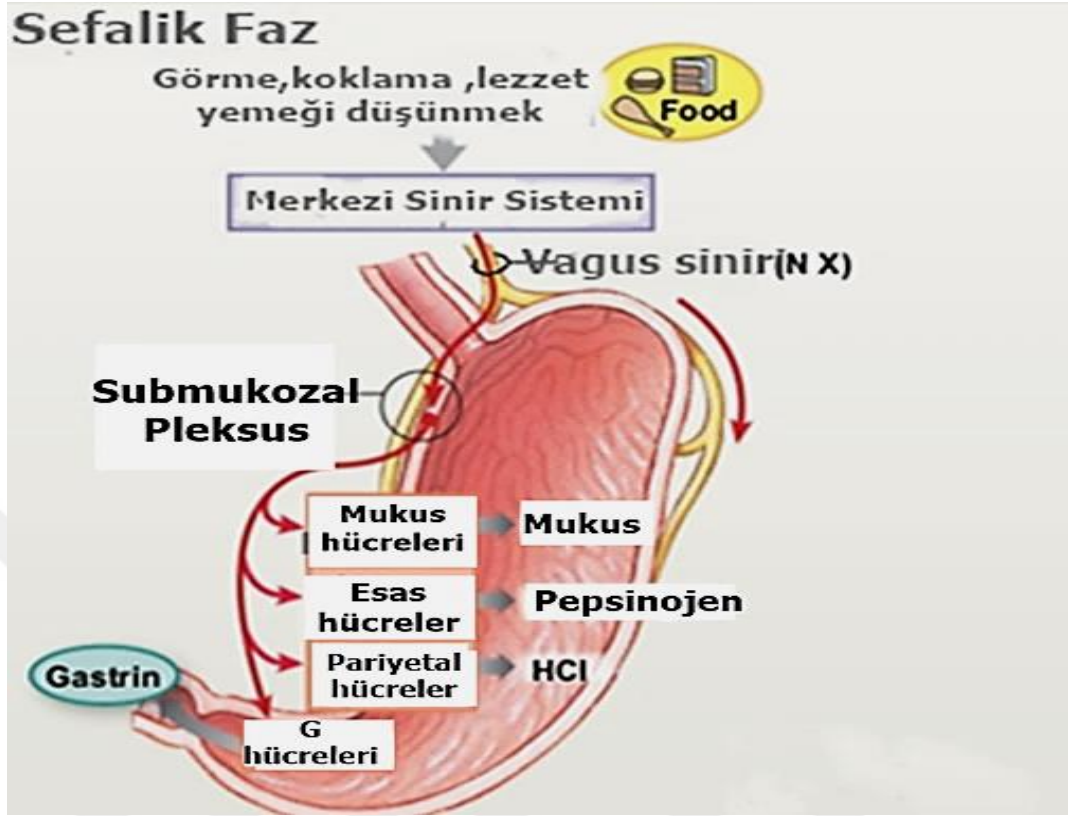
Salgilama üç ayrı fazla uyarılmaktadır (Şekil 1.20).

- A. Sefalik faz (%20)
- B. Gastrik faz (%70)
- C. İntestinal faz (%10)



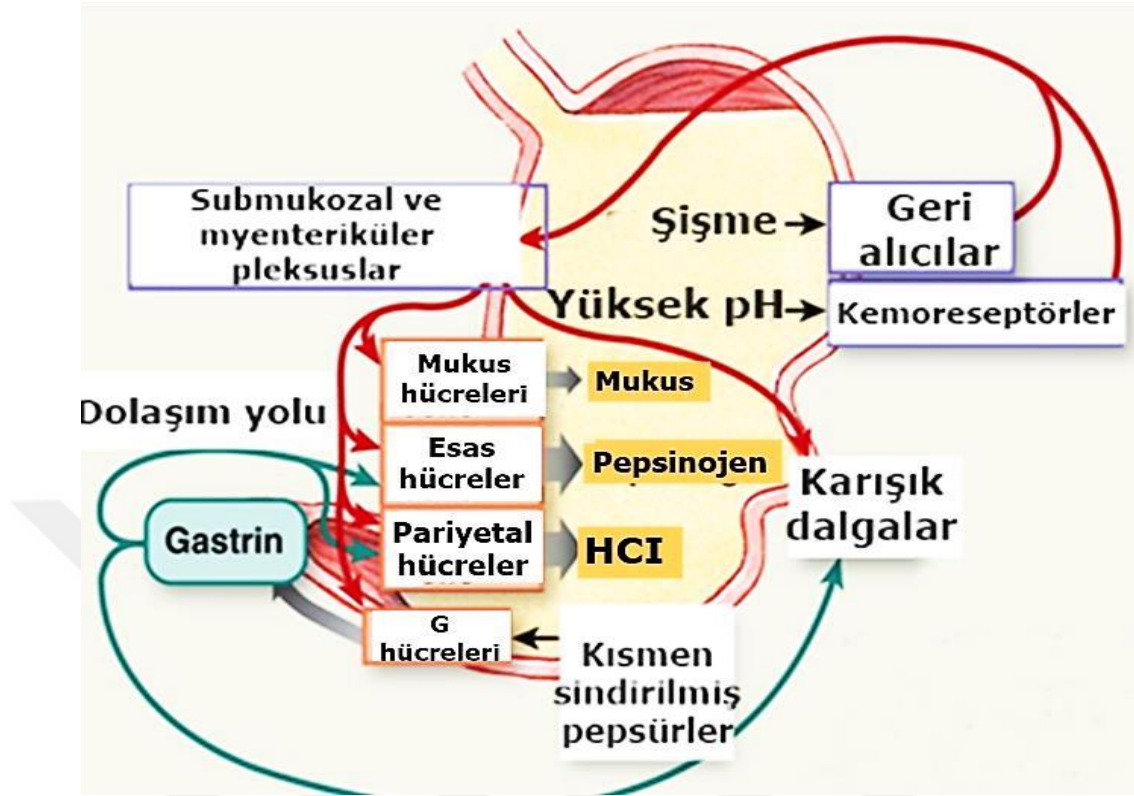
Şekil 1.20. Midede sekresyon fazları (Anonim 2018y)

A. Sefalik faz (%20): Açıkma, yiyeceği görme, kokusunu algılama, çiğneme, iştah ve hatta düşünme mide salgılarını başlatmaktadır. Salgıları başlatan sinirsel sinyaller vagus siniri yoluyla antruma gelen lifler, Gastrin Serbestleştirici Peptid (GRP) salgılayarak antrumdan gastrin sekresyonunu artırmaktadır. Diğer vagal lifler, korpus ve fundustaki bez hücreleri üzerine direkt nüfuz ederek asit ve pepsin salgısını artırmaktadır (Şekil 1.21).



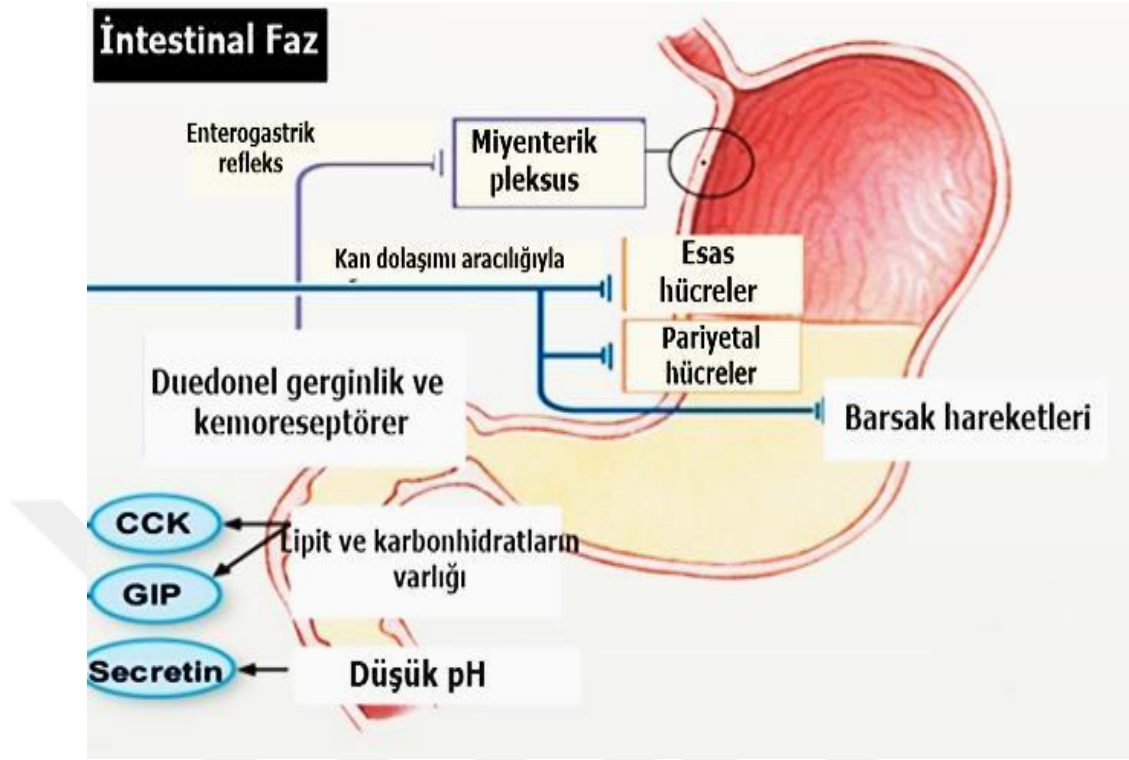
Şekil 1.21. Asit sekresyon fazları (Sefalik faz) (Anonim 2018z)

B. Gastrik faz (%70): Ağıza alınan yiyecek parçası mideye ulaştığında mukozada yer alan alıcılar, gerilme ve sindirim ürünlerinin oluşturduğu kimyasal impulslar oluşturmaktadır. Reseptörlerden gelen lifler, yerel enterik refleksler ile gastrin ve hidroklorik asit salınımını uyarmaktadır. Salgı bu aşamada çok daha fazla gerçekleşmektedir. Mide salgıları besin midede kalmaya devam ettikçe midede kalmaktadır(Şekil 1.22).



Şekil 1.22. Asit sekresyon fazları (Gastrik faz) (Anonim 2018za)

C. İntestinal faz (%10): Kimusun onikiparmak barsağına ulaşması az da olsa gastrin hormonu sekrete ederek mide salgılarını tetiklemektedir. Ancak ince barsaklar uyarıcı olmaksansa engelleyicidirler (Şekil 1.23).



Şekil 1.23. Asit sekresyon fazları (İntestinal faz) (Anonim 2018za)

Midenin Diğer Enzimleri

Midede azda olsa tribütiraz (Gastrik lipaz) bir tek tereyağına, gastrik amilaz nişastaya, jelatinaz enzimleri ise etdeki proteoglikanlara etki etmektedir.

Mide lipazının optimal çalışma aralığı pH 4-6 arasındadır. Bulunduğu yerin pH'ı 4'ün altına düşünce etkinliğini yitirir. Bu neden dolayısıyla mide lipazının yağ emilimindeki etkisi fazla değildir.

1.4. Mide Ülseri

Gastrik ülser, ya da başka bir deyişle mide ülseri, midenin mukoza tabakasında oluşan yaraların adıdır (Şekil 1.24). Hemen hemen 50 yaş üzeri insanlarda ortaya çıkan bu hastalığın erkek bireylerde karşılaşımla oranı kadınlardakinden fazladır. Gastrik ülserin yüksek oranda rastlandığı yaş aralığı 40-60 dır. Başka bir deyişle onikiparmak barsağı

ülser için görülen ortalamadan 10 yıl daha yaşlı bireylerde görülür. %95 oranında küçük kruvatura yerleşir, bununda 60'ı pilorun 6 cm periferindedir yer alır.



Şekil 1.24. Mide ülseri (Anonim 2018zb)

Ülser Etiyopatogenezi

Histopatolojik yönden, sadece mukozaya tutunan çapı 5 mm'den daha az, derinliği 1 mm'kadar, yüzeysel bozulmalar olarak tanımlanmış olup, bozulmanın muskularis mukozayı aşarak submukoza veya muskularis propria tabakasını da içine alacak biçimde ilerlemesiyle ülser meydana gelmektedir. Ülser yüzeysel fibrin ve iltihap, fibrine benzeyen ölü doku, küçük sert kitle dokusu ve fibrozis olmak üzere dört ayrı bileşeni içine almaktadır (Forootan and Darvishi 2018). Aspirine bağlı veya stres sonucu oluşan ülserler olduğu gibi sıklıkla kronik olmayan bir şekilde gelişen ülserlerde iltihaplanma ve fibrozisyok denecek kadar azdır. Peptik ülser ise, peptik sıvıya maruz kalmış (asit-pepsin) bölümlerde oluşan ülserleri açıklamaktadır. Tarihsel bulgular ise belirli kılınan ülserlerin kitlelerin hayat boyu %10'unu etkisi altına aldığını göstermiştir. Peptik ülser en fazla onikiparmak barsağı ve midede oluşmaktadır. Ayrıca yemek borusunun alt ucu, ince barsakdan önce gelen oniki parmak barsak bölümü olan jejunum mide cerrahisi

sonrası arterlerin, venlerin, sinirlerin, yaprak damarlarının ve vücudun birçok bölgesindeki çok ince uç dallarının birleşerek ağ veya nadiren heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülünde olduğu gibi) görülebilir. Peptik ülser yaşam devam ettiği sürece yakalanma riski erkeklerde %11-14, kadınlarda ise %8-11'dir. İşlevsel ülser sıklığı ise ortalama %1'e yakındır. Onikiparmak barsağı ülseri mide ülserine göre 3-4 kat daha sık görülür. Yaş ilerledikçe genel olarak peptik ülser görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizde onikiparmak barsağı ülseri en sık 20-50, gastrik ülser ise 30-60 yaş grubunda görülmektedir. Önceki yıllarda onikiparmak barsağı ülserinde erkek/kadın oranı 5/1 iken, son yıllarda bu oran 1.3/1'e kadar gerilemiştir. Gastrik ülser ise erkek ve kadınlarda eşit aralıkta görülmektedir (Fakheri *et al.* 2018). *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), aspirin ve steroidal olmayan yangı oluşumunu önleyici ilaç (NSAİİ) kullanımı ülser oluşumunda etkindir. (Mirande and Mirande 2018). Başarılı *Helicobacter* ortadan kaldırma çalışmalarında peptik ülserde kür sağlanmakta, görülme oranı %1'in altına düşmektedir. Önceki asır boyunca peptik ülser veya yan etkileri için çok yaygın kullanılmış cerrahi tedaviler, bugün artık tedaviye dirençli, delinme, kanama ve kronik tıkanıklık gibi görülme aralığını sınırlı hale getirmiştir. Peptik ülserin çoğu epigastrik yanmaya ve ağrıya sebebiyet verir. Ağrı gündüz ve gece saatlerinde, yemekleri izleyen 1-3 saat içinde çok daha fazla sık ve ağrılı olmaya eğilimlidir. Klasik olarak, alkali yiyecekler ile azalır, fakat bu durumun birçok sıradışı hali vardır. Bulantı, kusma, şişkinlik ve geğirme diğer dispeptik bulgulardır. Dispepsi; hazımsızlık, şişkinlik, yanma, kazınma, bulantı, epigastrik ağrı da dahil erken doyma gibi üst karın bulgularının bir veya birden fazlasını içeren kronik rahatsızlık hissidir. Ülser şikayeti olan hastalarda genellikle epigastrik ağrı ve/veya dispepsinin diğer bulguları görülür. Bunun yanı sıra, dispepsili hastaların sadece %20'si peptik ülserdir, %50'sinden fazlasında peptik ülser, reflü, kanser gibi organik bir patoloji saptanmaz, buna aktif-ülser olmayan dispepsi denir. Başta gelen bulgular kanamadır. Hastaların üçte birinde görülür ve hayatı tehlike taşıyan şiddette olabilir (Fousekis *et al.* 2018). Perforasyon, çok daha az sayıda hastada oluşur fakat ABD'de senede bu hastalık nedeniyle ölen 3000 hasta da başta gelen ölüm sebebidir. Pilorik kanal tıkanıklığı nadirdir. Onikiparmak barsağı ülserlerinin malign değişimi bilinmemektedir. Gastrik ülserlerde ise malign transformasyon nadir görülür (Oymaci *et al.* 2015).

Sigara içimi: Gastrik mide ülseri sigara kullananlarda sigara kullanmayanlara oranla iki kat görülmektedir. Kullanılan sigara ve içme süresiyle ilişkili olarak özellikle gastrik ülseri olma riskini artırmaktadır. Sigara kullananlarda ülser görülme olasılığı fazla, iyileşme hızı yavaştır. Nikotin onikiparmak barsağında mukozal kan akım hızını azaltmaktadır. Prostaglandin hormon seviyesi E sentezini durdurmaktadır. Sigara kullananlarda sabah saatlerinde mide pH'sı kullanmayanlara kıyasla daha düşüktür. Sigara pankreatik bikarbonat salgısını azaltmakta ve onikiparmak barsağına bağlı ülser reflüyü arttırmaktadır. Onikiparmak barsağı ülseri görülen hastalarda salgı oluşumunu önleyen ilaçların etkisi artarken, bulbusta asidite süresi uzamaktadır. Nikotin ile pepsin salgısı, mide motilitesi, onikiparmak barsağına bağlı ülserik reflü, serbest radikaller, trombosit aktive edici faktör, endotelin, vazopressin düzeyi artar, prostaglandin sentezi, mide mukozal kan akımı, mukus ve endotelin büyüme faktörü azalmaktadır (Golpe *et al.* 2017).

Alkol: Alkolün gastrik ülser görülme sıklığına doğrudan etkisi ispatlanmamıştır, ancak alkolik siroz, gastrik ülser aralığı artışı ile doğrudan ilişkilidir. Alkolün kronik olmayan gastrik mukozal hasara sebebiyet verdiği gösterilmiştir. Bira ve şarabın midede güçlü sekretuar etki gösterdiğinden dolayı gastrin düzeyinde gözle görülür düzeyde artışa neden olduğu kanıtlanmıştır (Sahin *et al.* 2018).

Stres ve Yaşam tarzı: Gastrik ülser, kişilik bozukluğu, hipokondriak özellikler, kötümser ve aşırı bağımlı kişilerde sıklıkla görülmektedir. Duygu durum bozukluğuna neden olan faktörler mide salgısını ve mide motor fonksiyonlarını etkilemekte ve devamında mide asit sekresyonunu artmaktadır, serum gastrin ve pepsinojen düzeylerinde de fark edilir derecede artış görülmektedir (Ajeigbe *et al.* 2018).

Diyetsel faktörler: Kahve tüketimi dispepsiye yol açar. Kahve, kafein içeriğinden bağımsız mide asit salgısını ve gastrin salgısını arttırmaktadır. Bu ülser sebebiyet vermezken ülser bulgularını arttırmaktadır. Kepeğin gastrik ülserli kişilerde mide asit konsantrasyonunu düşürdüğü, pepsin konsantrasyonunu azalttığı kanıtlanmıştır. Kırmızıbiberde capsaicin bulunur, bu madde ince getirirci nöronları uyarmakta ve

gastrik mukozal kan akım hızını arttırmaktadır. Bu etkinin sitoprotektif olduğu gösterilmiştir. Kortikosteroidler fazla dozda kullanıldıklarında ülser oluşumuna yol açarlar (Komar *et al.* 2018).

Koruyucu Mekanizmalar

Preepitelyal mekanizma: Mide ve onikiparmak barsağını örten silindirik epitel hücrelerinden salgılanan koruyucu mukozal tabaka, asit ve pepsinin lümeden mukozaya doğru ilerlemesini önler. Ülserli hastalarda mukusun heterojen ve zayıf içerikte olduğu gözlemlenmiştir. Steroidal olmayan iltihap önleyici ilaçlar mukus oluşumunu düşürmekte *H. pylori* ise proteaz enzimleri ile mukus yıkımına sebep olurken, epitel hücrelerinden salgılanan bikarbonat ise pH gradyenti oluşturarak, mukoza tabakasının lüminal yüzeyinde asidik ve alttaki epitele bakan yüzeyde nötral ortamın oluşmasına yol açmaktadır. Steroidal olmayan iltihap önleyici ilaçlar, *Helicobacter* ve bikarbonat salgısı oluşumunu azaltmaktadır (Yang *et al.* 2018).

Epitelyal mekanizma

Apikal bariyer: Mide mukozası hücrelerinin farklılaşmış uç yüzey tabakası, asidin geri difüzyonuna dirençlidir. Ayrıca, hücreler sıkı bileşenlerle birbirine bağlanarak asit geçişini önlerler. *Helicobacter* salgıladığı 'diffusable toksin' bu sıkı bileşenleri yıkmaktadır.

Difüzyonla giren H⁺ iyonlarının dışarı atılması: Epitel hücrelerinin bazolateral tabakasındaki fazla H⁺ iyonlarını artan taşıyıcı sistemler özellikle mukozal kan akımında azalma durumunda bozulmaktadır.

Epitelin antioksidan özellikleri: Kronik olmayan iltihaplanmalarda marjinyasyona uğramış lökositler ve doku makrofajları serbest oksijen radikalleri salgırlar. Epitelin bu maddelere bağlı hasarı önleyici sitoproteksiyon özelliği bulunmaktadır.

Postepitelyal mekanizma: Yüzey epitelinin altında yer alan kapiller ağ, epiteli aşan maddeleri hızla ortamdan uzaklaştırırken, aynı zamanda dokulara oksijen ve besin maddeleri sağlar. Mukozal kan akımında azalma kronikleşme sürecine katkıda bulunur (Takeuchi *et al.* 2015).

Onarıcı Mekanizmalar

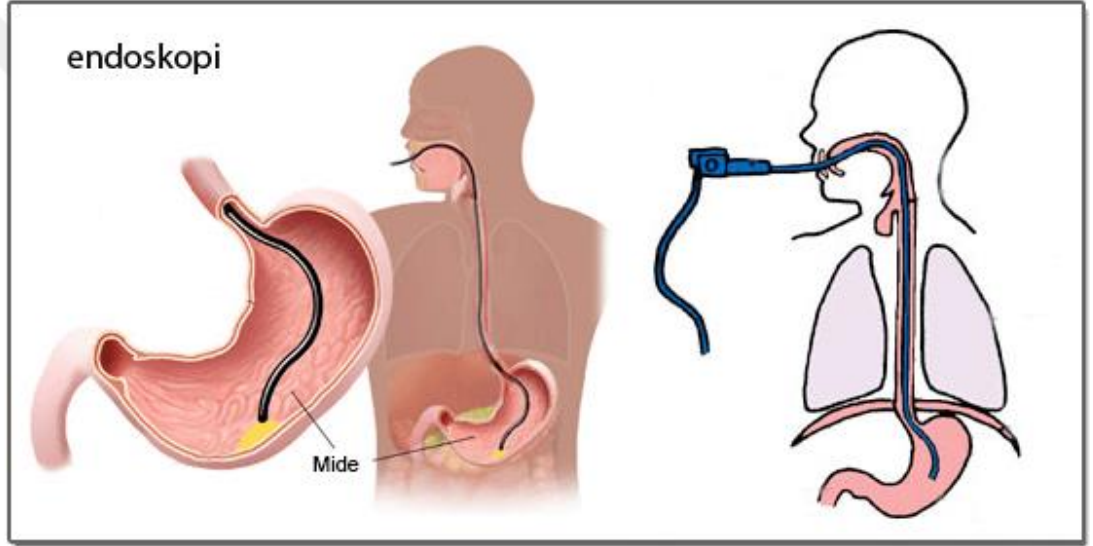
Epitel hücre göçü: Epitel hücre tahribatı olduğu zaman devreye giren onarıcı mekanizmaların ilk aşaması epitel hücre restitüsyonudur. Çevredeki hasar görmemiş epitel hücreler dakikalar içerisinde taban membranı üzerinden kayarak, boşluk olan bölgeye doğru ilerler ve birbirleriyle sıkı bağlantılar oluşturarak epitel bütünlüğünü sağlamaktadırlar.

Hücre replikasyonu: Hücre göçünden sonra onların yerine yeni epitel hücreleri hızla yenilenir (2-4 gün).

Yara iyileşmesi: Hücre göçü ve epitel hücre replikasyonu için sağlam bir taban membranı gereklidir. Koruyucu mekanizmalar hücre yıkımına uğrayınca, taban membranda da yıkım meydana gelir. Bu tür doku bozulmaları sık sık gelişir ve hızla yenilenir. Mukozal yara iyileşmesi klasik yara iyileşmesine benzer ve ‘fibrinoid ölüm , iltihaplanma hücre infiltrasyonu, hücresel debrisin rezorbsiyonu, yeni damar oluşumu, ekstrasellüler matriks yenilenmesi, epitel hücre restitüsyonu ve doku remodeling’i aşamalarını içine alır. Mukozal doku bozulmalarının, kronik ülsere dönüşmesi ancak bu aşamaların olmadığı durumlarda gerçekleşir (Xiao *et al.* 2013).

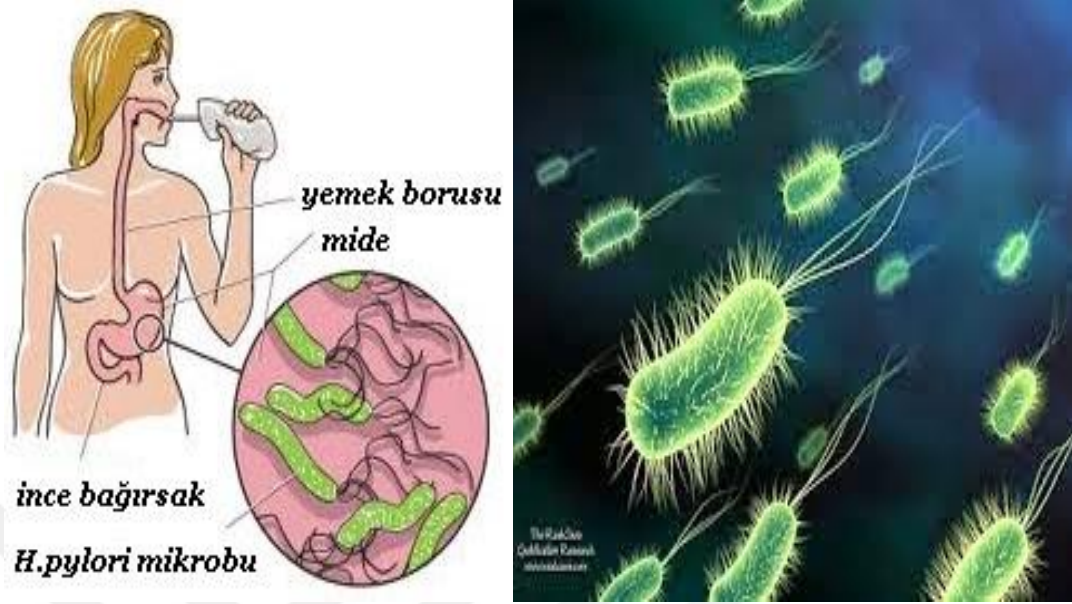
Mide Ülseri İçin Yapılan Testler ve Tedaviler

Endoskopi: Doktorun, mide ülser olup olmadığını belirleyebilmesi için çok sık başvurduğu yöntemlerden biridir (Şekil 1.25). apikal kısmında kamera bulunan küçük ve ince bir boru ile midenin görüntülenmesi sayesinde ülserin tam olarak midenin hangi bölgesinde olduğu, büyüklüğü ve hangi aşamada olduğu bu yöntemle net bir şekilde belirlenebilmektedir (Iannelli *et al.* 2018).



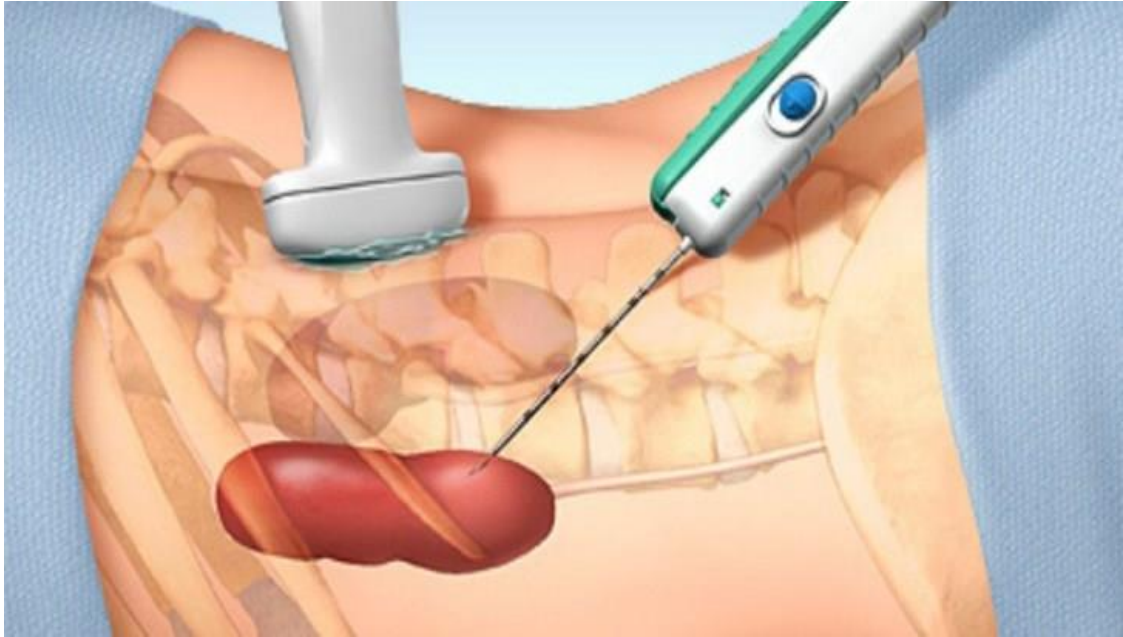
Şekil 1.25. Mide endoskopisi (Anonim 2018zc)

Bakteri testi: Mide ülserine neden olan *H.pylori* bakterisinin gösterilmesi için farklı testler uygulanabilir. Bu testler içerisinde dışkı testi, nefes testi ve kan testi bulunmaktadır (Abdoh *et al.* 2018) (Şekil 1.26).



Şekil 1.26. Midede bakteri testi (Anonim 2018zd)

Biyopsi: Endoskopi yapıldıktan sonra elde edilen görüntüleme sonucunda mideden laboratuvar ortamında incelenmek üzere bazı örnekler alınır ve buna **biyopsi** denir (Şekil 1.27). Mikroskopla altında incelenen bu örnekler vasıtasında ülserin sebebi ve kanserli olup olmadığı hakkındanet bir bilgi sağlanabilmektedir (Zhongguo *et al.* 2018).



Şekil 1.27. Mide biyopsisi (Anonim 2018ze)

Medikal tedavi: Gastrik ülserin medikal tedavisi onikiparmak barsağı ülseri tedavisine benzer ancak hastalara ülserojenik yabancı madde alıp almadığı sorulur ve bunlar mümkün olduğu kadar az miktarda kullanılmalıdır. Sık sık tekrar edilen röntgenler, iyileştirme oranını göstermesi açısından önemlidir. 6-12 hafta sonra (lezyonun başlangıçtaki büyüklüğüne ve diğer faktörlere göre) iyileşme genellikle bir düzeye ulaşır. Bu arada, eğer ülserde iyileşme görülmediyse tedavi kişinin hastalık öyküsüne göre yeniden düzenlenmelidir (Oshima and Miwa 2018).

Cerrahi tedavi: Onikiparmak barsağına bağlı ülserle ilgisi bulunmayan gastrik ülserli hastalarda %40-50 gastrektomi ve midenin ve onikiparmak barsağının bir bölümü çıkartılıp geri kalan parçaların birbiriyle birleştirilmesi (Bill-roth I) işlemi yapılmalı veya parietal hücre vagotomisi ile beraber ülserli olan bölge alınmalıdır. Onikiparmak barsağına bağlı hastalıkların olmaması cerrahın çalışmalarını kolaylaştırır ve postoperatif erken komplikasyon riskini düşürür. Tekrar görülme oranı azdır (yaklaşık %2) ve ileri devredeki sonuçlar gözle görülür düzeyde iyidir. **Anemi** dışındaki diğer tüm geç postgastrektomisorunları onikiparmak barsağına bağlı ülser ameliyatlarından sonra görülenlerden daha azdır (Mirande and Mirande 2018).

1.5. Ülsere Bitkisel Çözümler

Ülser hastalığına iyi gelebilecek bitkisel tedaviler klasik ilaçlara alternatif olacak şekilde günümüzde popüler ve giderek artan bir düzeyde kullanılmaktadır (Yang *et al.* 2017).

İncir ağacı yaprağı: İncir yaprağı ülser yaralarını iyileştiren ve ağrıları azaltan olumlu etkiye sahiptir (Şekil 1.28).

Kuşkonmaz: Kuşkonmazda bulunan şatavarin (steroid saponin) adlı bir madde midedeki iltihaplara iyi gelmekte mide ağrısını azaltmaktadır. Kuşkonmaz kökünde oluşan tümörleri engelleyici etkisi olduğu ve mide kanseri hastalarının mutlaka kullanması gereken bir gıda kaynağı olduğu bilinmektedir.

Zencefil: Zencefil özellikle peptik ülser ve kronik ülser şikayeti olan kişilerin kullanması gereken sindirimi kolaylaştırıcı, gaz söktürücü, toksin atıcı bir bitkidir.

Şerbetçiotu: Şerbetçi otunda yer alan enzimlerden biri olan xanthahumol ilaç sanayinde de kullanılan ve antioksidan, antibakteriyel, antikanser etkileri olan bir bitki olmasının yanı sıra iştah açıcı, idrar söktürücü, mide ağrısını dindirici etkileri olduğuda bilim dünyası tarafından kabul görmektedir.

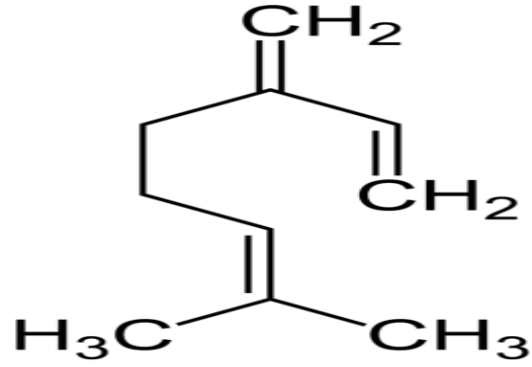
Papaya: Papaya yaprakları ile meyvesinin mide ve bağırsaklardaki ağrı ve gaz sancısını azaltan bir etkisi vardır. Ayrıca papain adı verilen enzim mide ülserini iyileştirici etkilere sahiptir.

Meşepalamudu: Meşe palamudundayer alan, tannik asit polifenol bir bileşik olup midedeki damarları büzerek mide ağrılarının giderilmesine yardımcı olmaktadır. Ayrıca mide asidini de düzenledikleri için ülser tedavisinde de kullanılmaktadır.

Monoterpenler

Günümüzde eterik yağlarda 150 hatta üzerinde monoterpen bulunmuştur. Monoterpenler başlıca 3 grup altında toplanabilmektedir (Soleymani *et al.* 2017);

1.Üç çiftlik bağ içeren monoterpenlere **Asiklik** denilmektedir. Asiklik monoterpenlerin en basit yapılı ve karakteristik örneği mirsen'dir (Şekil 1.28).

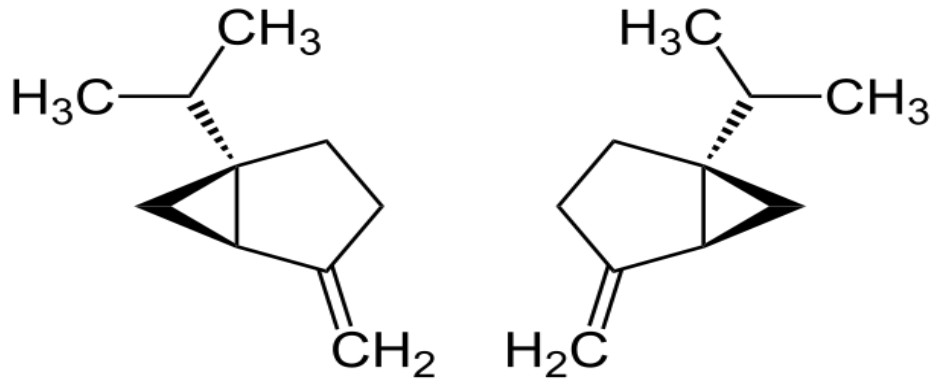


Şekil 1.28. Mirsen (7- metil- 3- metilen- 1,6 oktadien) (Anonim 2018zae)

Asiklik monotерpenlerin alkol, ester veya aldehit grubu taşıyan oksijenli türevleri de bulunmaktadır. Geraniol, nerol, sitronellol ve sitronellal asiklik monotерpenlerin diğer örnekleridir.

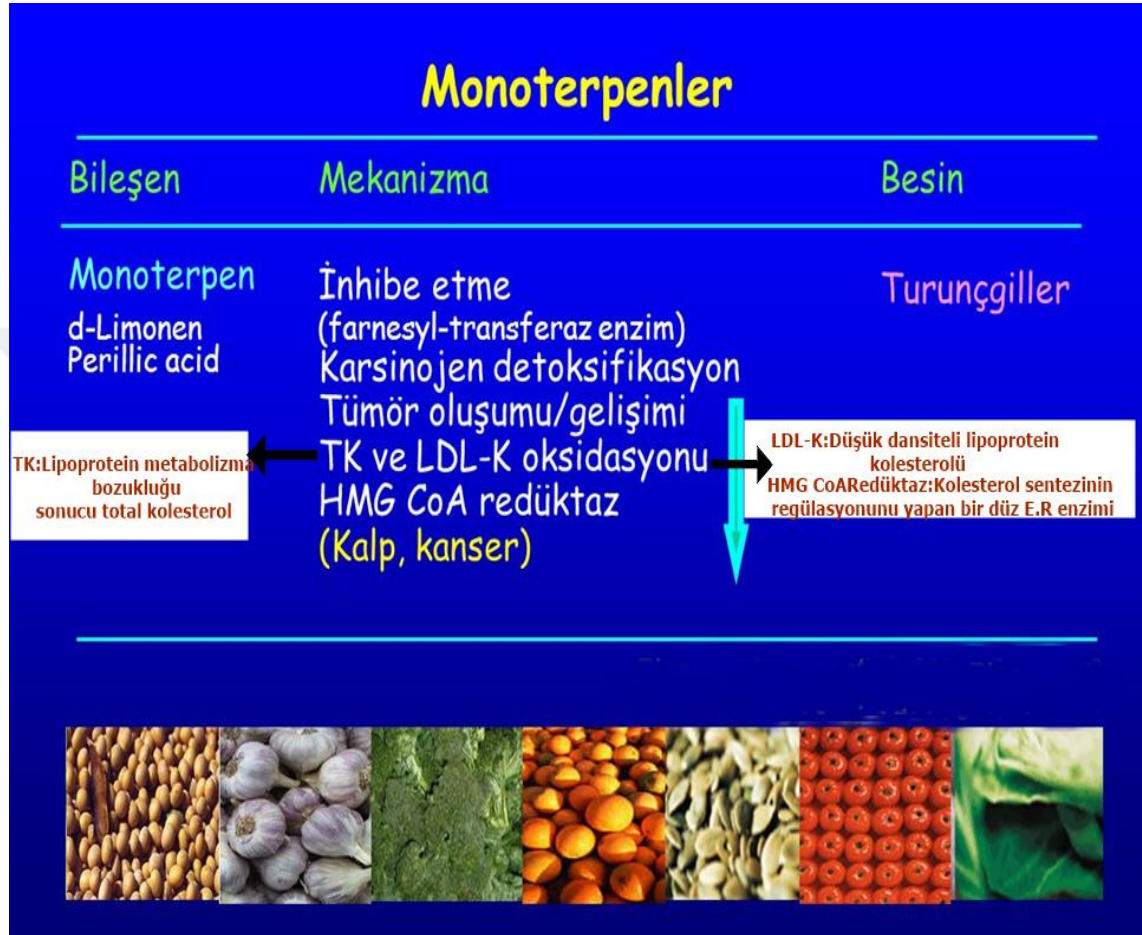
2. İki çiftlik bağ içeren Monoterpenlere **Monosiklik** adı verilmektedir. Monosiklikler esas yapılarında mentan bulundurlar. Metil ve izopropil gruplarının konumlanmalarına göre o-, m-, ve p- olmak üzere üç izomerik mentan bulunmaktadır. Bilinen monosiklik monotерpenlerin çoğunluğu, p-mentan türevidir.

3. Bir çiftlik bağ içeren Monoterpenlere **Bisiklik** denilmektedir. Örneğin; Sabinen ve karen (Şekil 1.29).



Şekil 1.29. Sabinen Karen (Anonim 2018zae)

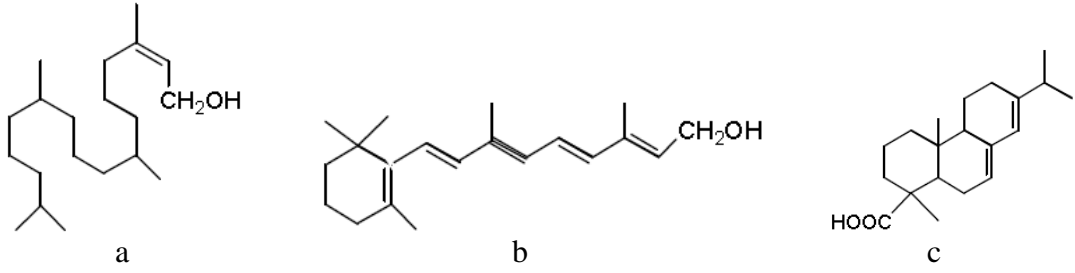
Monoterpenlerin sağlık üzerinde olumlu etkileri tespit edilmiştir (De Biaggi *et al.* 2018).



şekil 1.30. Monoterpenler (Anonim 2018zab)

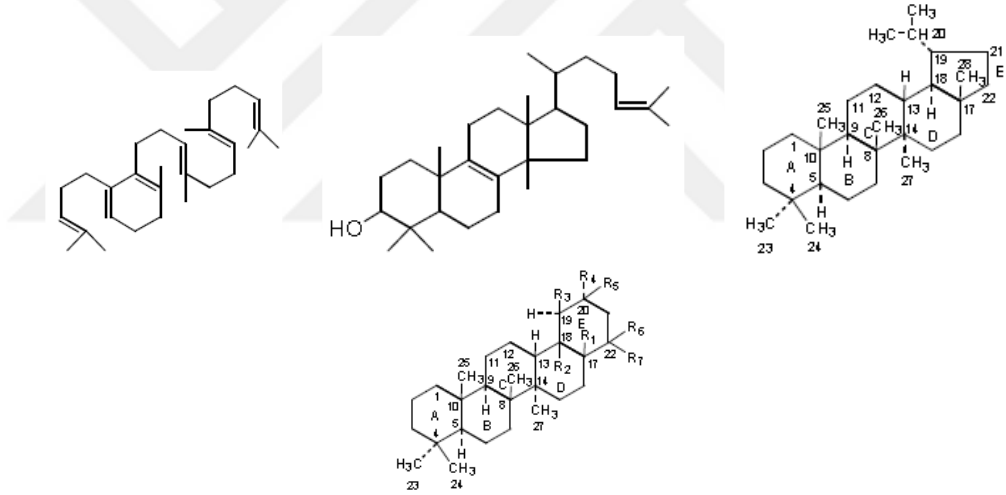
Diğer terpen çeşitleri

Diterpenler: 20 karbon içeren bileşiklerdir (4 izopentan, 2 terpen birimi). Örneğin: Fitol, Vitamin A- Retinol, Abietikasit (Fabisiak *et al.* 2017) (şekil 1.31).



Şekil 1.31. a. Fitol, b. Vitamin A- Retinol, c. Abietikasit (Anonim 2018.zac)

Triterpenler: 30 karbon içeren bileşiklerdir (6 izopentan,3 terpen birimi). Örneğin: Skualen, Lanosterol, gammaseran ve onun homologları ve lupan ve onun homologları (Şekil 1.32).



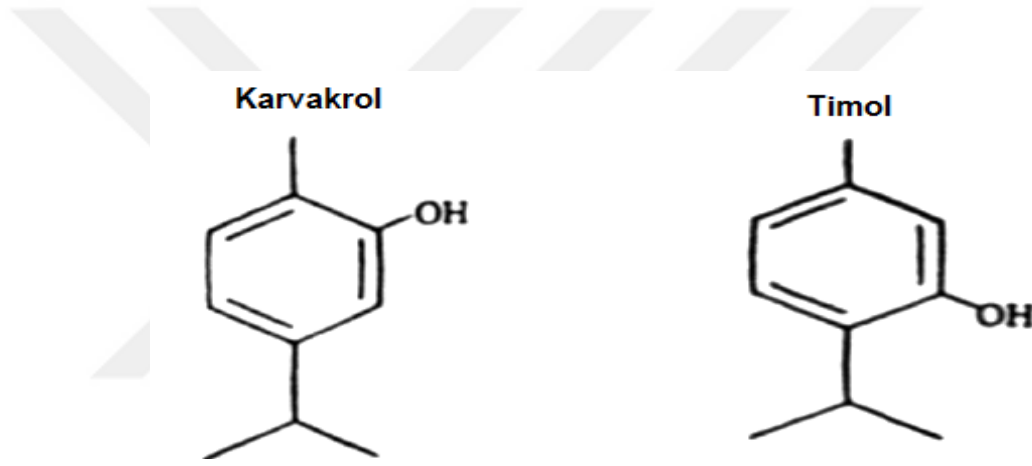
Şekil 1.32. Skualen Lanosterol Lupan Perhidropisen türevleri (Anonim 2018zad)

Tetraterpenler: 40 karbon içeren bileşiklerdir (8 izopentan, 4 terpen birimi). Bu grubun karakteristik örnekleri karotenler, larotenoit hidrokarbonlar başlığı altında toplanabilmektedir.

Timol (*Thymus vulgaris*)

Ballıbabagiller familyasından, birbirlerine bakan küçük yaprakları olan, beyaz, pembe, kırmızı başak durumunda çiçekli ve çiçeği bahar gibi kullanılan, odunsu saplı, kokulu

bir bitkidir (*Thymus vulgaris*). Kekik bitkisinin tıbbi önemi içeriğindeki **Timol ve Karvakrol** adlı aktif maddelerden kaynaklanmaktadır (Şekil 1.33). Bunlardan hariç ursolik asit ve rosmarinik asitte önemli görevlere sahiptirler. Timol (5methyl-2-isopropylphenol) monoterenler grubuna ait oksijenli bir aromatik bileşiktir. Timol fenolik zincirinin farklı bir bölgesinde hidroksil gruba sahip olan Karvakrole (2-methyl-5-(1-methylethyl phenol) yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Timol ve karvakrol Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç idaresi tarafından insan tüketimi için güvenilir olarak tanınmış fenolik bileşikler olup Avrupa konseyi tarafından da aromalı gıda listesine eklenmiştir (Hyldgaard *et al.* 2012).



Şekil 1.33. Karvakrol ve Timolün Kimyasal Yapıları (Anonim 2018zad)

Oleuropein

Zeytin ve zeytinyağının kendine özgü lezzetini veren birçok bileşik vardır. Zeytinde ve yaprağında çokça bulunan Oleuropein birçok biyolojik etkiye sahip polifenolik bir bileşiktir. Yağların oksidasyonunu yavaşlatan, mikrobiyal olmayan, iltihap oluşumunu önleyici ve anti-kanser özellikler taşır. Fenolik bileşikler serbest radikallerin engellenmesinde önemli rol oynarlar. Fenolik bileşiklerin aynı zamanda iltihap kurutucu ve kanamayı inhibe edici etkileride vardır (Kafkaletou and Tsantili 2018).

Literatür bulgularına göre gastrik ülser hastalığı dünyada bir sene içerisinde yaklaşık 4.6 milyon insanı etkileyen ve 10.000 vakadan birisinde ölümle sonuçlanan gastrointestinal

sistem rhastalığıdır (Oluwole 2015). Bu hastalık komplikasyonlarından dolayı hayat standartlarını negetif yönde etkilemektedir. Alkol kullanımı, nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların kullanımı, stres ve *H. pylori* bakterisi gibi bilinen birkaç etiyolojik etken gastrik ülserin oluşma oranını yükseltmektedir (Verma and Kumar Yoshiko 2016). Bu gelişmelerin mukozal agresif ve koruyucu etkenler arasındaki dengesizlik ile bağlantılı olduğu sanılmaktadır. Bu dengesizliğin oksidatif stres ve inflamasyona bağlı olarak artış gösterebileceği yönde araştırma yapılmış ve bu yüzden de bunların gastrik ülser patojenezine önemli ölçüde katkıda bulunabilecekleri rapor edilmiştir (Guruprasad *et al.* 2015). Ülserleşmenin interleokinler ve TNF- α gibi iltihaplanmalara neden olan sitokinler tarafından oluşabileceği ve nötrofiller gibi inflamasyon hücrelerinin etkisiyle daha da kötüleşebileceği belirtilmiştir (Dossinger *et al.* 2002). Geliştirilmiş mekanizmalara rağmen gastrik ülser hastalığının patogenezinin net bir şekilde aydınlatılabilmesi için detaylı deneysel çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır (Tuorkey and Karolin 2009).

Ülserlerin iyileştirilmesi için strateji genellikle proton pompa inhübitörü ve antisekretuar ilaç tedavisi temeline dayanmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin ülser hastalarında maksimum iyileştirici etkiye sahip oldukları ispat edilememiştir. Bu nedenle günümüzde probiyotik ve fitoterapiye (bitkisel ilaçlar) bağlı alternatif tedaviler teklif edilmiştir. Bitkisel tedaviler arasında zeytin yaprakları ve meyveleri Oleuropein hydroxytyrosol, tyrosol gibi değerli biyoaktif maddeleri içermesinden dolayı dikkat çekici bulunmuştur (Zoidou *et al.* 2009; Barbaro *et al.* 2014; Kishikawa *et al.* 2015). Geleneksel tıp ve klinik araştırmalar Oleuropein ve Timolün farklı hastalıklarda tedavi edici etkiler ortaya koyduklarını göstermiştir (Basch *et al.* 2004; Andersen *et al.* 2005; Azizi *et al.* 2012). Ülser etiyopatogenezini açıklamak için etanol, pilorik ligasyon ve İndomethacin ile deneysel hayvan modelleri oluşturularak bitkisel materyallerin tedavi edici etkileri bu hayvan modellerinde değerlendirilebilmiştir.

Helicobacter pylori enfeksiyonu gözlenmeyen hastalardaki gastrik ülserasyonun asıl sebebi olarak nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar gösterilmiştir (Viana *et al.* 2016). Steroidal olmayan iltahap önleyici ilaçlar kullanımına bağlı peptik ülserasyonun

bulgusuz olması kronik olarak steroidal olmayan iltahap önleyici ilaç tüketen kişilerin yaklaşık yarısında peteşi ve erozyon gibi süperfisiyal gastrik lezyonların bulunmasına yol açmış ve bunların %15-45'inde endoskopik olarak gösterilebilen asemptomatik ülserasyonlar saptanmıştır (Wallace *et al.* 1990). Bununla birlikte bir yıl boyunca NSAİİ kullanan hastaların %1-4'ünde ciddi gastrointestinal komplikasyonlar geliştiği kaydedilmiştir. NSAİİ'lerden birisi olan ve sık bir şekilde kullanılan İndometazinle oluşturulmuş gastrik hasarlarda önemli olan temel faktörün reaktif oksijen türlerine (ROT) bağlı lipid peroksidasyonu olduğu rapor edilmiştir (Chattopadhyay *et al.* 2006). Ayrıca İndometazinin antiosidan aktivitede düşüşe neden olabileceği belirtilmiştir. Bu etki sonucunda DNA'nın hasar görmesiyle apoptozis ve gastrik erozyonların gelişebileceği kaydedilmiştir (Tuck and Hayball 2002). Tüketildiklerinde sağlığa zarar vermedikleri bilinen Timol ve Oleuropeinin mide koruyucu etkileri farklı ülser modellerinde gösterilmiş ancak İndometazinle teşvik edilmiş ülser modelinde bu etkiler henüz tanımlanmamıştır. Araştırmacılar gastrik lezyonların şiddetinin azaltılması için oksidatif stresi azaltan antioksidan kapasiteyi artıran destekleyici tedavileri önermişlerdir (Ohashi *et al.* 2008). Oleuropein ve Timolün anti-inflamatuvar ve antioksidan etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu araştırma ile ilk defa bunların İndometazinle teşvik edilmiş ülser modeli üzerindeki antiülserojenik aktiviteleri ve bu aktivitenin altında yatan mekanizmanın aydınlatılması amaçlanmıştır. Ayrıca, bu güçlü doğal bileşiklerin aşırı dozlarının etkileri tam olarak belirlenemediğinden (Zhou *et al.* 2004) yüksek dozlarda tedavi edici etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçlarla bu bitkisel ürünlerin mide koruyucu etkileri biyokimyasal ve histopatolojik çalışmaların ışığında değerlendirilmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Tòth *et al.* (1986), guanethidine bağlı sempatektomi, uzun süreli immobilizasyon stresi ve farklı streslerle deneysel olarak gastrik erozyonlar oluşturmuşlar ve aralarındaki ilişkiyi araştırmışlardır. alışmaları sonucunda stres kaynaklı erozyonların patogeneğinde sempatik sinir sistemi ve stres sonrası dinlenme dñneminin önemini vurgulamışlar ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Wei *et al.* (1996), yüksek performanslı bir sıvı kromatografisi (HPLC-ECD) yöntemi ile sıçanların vücutlarında, antrum ve duodenal mukozalarında epinefrin (E), norepinefrin (NE), 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC), dopamin (DA) gibi monoaminlerin tespitini yapmışlardır. Araştırmacılar 3-indol asetik asit (5HIAA), homovallilik asit (HVA), 5-hidroksitriptamin (5HT) ve 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile ülserler oluşturmuşlar ve sıçanların antrum, duodenal mukozaları ve vücutlarında bol miktarda DA ve DOPAC'ın ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Ancak DA konsantrasyonunun gastrik mukozada giderek azaldığını da rapor etmişlerdir. Diğer taraftan araştırmacılar MPTP'nin intraserebroventriküler enjeksiyonu ile sıçanların vücut ve midelerinde 5HT'nin düştüğünü ve duodenal mukozasında artış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Sonuç olarak bilim adamları monoaminlerin konsantrasyonlarındaki böyle bir varyasyonun ülser hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynayabileceğini, DA ve 5-HT'nin bu hastalıkların gelişmesine muhtemelen katkıda bulunabileceğini kaydetmişlerdir.

Othman *et al.* (2001), İndo ile indüklenen gastrik mukoza hasarı ve testiküler oksidatif hasara karşı melatonin'in etkili antiperoksidatif ve önleyici etkilerinin olduğunu saptamışlar ve melatoninin diğer serbest radikal oluşturucu ilaçlarla kullanım için uygun olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Power and Schulkin (2008), sefalik faz tepkilerinin beslenmeye yönelik motivasyonla bağlantılı olduğunu ve beslenmenin olumsuz sonuçlarının iyileştirilmesine izin verecek

şekilde düzenlenmesinin iştah üzerinde doğrudan rol oynayabileceğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar Oreksigenik peptid ghrelinin, yemek öğünlerinden önce yükselen bir sefalik faz cevabı sergilediğini gözlemlenmişlerdir. Bu beklenen ghrelin cevabı iştahı artırmış; iştahta sindirim ve metabolizma ile ilişkilendirmiştir. Böylece, Oreksigenik peptid ghrelinin, önce sefalik faz için önemli bir cevap oluşturarak öğünlerden önce tavsiye edilmiştir.

Lee and Lee (2010), yapmış oldukları çalışmalarda zeytin yaprağı ekstraktındaki fenoliklerin hem tek tek hem de kombine antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Hem bireysel hem de kombine fenoliklerin iyi bir şekilde radikal temizleme yeteneği sergilediklerini ve ayrıca TOS benzeri aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar antimikrobiyal aktivite açısından hem OLE'nin hem de kafeik asitin mikroorganizmalara karşı inhibisyon etkileri gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Dahası, kombine fenoliklerin antimikrobiyal aktivite açısından önemli derecede etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece zeytin yaprağı ekstresi fenoliklerinin kombinasyonunun antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olduğu, bu ekstraktların değerli biyoaktif bir kaynak olabileceği ve tıbbi alanda da uygulanabilir olduğu sonucuna varmışlardır.

Rhee *et al.* (2011), ekstrasellüler elektrik kaydı ve hayvan modellerinin kullanılmasıyla yaptıkları çalışmalarında, insan mide fizyolojisi ile ilgili önemli kavramların oluşturulmasına yardımcı olmuşlardır. Araştırmacıların bulguları ekstrasellüler elektrik kaydının insan mide fonksiyon mekanizmalarının standart laboratuvar hayvan modellerinden farklı olabileceğini göstermiştir.

Kang *et al.* (2013), midenin duvarında intramural mide kitlelerinin (genellikle submukoza veya muskularis propriada) sıklıkla sağlam olan mukoza ile birlikte ortaya çıktığını ve bu tümörlerin tipik radyolojik görünümlere sahip olduklarını gözlemlemişlerdir. Araştırmacılar gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) intramural tümörlerin çoğunluğunu oluşturduğunu ve küçük intraluminal lezyonlardan periton boşluğuna çıkan ve genellikle hemoraji veya nekroz alanlarıyla birlikte gözükten

ekzofitik kitlelerden görünüm olarak farklılık gösteren tümörler olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılara göre antrumdaki hipervasküler kitleler glomus tümörlerinin sık görülen bir belirtisi olarak gözlenmiştir. Ayrıca bilim adamları hemanjiyomların hipervasküler yapıda sıklıkla çocuklukta tezahür ettiğini gözlemlemişler ve inflamatuvar fibroid poliplerin genellikle antrumda polipoid kitleler olduğunu rapor etmişlerdir. Diğer taraftan, karsinoid tümörlerin epitelyal orijinli olup sıklıkla submukozal görünümlü olduğunu ve bu nedenle de diğer intramural lezyonlardan ayırt edilebildiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, çoklu karsinoid tümörlerin kronik atrofik gastrit ya da Zollinger-Ellison sendromunda hipergastrinemi ile ilişkili olduğunu vurgulayarak hipergastrinemi ile ilişkili olmayan sporadik soliter karsinoid tümörlerin daha yüksek oranda metastaza sahip olduğunu beyan etmişlerdir.

Johansson *et al.* (2013), ince bağırsağı incelemişler ve müstakil olmayan tek bir mukus tabakasına sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Mide ve kolonda iki kat mukus bulunurken, kolondaki dış mukus tabakasının kommensal bakteriler için habitat oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bakterilerin epitel yüzeyine ulaşmasıyla bağışıklık sisteminin aktive olduğu ve iltihabın tetiklendiğini gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak gastrointestinal mukus sistemin, bakterilere karşı ilk savunma hattını oluşturduğu, ancak organizasyonunun ince bağırsak boyunca değiştiği farkedilmiş ve ince bağırsak mukus tabakası antibakteriyel peptidler, proteinler ve kommensal bakteriler ile birlikte distal olarak serbestçe nakledilebimiştir. Araştırmacılar kolonun iki katmanlı bir mukus sistemi ile bakteri yükünün büyük bir kısmını bulundurduğunu ve aynı zamanda buradaki iç tabakanın normal olarak bakterilerin geçemediği bir ortam olduğunu rapor etmişlerdir. Üstelik bilim adamları iç kolonun mukus tabakasının işlevsel bozukluk, ülseratif kolit ve bulaşıcı hastalıklarda daha önce keşfedilmemiş bir patofizyolojik mekanizmaya sahip olabileceğini ve yeni terapötik prensiplere yol açabilecek bilgiler oluşturabileceğini tespit etmişlerdir.

Matsuoka and Yashiro (2014), mide kanserinin yüksek metastaz sıklığı nedeniyle dünya çapında en sık görülen ve ölümcül malignitelerden birisi olduğunu rapor etmişlerdir. Tümör hücresi motilitesi ve invazyonunun kanser metastazında temel rol

oynadığını Rho/Rho ile ilişkili protein kinazın (ROCK) yolunun kanser hücresi motilitesinin ve invazyonunun düzenlenmesinde kritik bir role sahip olabileceğini ortaya koymuşlardır. Ek olarak, Rho/ROCK yolunun mide kanserinde hücre sitoskeletal regülasyonunun baskın işlevinin temelinde, invazyon ve metastazda önemli role sahip olduğunu belirlemişlerdir. Şu andaki tümör hareketliliği anlayışına göre, mezenkimal ve amoeboid olmak üzere iki tümör hücresi hareketi modunun tespit edildiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca kanser hücre hareketinin belirli koşullar altında mezenkimal ve amoeboid hareketler arasında değişiklik gösterdiğini, hücre hareketliliğinin aktin hücre iskeleti ile kontrol edilmesinin tümör hücresi metastazının düzenlenmesi için potansiyel oluşturabileceğini vurgulamışlardır.

Hunt *et al.* (2015), gastrik asit sekresyonunun eşsiz biyolojik işlevinin sadece sindirim sürecini başlatmadığını aynı zamanda gıda kaynaklı mikroplara karşı ilk savunma hattı görevi yaptığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar normal gastrik fizyoloji ve morfolojisinin, dünyadaki en yaygın kronik bakteriyel enfeksiyon ajanı olan *H. pylori* enfeksiyonu, peptik ülserler ve mide kanserine neden olan etiyolojik ajanlar tarafından bozulabileceğini rapor etmişlerdir. Son teknolojik yöntemlerle mide sağlığı ve hastalıkları hakkında çok yönlü çalışmalar yapan bilim adamları mide fizyolojisi, dispepsi, gastroparesis, gastrik dismotilite, iştah kontrolü ve obezitede mide mikrobiyomunun immünolojisi hakkında önemli bilgiler elde etmişlerdir. Sonuç olarak, *H. pylori* ile indüklenen gastrit, peptik ülser ve mide kanseri gibi hastalıkların tanısındaki ilerlemelere bağlı olarak sağlıklı bir midenin *H. pylori* enfeksiyonundan dolayı önemli gastrik hastalıkların sebebi olabileceği vurgulanmıştır.

Li *et al.* (2016), yaptıkları çalışmada insan mide kanseri metastazının altında yatan biyolojik mekanizmaları incelemek için bir sıçan modeli ile deney ortamı hazırlamışlardır. Araştırmacılar deney sonucunda on kuşak sonra, tüm farelerin tümör büyümesi geliştirdiğini implante ve metastatik tümörlerin tüm jenerasyonlar boyunca aynı histolojik özellikleri koruduğunu ve özefagus, mide, dalak, karaciğer, böbrek, adrenal, bağırsak ve pankreasta da metastazların gözlendiğini ancak bu metastatik

tümörlerin CK8/18, E-kaderin, VCAM-1 ve ICAM-1'in saptanabilir ekspresyonları sonucunda ortaya çıkmadığını kanıtlamışlardır.

Hu *et al.* (2017), *H. pylori* enfeksiyonu, reinfeksiyon oranları, *H. pylori*'ye karşı antibiyotik direnci ve ilgili tedavileri araştırmışlardır. *H. pylori*'nin klaritromisin, metronidazol veya levofloksasine karşı direncinin yaygın olduğunu ve amoksisilin ve tetrasikline karşı ise *H. pylori* direncinin ihmal edilebilir düzeyde olduğunu rapor etmişlerdir.

Tomalka *et al.* (2017), midenin konumunu ve boyutunu sürekli değiştirmek suretiyle, gıda maddeleri için emme alanı, karıştırma, gıda rezervuarı olarak hizmet ettiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında, domuz midesinin düz kas kuvveti üzerinde analizler yapmışlar ve düz kas şeritlerinin kuvvet- kuvvet ve kuvvet- hız ilişkileri bakımından biyomekanik kas özelliklerini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırma sonucunda, klasik biyomekanik kas özellikleri ve öyküye bağlı etkilerde dâhil olmak üzere, mide düz kas parametreleri üzerinde kapsamlı bir çalışma seti sunulmuş çalışma verileri mevcut kasılma mekanizmalarının yeniden değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Sonuç olarak, araştırmacılar midenin motilitesi ve kasılma davranışıyla ilgili yeni bilgiler elde ederek midedeki işlevsel bozuklukların anlaşılmasına yardımcı olmuşlardır.

McCracken *et al.* (2017), gastrik hastalığın global prevalansına rağmen, insan midesinin fundus epitelyumunu incelemek için yeterli sayıda model bulunduğunu rapor etmişlerdir. Fare embriolarında Wnt/ β -katenin sinyalinin bozulmasının fundik epitelin antral epitelyuma dönüşmesine yol açtığını ve hPSC-türevi ön bağırsak progenitörlerde β -katenin aktivasyonunun insan fundik tip gastrik gelişimini desteklediğini bulmuşlardır. Araştırmacılar epitelyal morfojenizde çoklu sinyal yolları, esas hücreler ve fonksiyonel paryetal hücreler gibi farklı hücre tiplerinin farklılaşması için güçlü bir model olan fundusta hFGO'ların kullanılmasıyla insan mide ülseri fizyolojisi ve patofizyolojisi açısından yeni ilaçların keşfi için yeni bir platform oluşturabileceğini rapor etmişlerdir.

Pangtey *et al.* (2017), mide duvarının kas sistemi ile ilgili olarak yaptıkları histolojik ve embriyonal çalışmalarında pilorik kasların hipertrofisi, sinir terminalleri ve ganglion patolojileri gibi çeşitli konjenital anormallikleri değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar hayati öneme sahip olan muskularis mukozanın 14 haftalık gebelikte ince bir kas lif tabakası olarak ortaya çıktığını daha sonra 22 hafta boyunca sürekli ve iyi gelişmiş bir tabaka olarak geliştiğini göstermişlerdir. Bilim adamları muskularis eksternanın erken gebelik döneminde 10-15 hafta arasında baskın olarak dairesel ve dışta uzunlamasına kas kılıfı ile sadece iki tabakadan oluştuğunu gözlemişler ve oblik kasın en iç tabakasının daha sonra 16 haftalık gestasyonda geliştiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak araştırmacılar gastrik muskularis mukoza ve muskularis eksternanın insan fetüslerinde ardışık olarak geliştiğini ve farklılaşmış midenin pilorik bölgesindeki kas sisteminin bütün gebeliklerde ve tüm fetüslerde daha fazla gelişme göstererek mide fundusundan daha kalın bir yapı halini aldığını belirlemişlerdir.

Heng *et al.* (2018), köpek gastrik muskularis tabakasında unorganize hiperekoik çizgilerin sonografik (UHS)'nin klinik önemini ve postmortem histolojik özelliklerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Araştırmacılar ventrik mide duvarında muskularis UHS'nin mide lümenini doluyken daha iyi tanımlandığını ancak mide duvarı şişirildiğinde (gaz veya sıvı ile) çoğunlukla serozaya paralel olarak dorsal mide duvarının lüminal gaza sıklıkla maruz kalan kısmının gazın gölgelemesine bağlı olarak görselleştirilmeyi engellendiğini tespit etmişlerdir. H&E boyama metoduyla kesitlerde midenin muskularis tabakasında belirgin bir fibrozis olmaksızın lifli bir dokunun gözlemlendiğini ancak iki köpekte bu boyama metodu ile hafif ila orta düzeyde ve düzensiz olarak belirgin muskularis fibrozisin yaygın olduğunu rapor etmişlerdir.

3. MATERYAL ve YÖNTEMLER

3.1. Materyal

Mevcut araştırmada Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma Merkezinden (ATADEM) alınmış 250–300 g ağırlığındaki sıçanlar (Sprague-Dawley) denek olarak kullanıldı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (No. 104, 02.06.2015) onayı alınarak yapıldı. Hayvanlar her bir grupta 5 hayvan bulunacak şekilde rastgele seçilerek 12 gruba ayrıldı. Gruplar sırasıyla;

- Kontrol
- Ülser kontrol (25 mg/kg İndometazin)
- İndometazin + Referans standart ilaç (50 mg/kg Ranitidin hidroklorür)
- İndometazin + Oleuropein 50
- İndometazin + Oleuropein 100
- İndometazin + Oleuropein 250
- İndometazin + Oleuropein 500 mg/kg
- İndometazin + Timol 50
- İndometazin + Timol 100
- İndometazin + Timol 200
- İndometazin + Timol 500 mg/kg,
- İndometazin + Timol 500 mg/kg + Oleuropein 500 mg/kg

Hayvanlar deneyin başlamasından 24 saat önce aç bırakıldı. Kontrol grubu hayvanlara gavajla 1 ml distile su verildi. Timol ve Oleuropein solüsyonları distile suda çözümlenerek hazırlandı. İndometazin (0.5 ml) ile gastrik ülser teşvik edildikten 10 dakika sonra Oleuropein ve Timol (1 ml) oral yolla hayvanlara verildi. Deneysel prosedürden 6 saat sonra hayvanlar Sevofluran (%3.5 ve %30 oksijen, %70 Nitrik oksit) ile 30 dakika anestezi edildi. Abdomenin üst tarafından yapılan boyuna bir kesitten sonra hayvanların mideleri çıkarıldı ve fosfat tamponu ile yıkanarak gastrik içerikleri temizlendi. Gastrik

mukoza lezyonları değerlendirildi. Mide örnekleri biyokimyasal çalışmaların yapılması için plastik petrilere alınıp -80°C ' de buzdolabına konuldu. Doku örneklerinin bir kısmı ise moleküler çalışmaların yapılması amacıyla eppendorf tüplere alınarak -80°C ' ye bırakıldı. Aynı zamanda histopatolojik çalışmalar yapıldı. Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı Hayvan Fizyolojisi ve Histoloji laboratuvarı çalışmalar için kullanıldı.

İndometazin DEVA firmasından (İstanbul), Oleuropein ve Timol Sigma-Aldrich; TAK ve TOD kitleri Rel Assay Diagnostic (Türkiye); sıçan TNF- α kiti Biolegend (San Diego, CA, ABD), Kaspaz-3 ve Prostaglandin E2 Enzim bağlantılı immunosorbent Kiti Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI, ABD); eNOS ELISA kiti Korain Biotech (Kat. No: E0465Ra, Junjiang Internatioanl Bldg., SH. Çin) firmalarından temin edildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Biyokimyasal yöntemler

Doku homojenatlarının hazırlanması

Taze mide dokuları buz soğukluğundaki tuzlu su ile yıkandı ve sırasıyla biyokimyasal analizler yapılincaya kadar -80°C 'de saklandı. Doku numuneleri tartılıp pH 7.0'da 50 mM fosfat tamponlu salin (PBS) içerisinde homojenize edildi. Homojenizasyonları yapılan mide numuneleri süpernatanlarını izole etmek için 10.000 rpm'de 4°C 'de 15 dakika santrifüj edildi.

Toplam antioksidan kapasite (TAK) ve toplam oksidan durum (TOD)

Mide örneklerinde oksidatif stresin belirlenmesi için TAK ve TOD analizleri yapıldı. TAK tespitinde Tomasch *et al.* (2001) tarafından uygulanan fotometrik yöntem kullanıldı. Bu yöntemin esası, 2-2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline 6-sülfonat =

ABTS+) ile radikal katyon oluşumunun inhibe edilmesine böylece de antioksidan kapasitenin ölçülebilmesi prensibine dayanmaktadır. TOD kitinin çalışma prensibi ise numunede bulunan oksidanların demir iyon-O-dianisidin kompleksini ferrik iyonla okside etmesine dayanmaktadır. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile artırılmakta ve demir iyonu, asitli bir ortamda ksilenol oranj ile renkli bir kompleks yapmaktadır. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen 546 nm'de renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerinin toplam miktarı ile ilgili olarak değerlendirilebilmektedir. Deney, hidrojen peroksitle kalibre edilerek TOD birimleri, doku gramı başına mmol H₂O₂ eşdeğeri cinsinden ifade edildi (Erel 2005; Zolali *et al.* 2015).

Prostaglandin E2 (PGE2) seviyesinin tespit edilmesi

Homojenize edilen ve santrifüjlenen mide dokularının (9000 xg) süpernatantı PGE2 tayini için kullanıldı. Optik densite 412 nm'de ölçüldü. PGE2 konsantrasyonları protein içeriği ile normalize edildi ve sonuçlar pg/mg protein olarak ifade edildi.

Endotel nitrik oksid sentaz (eNOS) seviyelerinin belirlenmesi

Dondurulmuş sıçan gastrik doku homojenatlarında eNOS aktivitesinin ölçümü için numuneler ve standartlar test kuyularına ilave edikten sonra örnek kuyulara anti-eNOS antikoru eklendi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra, A ve B substratı çözeltisi ilave edilerek renk gelişimi için 10 dakika süreyle 37°C'de bekletildi. 450 nm'de optik yoğunluk (OD), stop çözeltisi ilave edildikten sonra 10 dakika içinde bir mikropilaya okuyucu kullanılarak ölçüldü.

Tümör nekroz faktör-alfa düzeylerinin (TNF- α) belirlenmesi

TNF- α , TNF- α monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış oyuklara ilave edilerek inkübasyon yapıldı. Daha sonra, streptavidin-HRP ile birleştirmek için biyotin anti TNF- α antikoru ile bir araya getirildi. İnkübasyondan sonra ortama substrat A ve B

ilave edildi. Çözelti maviye döndüğünde ve asitin etkisi ile de sarıya dönüştüğünde, sıçan TNF- α konsantrasyonu pozitif olarak değerlendirilerek standart eğriye göre hesaplama yapıldı (TNF- α tayini Krisgen Elisa kiti).

Kaspaz-3 aktivitesinin belirlenmesi

Doku örnekleri, reaksiyon tamponu (%10 gliserol,%1 NP-40, 137 mM NAD ve 20 mM Tris-HCl) ve 2 mM Kaspaz-3 substratı (Ac-DEVD-pNA) içinde homojenize edildi, ardından lisatlar 2 saat inkübe edilerek ELISA okuyucuda 405 nm'de ölçümleri yapıldı (Shi ve diğerleri 2010).

3.2.2. Histopatolojik yöntemler ve değerlendirmeler

Midelerin rutin doku takipleri yapılarak parafin bloklara gömüldü. Bloklardan mikrotomla 5 μ m kalınlığında kesitler alındı ve aşağıda belirtilen yöntemler ile boyamaları gerçekleştirildi.

Hematoksilen ve Eozin (H-E) Metodu

Kesitler aşağıdaki sıraya göre işlemlere tabi tutuldu;

1. 20 dk. Ksilol I' de, 10 dk. Ksilol II ve Ksilol III'de
2. 10 dk. %80'lik Alkolde
3. 5 dk. iki ayrı %96'luk Alkol serisinde bekletildi
4. Çeşme suyunda yıkandı
5. 1 dk. Hematoksilen boyasında tutuldu
6. Asit-Alkol karışımına batırılıp ardından hemen çıkarıldı
7. 1 dk. Eozin solüsyonunda boyandı
8. 1 dk suda yıkandı
9. 10 dk. %80'lik Alkolde ve 10 dk. iki ayrı %96'luk Alkol serisinde
10. 20 dk. üç ayrı Ksilol serisinde bekletildi,
11. Hazırlanan preparatlar Entellan ile kapatıldı.

Peryodik asit–Schiff (PAS) metodu

PAS boyama tekniğinde kesitler aşağıdaki sıraya göre işlemlere tabi tutuldu;

1. 10 dk. Ksilol I'de, 10 dk. Ksilol II'de, 10 dk. Ksilol III'de
2. 10 dk. %70'lik Alkol'de, 10 dk. %80'lik Alkol'de, 10 dk. %96'lık Alkol'de bekletildi
3. Kesitler çeşme suyunda yıkandı
4. 7 dk. Periyodik asit solüsyonunda bekletildi
5. Kesitler saf suda hızlı bir şekilde çalkalandı
6. 15 dk. Schiff solüsyonunda tutulduktan sonra 5 dk. çeşme suyunda yıkandı
7. 2 dk. Hematoksilen boyasında tutulduktan sonra 3 dk çeşme suyunda yıkandı
8. Light green boyasında kısa bir süre bekletildi
9. 3 ayrı Alkol serisinde suyunu gidermek için bekletildi
10. 3 ayrı Ksilol serisinden geçirildi
11. Hazırlanan preparatlar entellan ile daimi hale getirildi.

Kongo- Kırmızısı boyama metodu

Protein birikimleri Kongo kırmızısı boyama yöntemiyle tespit edildi.

Kesitler,

1. Kesitlerin parafinini ve suyunu gidermek için Ksilol ve Alkol serilerinden geçirildi
2. 3 dk. Hematoksilen boyasında tutuldu
3. 5 dk. çeşme suyunda yıkandı
4. 20 dk. Sodyum klorid çözeltisinde
5. 20dk. Kongo kırmızısı boyama solüsyonunda bekletildi
6. 3 ayrı Alkol serisinden geçirildi
7. Ksilol serilerinden geçirilen preparatlar entellan ile kapatıldı.

Masson trikrom boyama metodu

Dokudaki bağ doku birikimini tespit etmek için kesitler;

1. 10'ar dk. Ksilol I,II ve III' de tutuldu
2. 10'ar dk. üç ayrı Alkol serisinden (%70, %80, %96'lık) geçirildi
3. 5 dk. hematoksilen boyasında boyandı
4. 5 dk. çeşme suyunda yıkandı
5. 30 sn. Asetik asit (%1'lik) ile yıkandı
6. 10 dk. Azophloxin solüsyonunda tutuldu
7. 30 sn. Asetik asit (%1'lik) ile yıkandı
8. 1 dk Tungstofosforik asit oranj G solüsyonunda bekletildi
9. 30 sn. Asetik asit (%1'lik) ile yıkandı
10. 2 dk. Light green solüsyonunda tutuldu
11. 30 sn. Asetik asit (%1'lik) ile yıkandı
12. 10 dk. %96'lık Alkol'de, 10 dk. %80'lik Alkolde,10 dk %70'lik Alkol'de
13. 15'er dk. Ksilol I, II ve III'te bekletildi
14. Hazırlanan preparatlar entellan ile kapatılarak ışık mikroskopunda değerlendirildi.

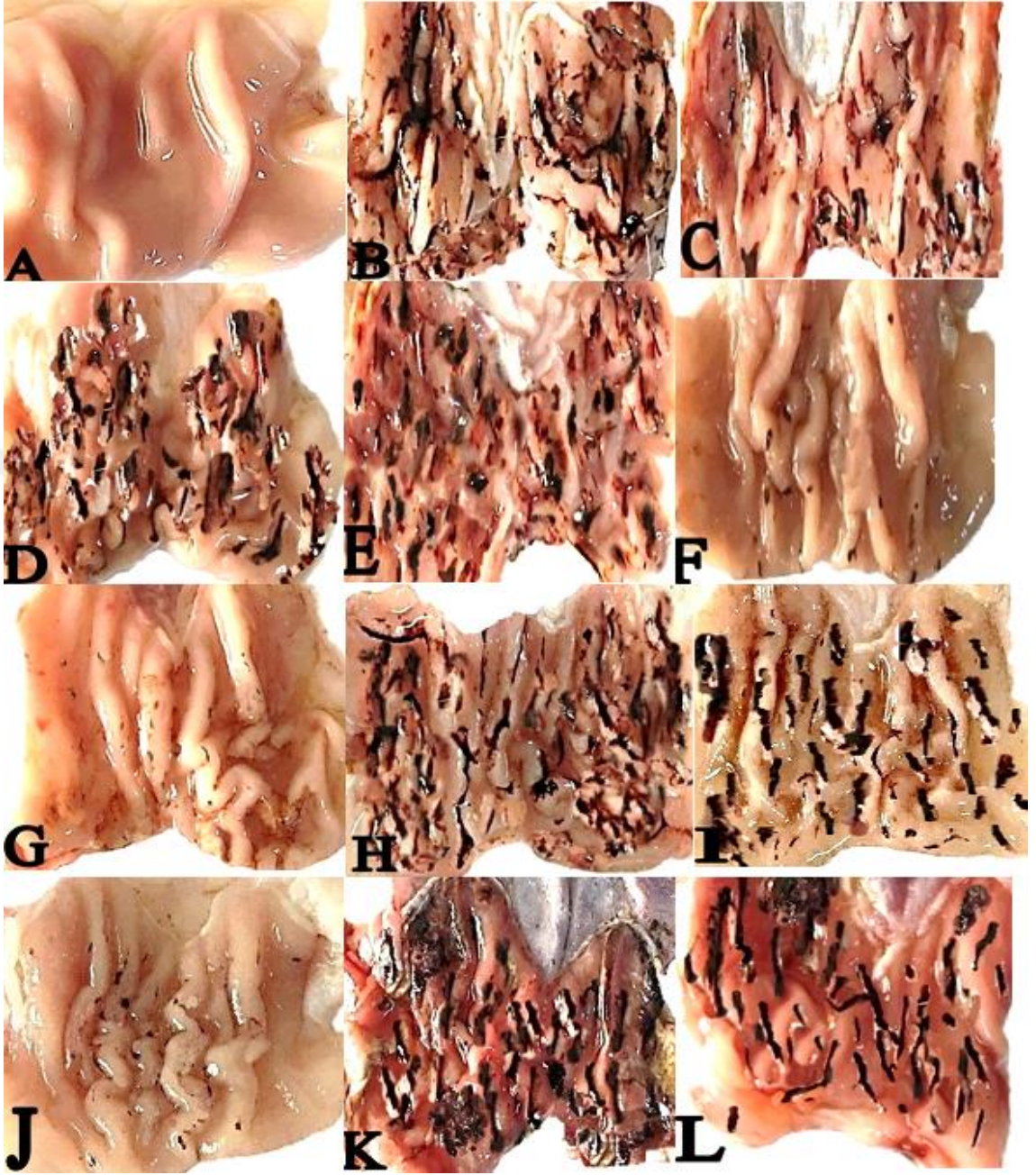
3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen sonuçlar, SEM; ortalama \pm ortalamanın standart sapması olarak ifade edildi. Verilerin analizi One way Anova Tukey'in çok aralıklı testi kullanılarak yapıldı. Çalışılan gruplar arasındaki önemli farklılıklar $p<0.05$ seviyesinde anlamlı olarak kabul edildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Makroskobik Gözlemler

Her bir gruba ait mide örneği Şekil 4.1’de gösterilmektedir. Kontrol sıçanlarının midesi normal görünümde anatomik yapıya sahipti (Şekil 4.1.A). Ancak İndometazin’in oral yolla verildiği gruplarda önemli derecede hemorajik oluşumlarla birlikte gastrik ülserin teşvik edildiği gözlemlendi (Şekil 4.1.B). Makroskobik incelemeler Ranitidin’in (Standart ilaç) İndometazin hasarlarına karşı mide mukozasını koruduğunu gösterdi (Şekil 4.1.C). Diğer taraftan düşük dozlardaki Oleuropein tedavisi İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik ülser üzerinde zayıf bir iyileştirme sağladı (Şekil 4.1D ve E). Ranitidin ile muamele edilmiş sıçanlar ile karşılaştırıldığında ise Oleuropein’in artan dozları belirgin bir şekilde midede koruyucu etki gösterdi (Şekil 4.1.F ve G). Benzer etkiler Timol ile muamele edilmiş gruplarda da tespit edildi (Şekil 4.1.H, I ve J). Ancak İndometazin + 500 mg/kg Timol grubundaki gastrik hasar İndometazin grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığında daha belirgindi (Şekil 4.1.K) ve bu grup üzerinde 500 mg/kg Oleuropein’in mide koruyucu etkisi yeterli değildi (Şekil 4.1.L).



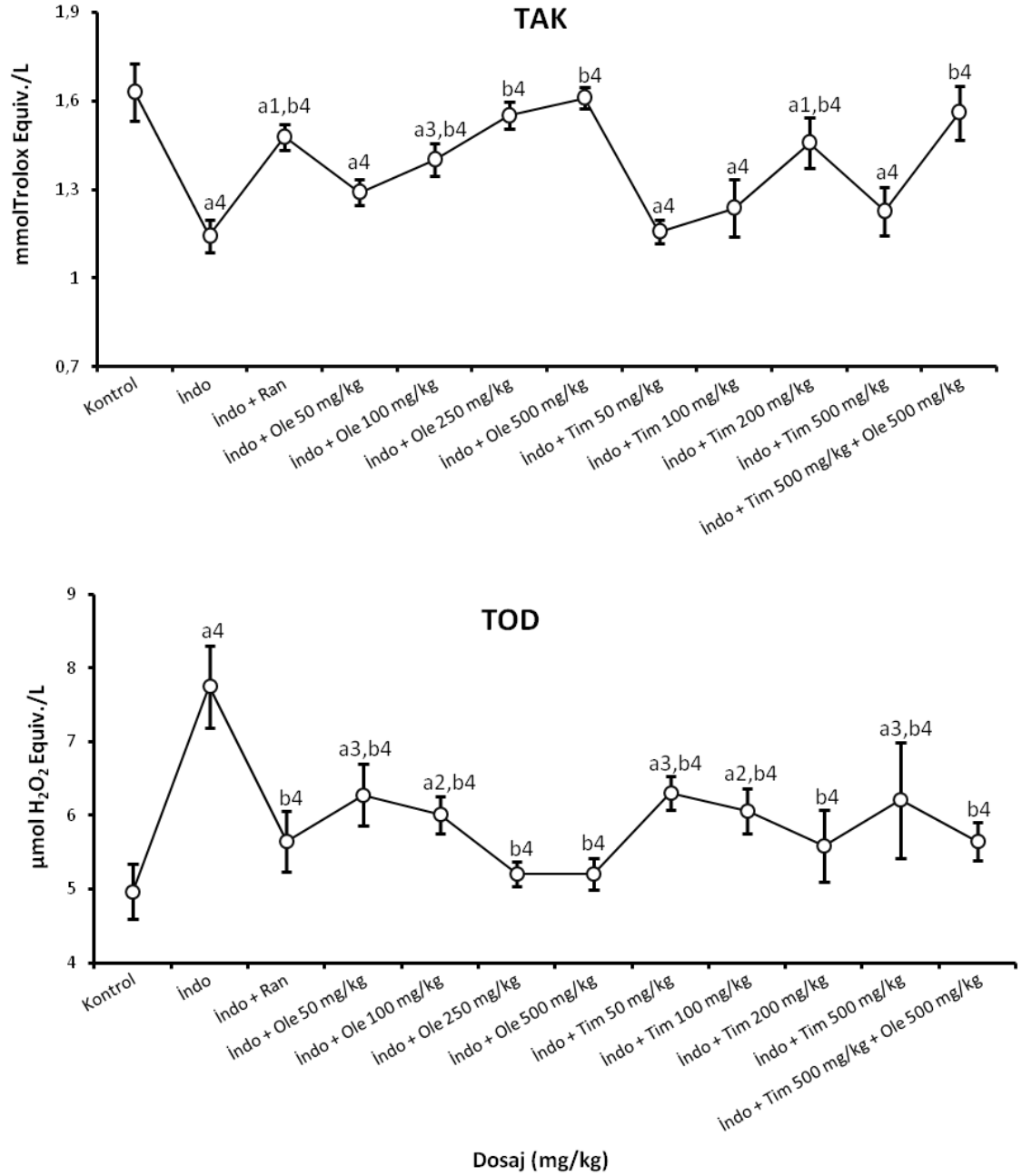
Şekil 4.1. İndometazinle teşvik edilmiş gastrik mukozal lezyonlarda Oleuropein ve Timol uygulamasının makroskobik bulguları

A, Normal; B, İndometazin; C, İndometazin + Ranitidin; D, İndometazin + 50 mg/kg Oleuropein; E, İndometazin + 100 mg/kg Oleuropein; F, İndometazin + 250 mg/kg Ole; G, İndometazin + 500 mg/kg Ole; H, İndometazin + 50 mg/kg Timol; I, İndometazin + 100 mg/kg Timol; J, İndometazin + 200 mg/kg Timol; K, İndometazin + 500 mg/kg Timol; L, İndometazin + 500 mg/kg Timol + 500 mg/kg Oleuropein.

4.2. Biyokimyasal Çalışmalar

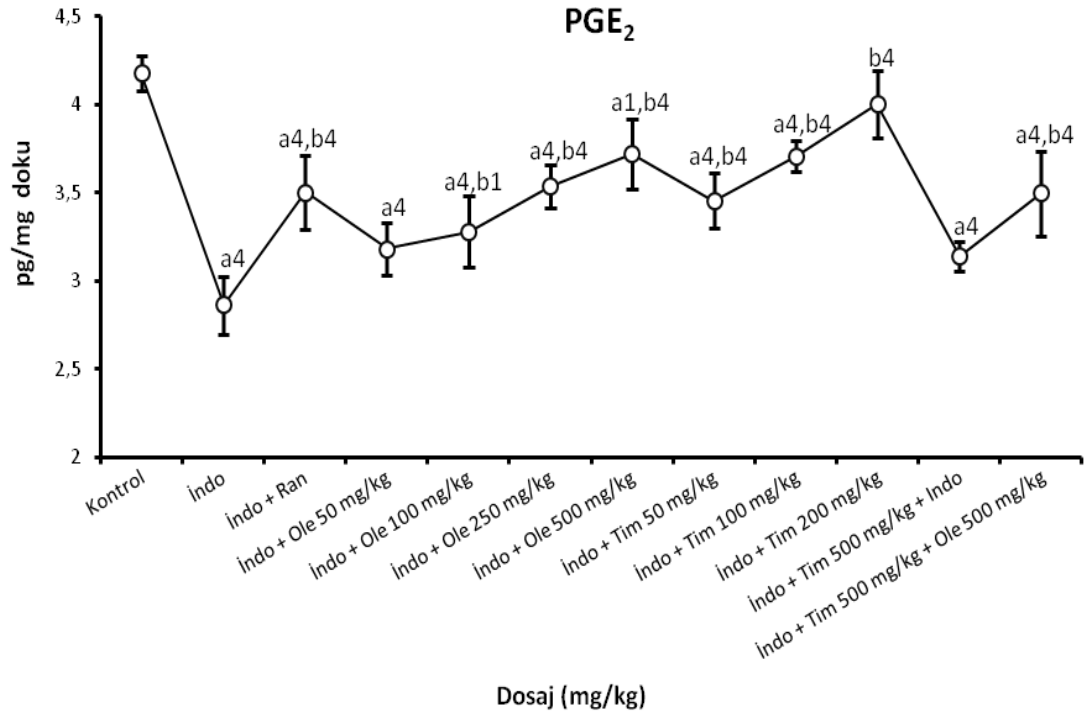
Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında İndometazin muamelesi TAK seviyesini azaltırken TOD seviyesinin yükselmesine neden oldu ($p<0.0001$). Ayrıca İndometazin, PGE2'nin azalmasına aksine mukozal eNOS, TNF- α ve Kaspaz 3'ün seviyelerinin belirgin bir şekilde artmasına yol açtı. Oleuropein ve Timol ile tedavi edilmiş grupların sonuçları ise İndometazin grubundakilerden belirgin bir şekilde farklıydı. Üstelik standart ilaçla karşılaştırıldığında Oleuropein ve Timol İndometazine bağlı olarak gelişen ülserle karşı daha iyi bir koruma potansiyeli gösterdi. Özellikle 250 mg/kg Oleuropein tedavisi, çalışılan biyokimyasal parametreleri tersine çevirerek midede belirgin bir iyileşme sağladı. Benzer şekilde 500 mg/kg Oleuropein tedavisi ise tüm parametrelerle birlikte PGE2 ve TAK seviyelerini kontrole benzer duruma getirdi (Şekil 4.2.A-E).

Ülser grubuyla karşılaştırıldığında 200 mg/kg Timol uygulanmış grupta ise TAK ve PGE2 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlemlendi ($p<0.0001$). Ancak Timol'ün en yüksek dozu (500 mg/kg) İndometazin grubuyla karşılaştırıldığında Kaspaz 3, TNF- α , eNOS ve TOD seviyelerinde belirgin artışlara yol açtı. 500 mg/kg Oleuropein'in mide koruyucu aktivitesi belirgindi ve aynı zamanda Oleuropein'in etkisi İndometazin + Ranitidin grubundaki verilerle benzerlik gösterdi. Ancak Oleuropein tedavisi apoptotik aktiviteyi önleyemedi ve Kaspaz 3 seviyesinde belirgin bir farklılık tespit edilmedi. Değerler İndometazin grubundaki örneklerin değerlerine benzerdi (Şekil 4.2.A-E).

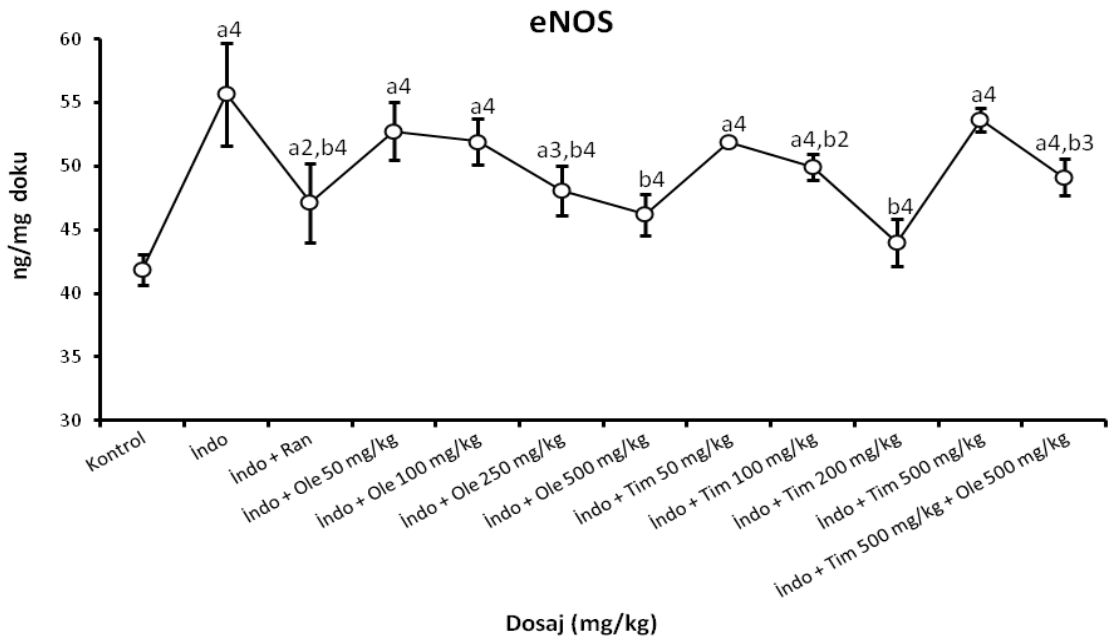


Şekil 4.2.A. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin TAK ve TOD seviyelerine etkileri

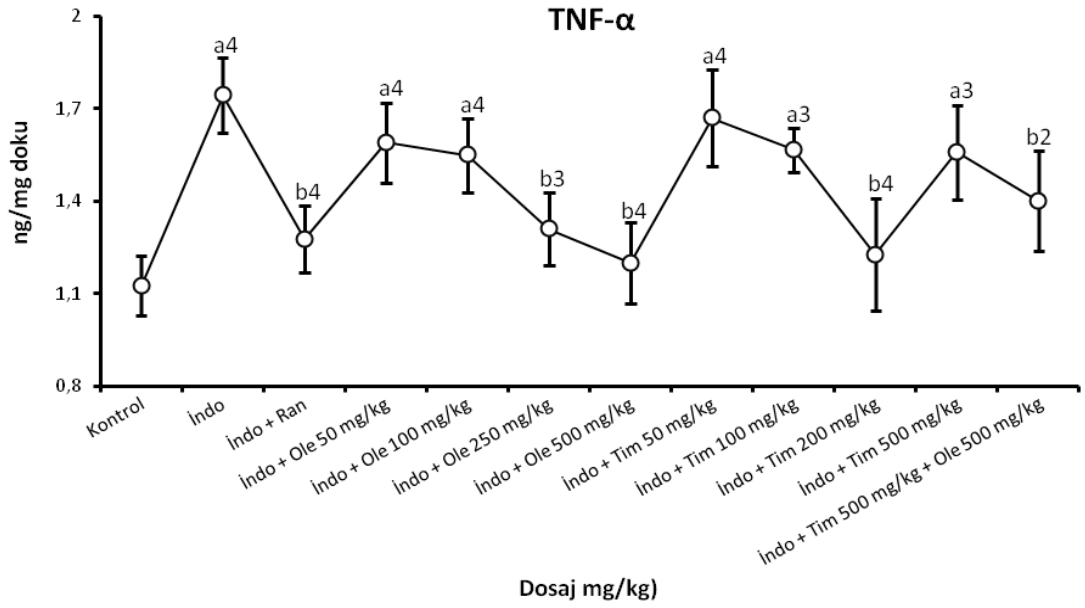
Veriler ortalama \pm SD (n=5) olarak sunulmuştur. a, diğer gruplar ve kontrol arasındaki anlamlı farklılıkları (a1: $p < 0.05$, a2: $p < 0.01$, a3: $p < 0.001$, a4: $p < 0.0001$), b, diğer gruplar ve İndo grubu arasındaki anlamlı farklılıkları ifade etmektedir (b4: $p < 0.0001$) Kısaltmalar: İndometazin: İndo, Ranitidin: Ran, Timolol: Tim, Oleuropein: Ole



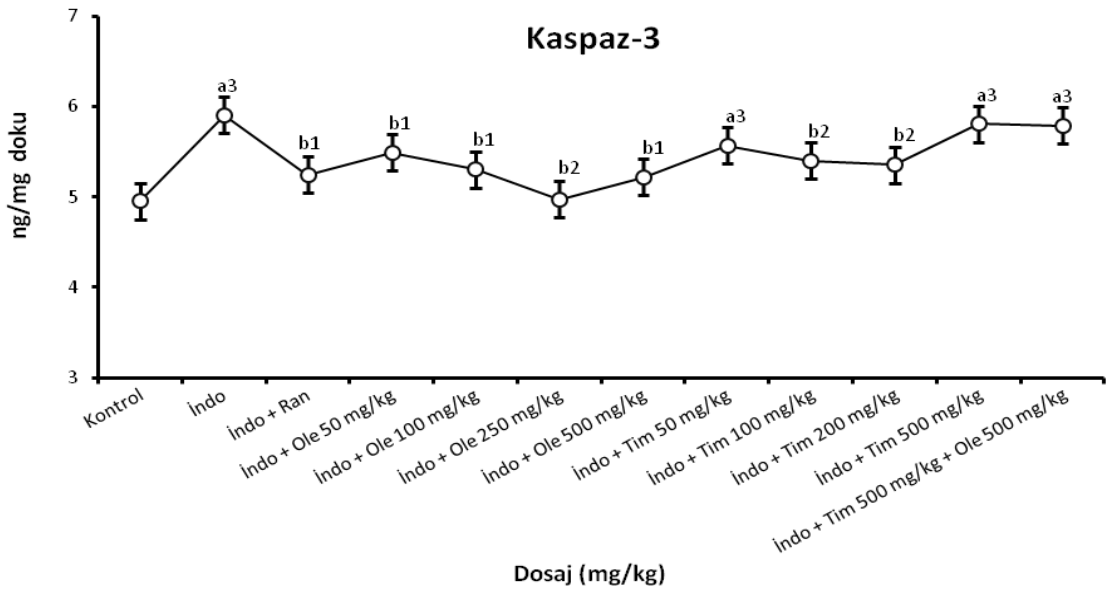
Şekil 4.2.B. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin PGE₂ seviyelerine etkileri. Veriler ortalama \pm SD (n=5) olarak sunulmuştur. a, diğer gruplar ve kontrol arasındaki anlamlı farklılıkları (a1: $p < 0.05$, a4: $p < 0.0001$), b, diğer gruplar ve İndo grubu arasındaki anlamlı farklılıkları ifade etmektedir (b1: $p < 0.05$, b4: $p < 0.0001$). Kısaltmalar Şekil 2.A'daki gibidir.



Şekil 4.2.C. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin eNOS seviyelerine etkileri. Veriler ortalama \pm SD (n=5) olarak sunulmuştur. a, diğer gruplar ve kontrol arasındaki anlamlı farklılıkları (a2: $p < 0.01$, a3: $p < 0.001$, a4: $p < 0.0001$), b, diğer gruplar ve İndo grubu arasındaki anlamlı farklılıkları ifade etmektedir (b2: $p < 0.01$, b3: $p < 0.001$, b4: $p < 0.0001$). Kısaltmalar Şekil 2.A'daki gibidir.



Şekil 4.2.D. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin TNF- α seviyelerine etkileri. Veriler ortalama \pm SD (n=5) olarak sunulmuştur. a, diğer gruplar ve kontrol arasındaki anlamlı farklılıkları (a3: $p < 0.001$, a4: $p < 0.0001$), b, diğer gruplar ve İndo grubu arasındaki anlamlı farklılıkları ifade etmektedir (b2: $p < 0.01$, b3: $p < 0.001$, b4: $p < 0.0001$). Kısaltmalar Şekil 2.A'daki gibidir.

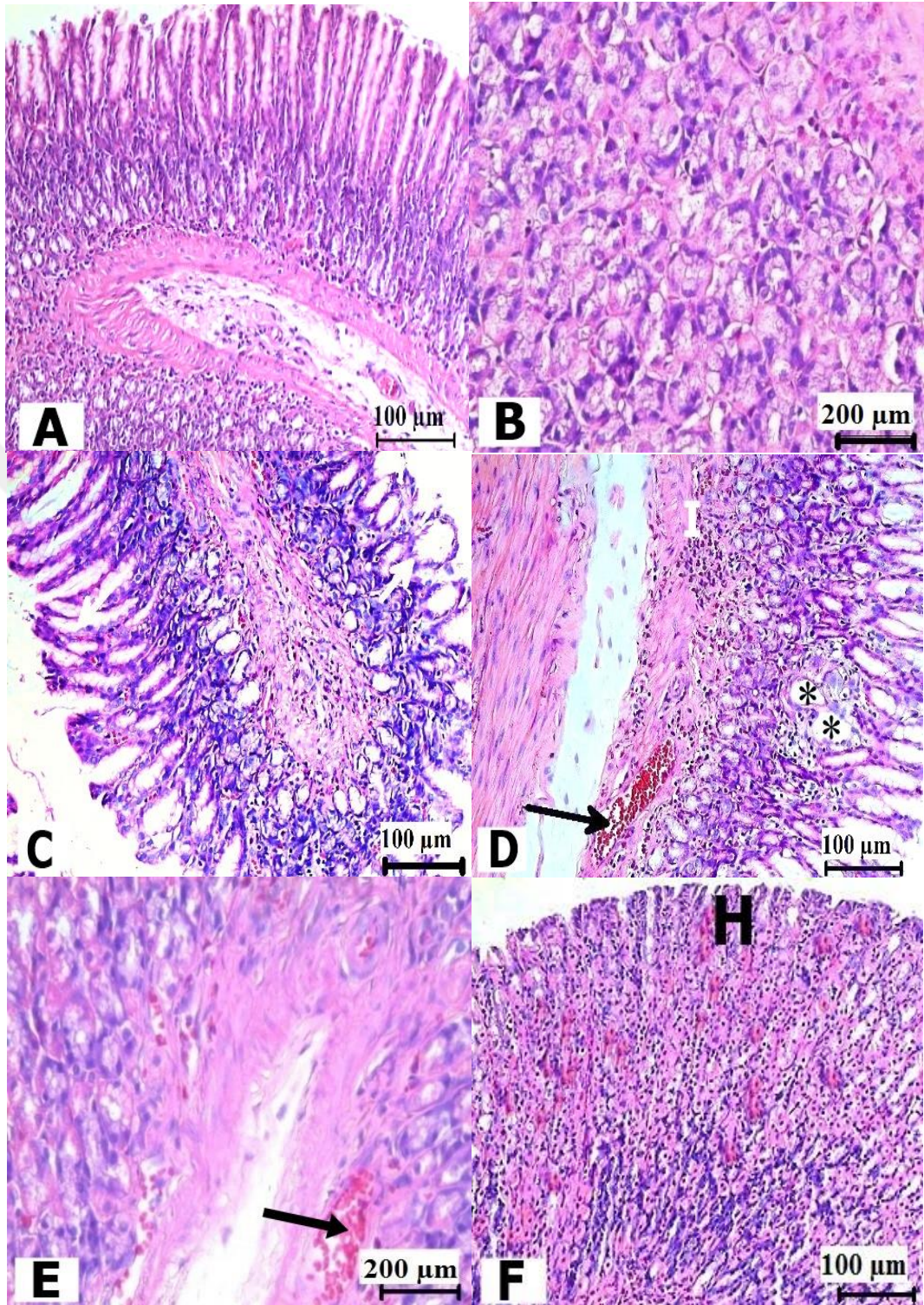


Şekil 4.2.E. İndo muamelesinden sonra Tim ve Ole'nin Kaspaz 3 seviyelerine etkileri.

Veriler ortalama \pm SD (n=5) olarak sunulmuştur. a, diğer gruplar ve kontrol arasındaki anlamlı farklılıkları (a3: $p < 0.001$), b, diğer gruplar ve İndo grubu arasındaki anlamlı farklılıkları ifade etmektedir (b1: $p < 0.05$, b2: $p < 0.01$). Kısaltmalar Şekil 2.A'daki gibidir.

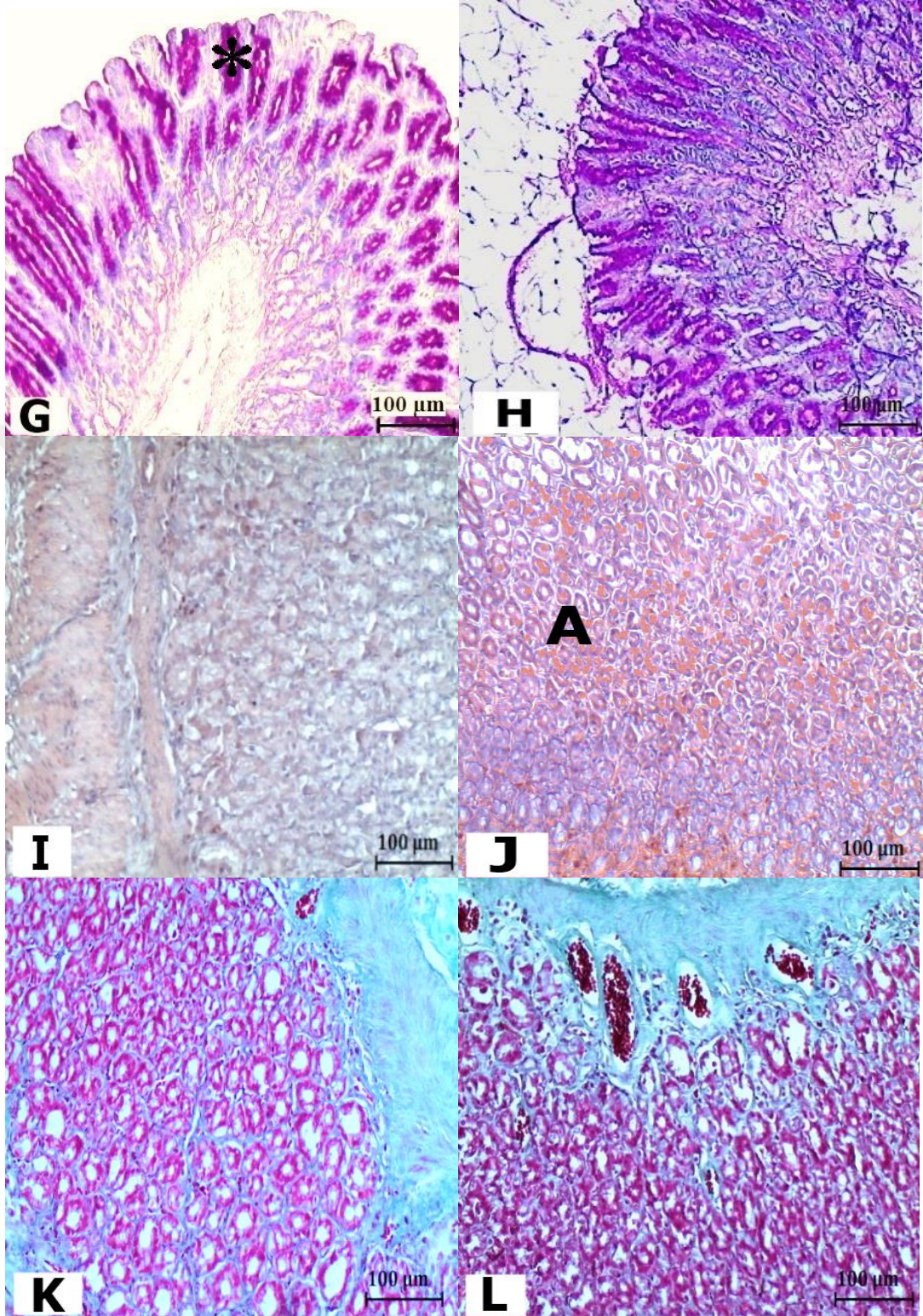
4.3. Histopatolojik Çalışmalar ve Değerlendirmeler

H&E, PAS, Kongo Kırmızısı ve Masson trikrom boyama metotları deneysel grupların gastrik mukozalarını değerlendirmek için kullanıldı. Makroskobik ve mikroskobik bulgular arasında yakın bir korelasyon tespit edildi. Mikroskobik incelemeler sonucunda normal kontrol gruplarında herhangi bir mide hasarı gözlenmedi. İndometazin grubunda ise gastrik epitel içine doğru derin bir şekilde penetre olmuş mukoza hasarları gözlemlendi. Konjesyon, lökosit agregasyonları, glandular yapılarda ciddi değişiklikler, hemorajiler, gastik mukus örtüsünde azalma ve amyloidozis dikkat çekici bulgular arasındaydı. Bununla birlikte hasar görmüş midenin fibrotik içeriğinde İndometazin muamelesinden sonra herhangi bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 4.3.A-L).



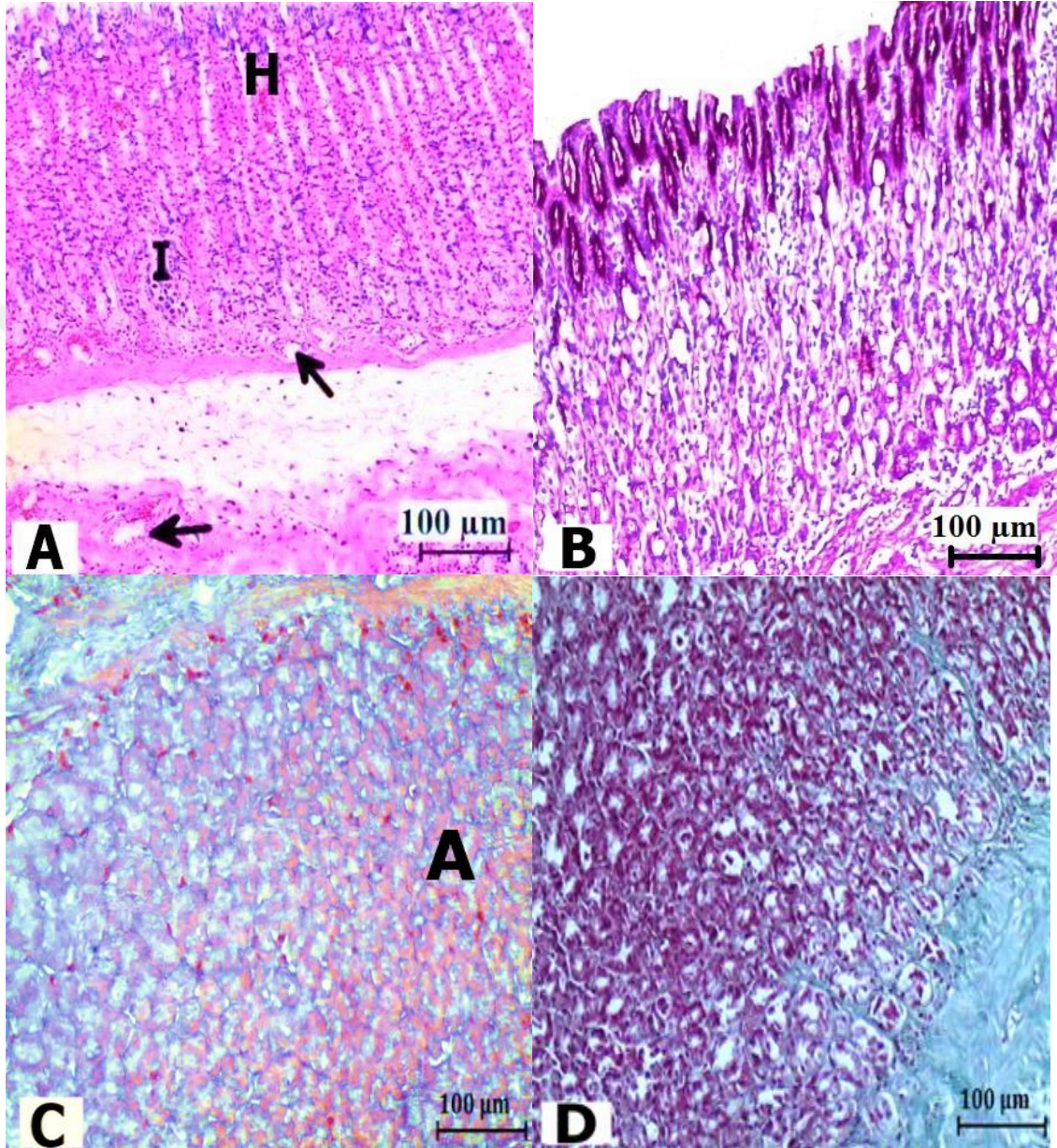
Şekil 4.3.A-F. Kontrol ve İndometazin gruplarında sıçan mideleri

(A): Kontrol (B): Gastrik bezlerin normal yapısı, C-F: İndometazin grubu, (C): Gastrik mukozada Fokal nekrozis (beyaz ok), (D): Konjesyon (siyah ok), infiltrasyon (I), gastrik bezlerin dilatasyonu, (E):Gastrik bezlerde aşırı konjesyon (siyah ok) (F): Gastrik mukozada şiddetli hemorajik bezler (H) (H&E).



Şekil 4.3.G-L. Kontrol ve İndometazin gruplarında sıçan mideleri
 (G): Kontrolde normal gastrik mukus üretimi (yıldız), (H): İndometazin kaynaklı mukus tüketimi (PAS)
 (I): Kontrol, (J): İndometazin kaynaklı amyloidozis (A) (**Kongo Kırmızısı**).
 (K): Kontrol, (L): İndometazin kaynaklı değişmeyen fibrotik içerik (A) (**Masson trikrom**).

Ranitidin tedavisinden sonra ise İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik lezyonların azaldığı görüldü (Şekil 4.4.A-D).



Şekil 4.4.A-D. İndometazin + Ranitidin grubu mide görüntüleri

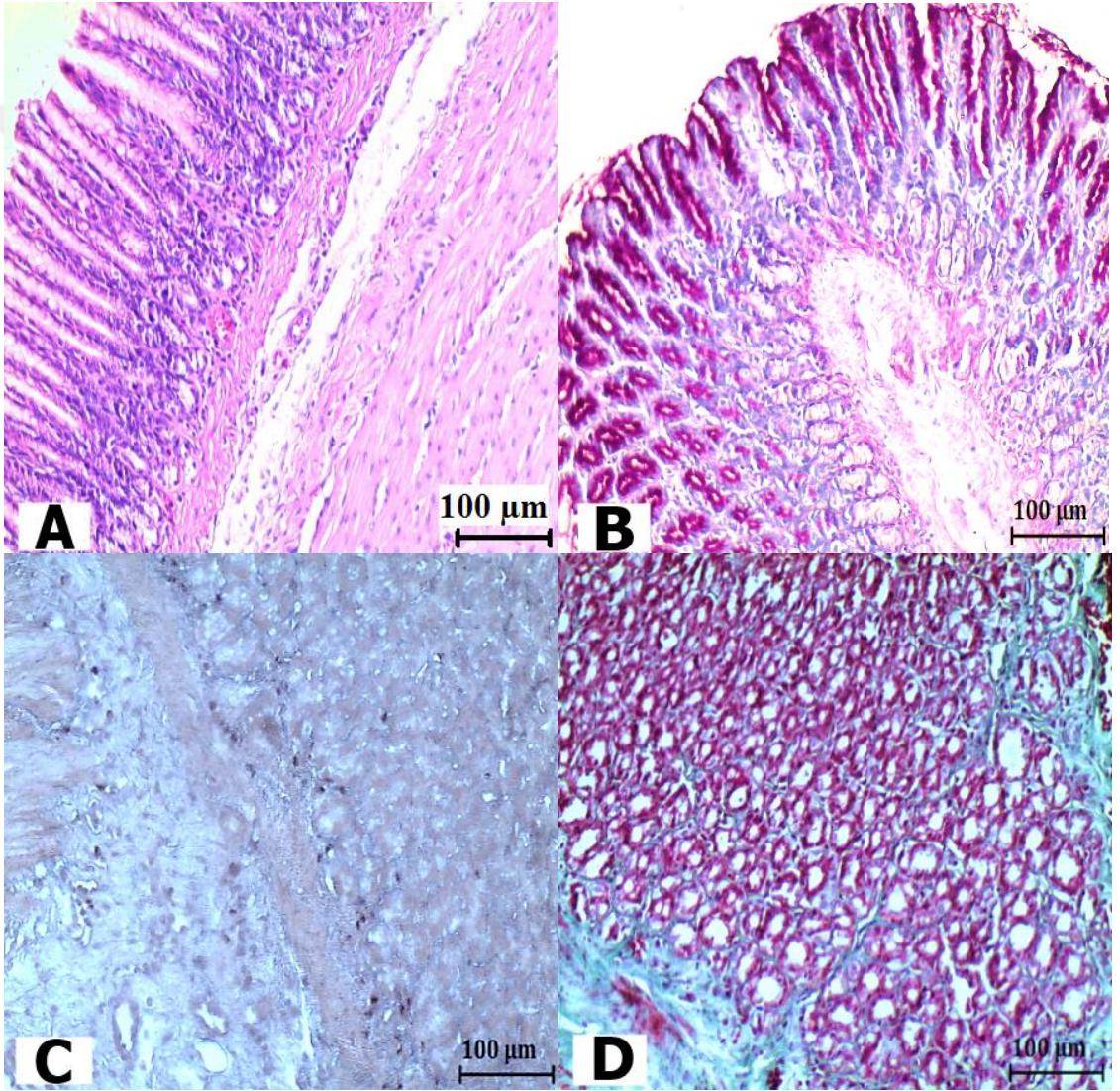
(A): Konjesyon (siyah ok), hemoraj (H), infiltrasyon (I) (H & E).

(B): Gastrik mukozada hafif mukus içeriği (PAS).

(C): Amyloidozis (A) (Kongo kırmızısı).

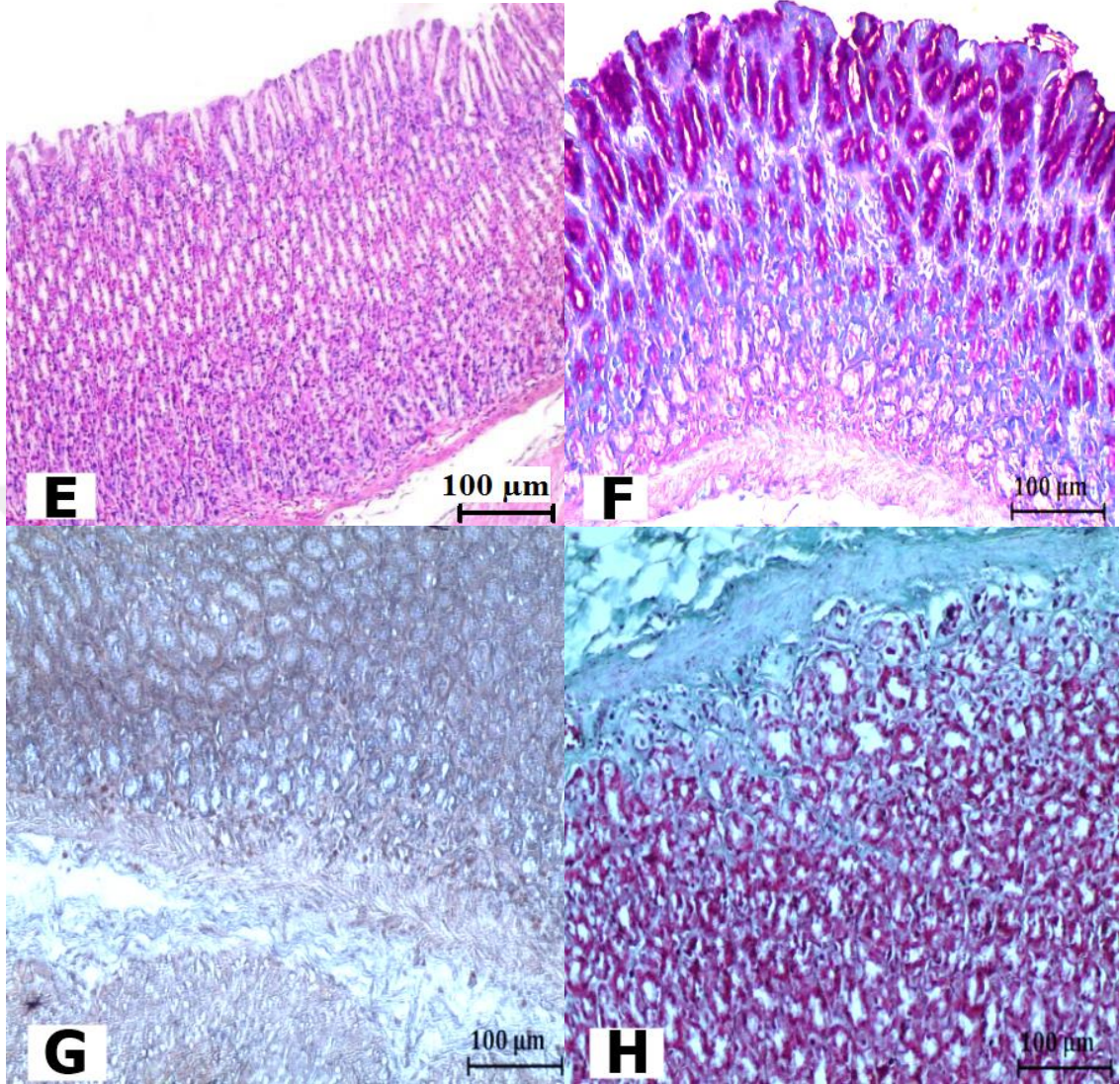
(D): Değişmemiş fibrotik içerik (Masson trikrom).

Düşük dozlarda Oleuropein ve Timol tedavileri ise (50 ve 100 mg/kg) İndometazin ile oluşturulmuş ülser üzerinde zayıf bir etkinlik gösterdi (veri sunulmadı). Ancak İndometazin + Ranitidin grubuyla karşılaştırıldığında Oleuropein'in yüksek dozlarının (250 ve 500 mg/kg) gastrik mukoza üzerinde belirgin bir şekilde etkili olduğu gözlemlendi. Bu gruplarda amyloid depoları, mukoza hasarları, lökosit infiltrasyonu ve hemorajiler önemli ölçüde azaldı (Şekil 4.5.A-H).



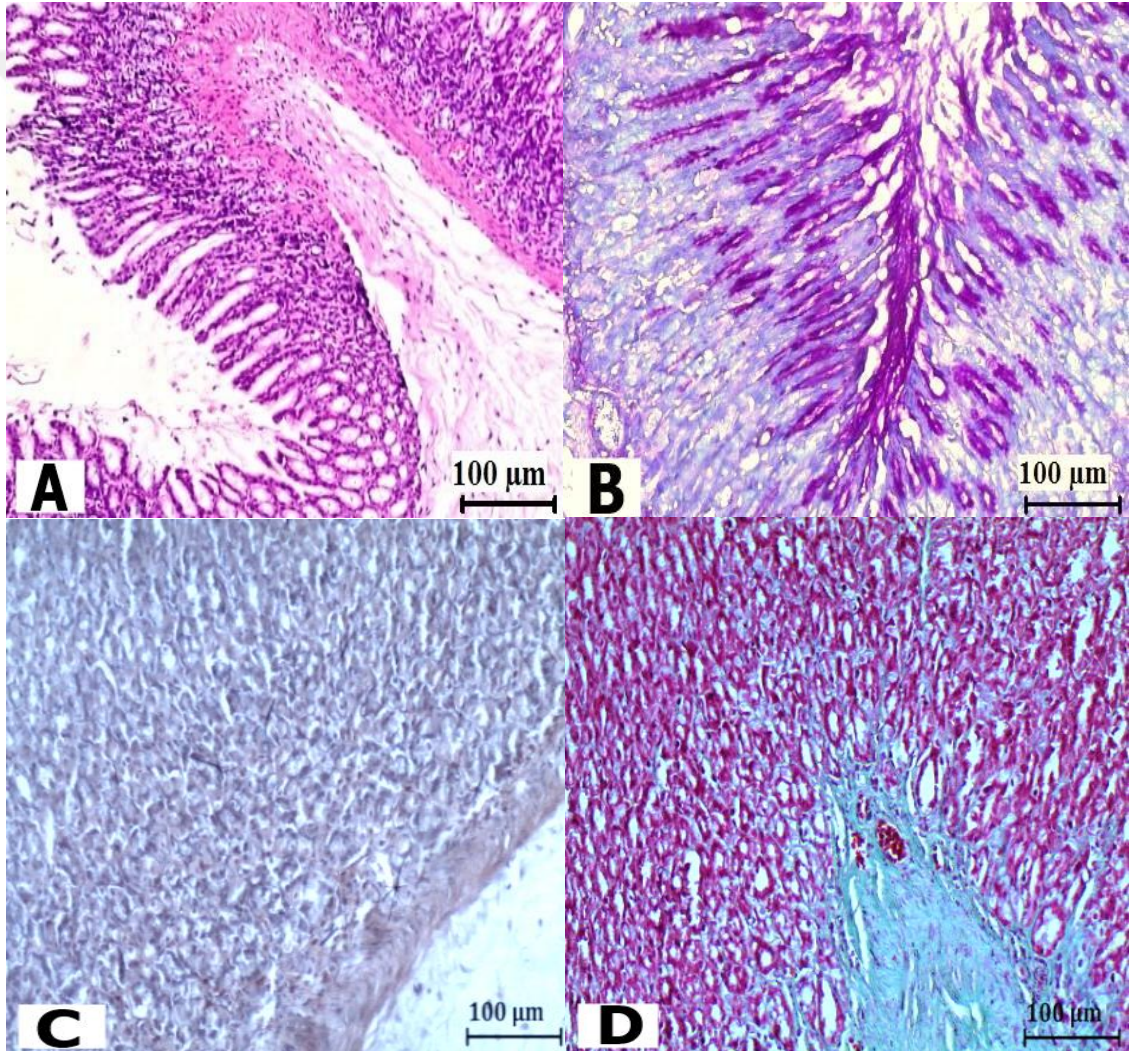
Şekil 4.5.A-D. İndometazin + 250 mg/kg Oleuropein grubu midelerinde normal görüntü

(A): H&E (B): PAS (C): Kongo Kırmızısı (D): Masson trikrom.



Şekil 4.5.E-H. İndometazin + 500 mg/kg Oleuropein grubu midelerindenormal görüntü
(E): (H&E)
(F): (PAS)
(G): (Kongo Kırmızısı)
(H): (Masson trikrom).

Gastrik lezyonların tedavisi için Timol'ün faydalı etkileri 200 mg/kg dozunda gözlemlendi (Şekil 4.6.A-D). Ancak sıçanların İndometazin ve Timol'ün en yüksek dozu ile muamelesi sonucunda İndometazin grubundaki hayvanlardakinden daha fazla gastrik mukoza hasarlarına sahip oldukları saptandı (Şekil 4.6.E-J). İndometazin+500 mg/kg Timol grubu üzerinde 500 mg/kg Oleuropein tedavisi ise mideyi zayıf bir şekilde korudu ve İndometazin grubundakine benzer bir şekilde mide örneklerinde belirgin patolojik bulgulara rastlandı (Şekil 4.6.K-N).

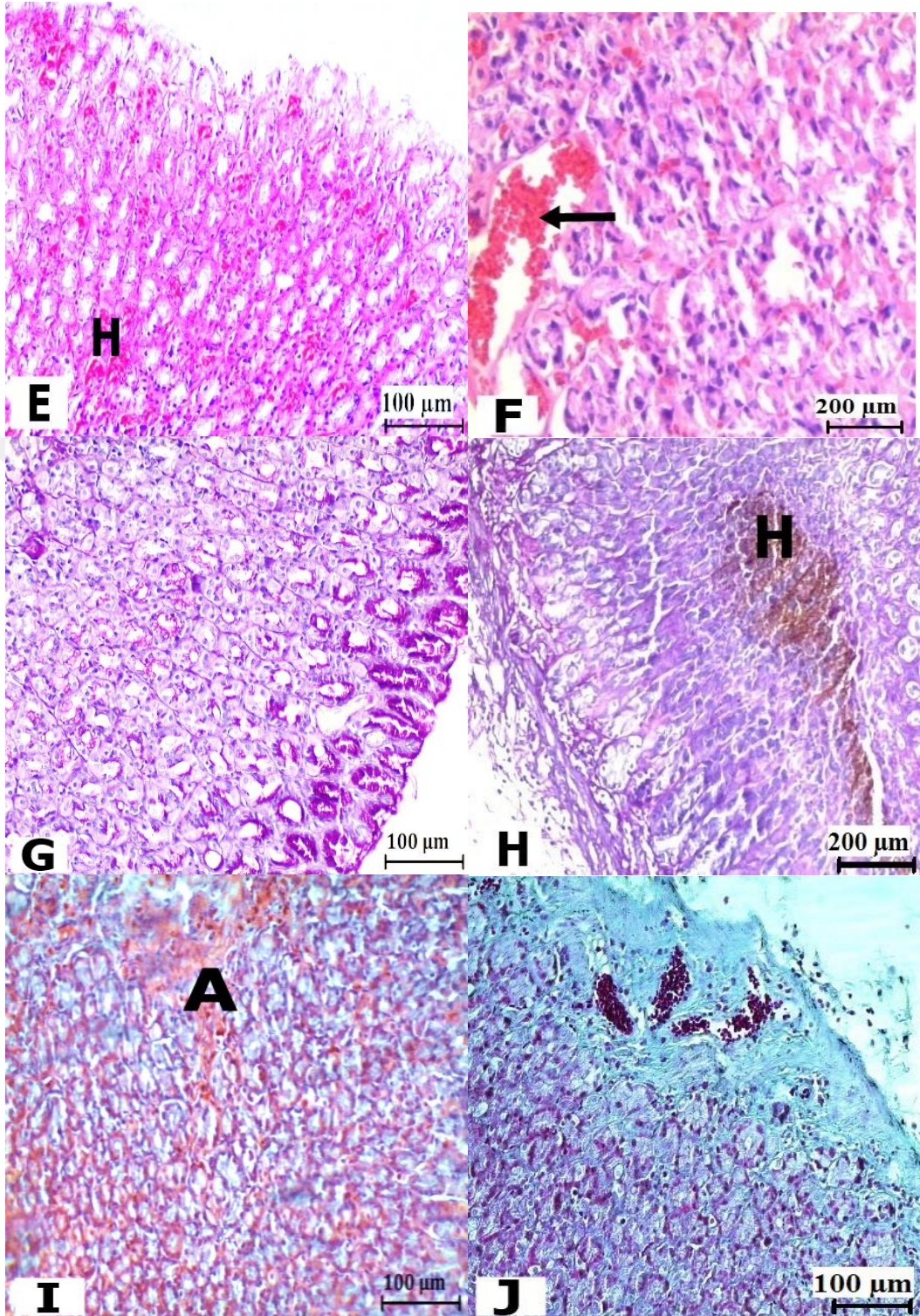


Şekil 4.6.A-D. İndometazin + 200 mg/kg Timol grubunda iyileşmiş ülser.

(A): (H & E)

(B): (PAS)

(C): (Kongo Kırmızısı) (D): (Masson trikrom).

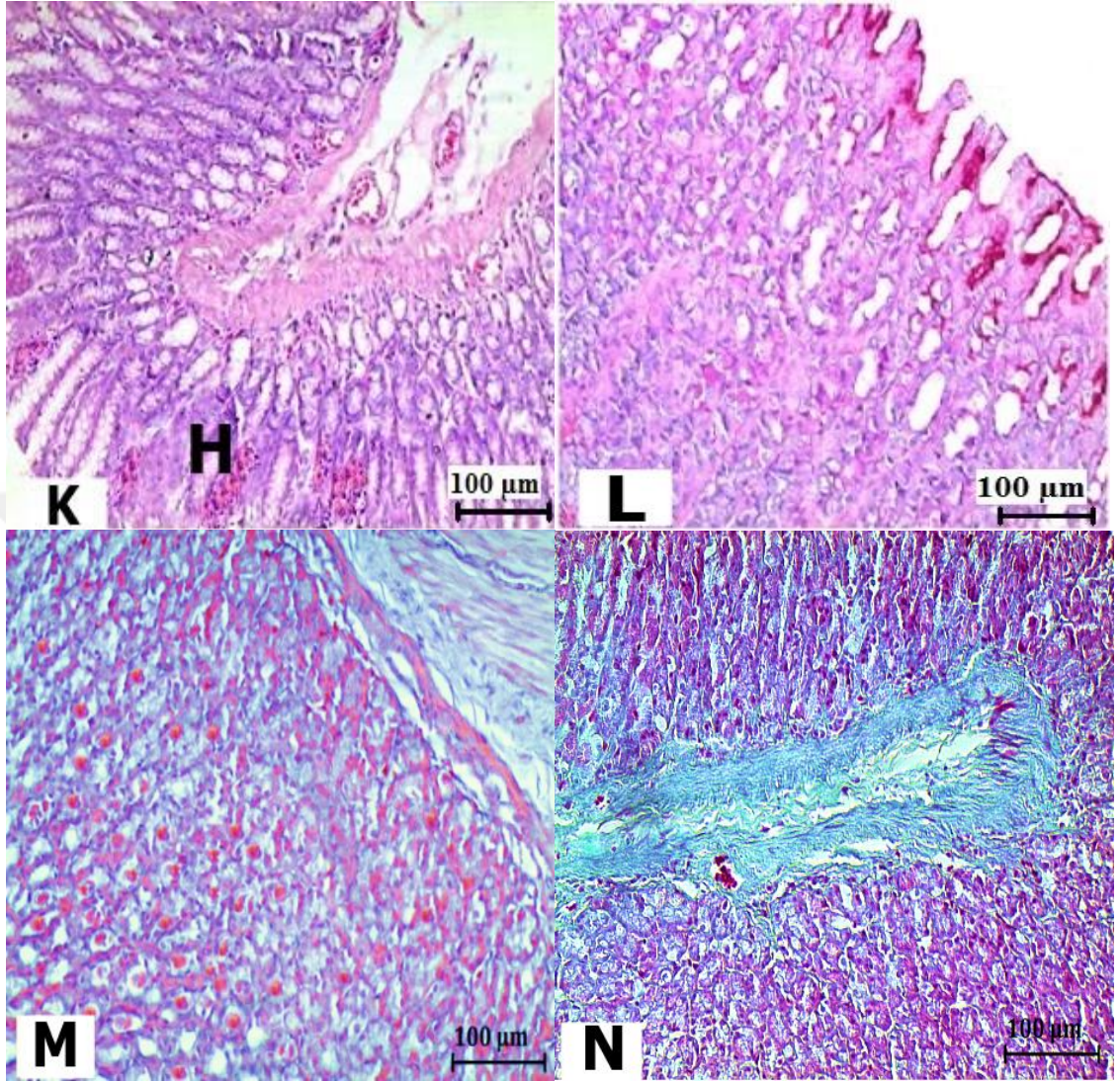


Şekil 4.6.E-J. İndometazin + 500 mg/kg Timol grubunda hasar görmüş gastrik bölge.

(E): Hemoraj (H) ve **(F):** Konjesyon (siyah ok) (**H&E**)

(G): İndo ve Timol kaynaklı mukus tüketimi ve **(H):** Aşırı hemoraj, (H) (**PAS**)

(I): Amyloidozis (A) (**Kongo Kırmızısı**) **(J):** değişmemiş fibrotik içerik (**Masson trikrom**).



Şekil 4.6.K-N. İndometazin + 500 mg/kg Timol + 500 mg/kg Ole grubunda iyileşmemiş ülser

(K): Hemoraj (H) (**H&E**)

(L): Düzensiz mukus salgısı (**PAS**)

(M): Amyloid birikimi (**Kongo Kırmızısı**)

(N): Normal fibrotik içerik (**Masson trikrom**).

5. TARTIŞMA

İndometazin'in oral dozunun tek seferde uygulanması deney hayvanlarında organ ülserlerine yol açmaktadır (Park *et al.* 2014). Diğer ağrı kesici ilaçlara kıyasla İndometazin sıkça gastrointestinal yan etkilere neden olmakta (Chen *et al.* 2016) ve deneysel hayvan modellerinde gastrik ülserleri teşvik etmek amacıyla kullanılmaktadır (Yodoi *et al.* 2016). Bu çalışma ile ilk defa İndometazin ile sıçanlarda mide hasarı indüklenmiş ve bu hasara karşı Timol ve Oleuropein'in etki potansiyeli ayrıntılı olarak araştırılmıştır.

Literatür bulgularına göre İndometazin oksidatif strese neden olmak suretiyle gastrik mukoza üzerinde ciddi yan etkilere neden olabilen ilaçlar arasında sayılmıştır (Farzaei *et al.* 2015). Ancak mide mukozasının oksidatif strese karşı antioksidan maddeler ve antioksidan enzimlerle korunabileceği de rapor edilmiştir (Chu *et al.* 2016; Guzmán *et al.* 2017). Bu nedenle mevcut araştırmada öncelikle İndometazin ve Oleuropein muamelelerini takiben midenin oksidatif stres düzeyi TAK ve TOD seviyelerinin ölçülmesiyle tespit edilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, İndometazin muamelesi midede oksidatif stresi artırmış aksine antioksidan kapasiteyi azaltmıştır. Oysa Oleuropein tedavisi antioksidan durumu belirgin bir şekilde restore etmiş ve organı oksidatif stresten korumuştur. Üstelik söz konusu koruma standart ilaçla (Ranitidin) karşılaştırıldığında Oleuropein muamelesi ile belirgin bir şekilde artırılmıştır. İndometazin kullanımına bağlı olarak gelişen oksidatif stres hasarının konvansiyonel tedavi ile birlikte antioksidanların diyet takviyesi olarak kullanılması sonucunda azaltılabileceği ve böylece de mide ve duodenum ülserlerinin iyileştirilmesine katkıda bulunulabileceği daha önceden rapor edilmiştir (Bouaziz *et al.* 2005; Park *et al.* 2014; Lee *et al.* 2016). Bu nedenle mevcut araştırma Oleuropein'in antioksidan davranışını dikkate almıştır. Antioksidan aktivitesiyle tanınan Oleuropein'in oral yolla uygulanması İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik hasarları belirgin bir şekilde önlemiştir. Oleuropein gibi ajanların serbest radikalleri temizleyerek antioksidan aktiviteler sunan fenolik hidroksil gruplarına sahip aktif bileşikler oldukları kaydedilmiştir (Lin *et al.* 2006; Otani *et al.* 2006).

eNOS oksidatif stresin bir diğeri önemli işaretiçisi olarak kabul edilmiş ve bu sitokininin varlığının membran geçirgenliğinin bozulmasına, iyon transferinin azalmasına, membran bütünlüğünün bozulmasına ve bunlara bağılı olarak hücre fonksiyonlarının kaybına neden olabileceğı beyan edilmiştir (Bindu *et al.* 2013). Mevcut araştırma bulguları teşvik edilmiş TNF- α mediyatörünün eNOS gibi sitokinleri artırdığını göstermiş ve bu bulgu ülserli hayvanlarda yapılmış çalışmaların bulguları ile de paralellik göstermiştir (Jagla *et al.* 2015). Herhangi bir organda fizyolojik savunmanın ilk olarak hızlı vasküler değışikliklerle (geçirgenlik ve kan akımı artışı) başlatıldığı ve ardından hücresele olaylarla (akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu) devam ettirildiğı ve bu cevabın inflamasyon olgusunu oluşturduğı belirtilmiştir (Antonisamy *et al.* 2014). İnflamasyon prosesinde önemli role sahip olan TNF- α 'nın endotelial hücrelerde NO üretimini artırabileceğı ve bundan dolayı da TNF- α üretiminin NO üretimini etkileyebileceğı rapor edilmiştir (Boss *et al.* 2016). Böylece gastrik ülserin başlama ve ilerlemesinin inflamasyon bölgesinde üretilen eNOS ile ilişkilenebileceğı ifade edilmiştir (El-Ashmawy *et al.* 2016). Bu çalışmada artan dozlarda verilen Oleuropein (250 ve 500 mg/kg), anti-inflamatuvar aktivite göstermiş ve eNOS düzeylerini modüle ederek mikrosirkülasyonda değışikliklere öncülük etmiştir. Daha önceki bir çalışmalarda, inflamasyonla ilgili hastalıklarda zeytin polifenollerinin koruyucu rol oynadıkları belirtilmiş (Wedler *et al.* 2016) ve bu aktif bileşiklerin süperoksit anyon üretimi, TNF- α miktarının azaltılması, eNOS üretimi ve eNOS ifadesinin regülasyonunu içine alan mekanizmalar yoluyla damarlar üzerinde iyileştirici etkiler gösterebilecekleri rapor edilmiştir (Laufs *et al.* 1998; Bertin *et al.* 2016; Sinnett *et al.* 2016).

Mevcut çalışmada, Oleuropein'in İndometazin'in yan etkilerine karşı TNF- α ve eNOS gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini engelleyerek anti-inflamasyon aktivite göstermesinin nötrofiller üzerindeki etkisine bağılı olduğu gösterilmiştir. Önceki çalışmalar İndometazin'in gastrik mukozada nötrofillerin infiltrasyonunu teşvik ettiğini ve bundan dolayı da akut inflamasyonun indüksiyonu ve nötrofillerin göçü ile ülseratif lezyonların oluşması arasında direk olarak ilişki kurulabileceğini rapor etmiştir. İnflamasyonun mononükleer hücrelerin ve nötrofillerin katılımıyla hızlı bir şekilde akut

hale getirilebileceği belirtilmiş (Murch *et al.* 1991), nötrofillerin immün cevapta savunma için ana hattı oluşturdukları ancak süperoksit anyonları gibi reaktif oksijen türlerinin diğer formlarına ve serbest radikal oluşumuna yol açabilecekleri de kaydedilmiştir. Sonuçta da gastrik mukoza inflamasyonunun makrofajlardan sitokin salınımını teşvik edebilecek önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir (Wallace *et al.* 2004). Böylece bu araştırmanın sonuçlarına göre, Oleuropein tedavisinin İndometazin ile teşvik edilmiş inflamatuvar hücrelerin inflamasyon cevabını baskılayıp midede inflamasyon prosesini engellemek suretiyle gastrik lezyonları azaltabileceği düşünülmüştür.

Gastrik mukozanın önemli savunma mekanizmalarından birisini de prostaglandinler oluşturmaktadır. Prostaglandin üretiminin dokularda artan antioksidan potansiyel ve serbest radikalleri nötralize etme kapasitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (da Silva Junior *et al.* 2016). Prostaglandin tüketiminin ise İndometazin ile teşvik edilmiş ülserlerin patogenezinde anahtar rolü oynayabileceği ve azaltılmasının midede oksidatif stress hasarlarının oluşturulmasına sebep olabileceği rapor edilmiştir (Boss *et al.* 2016). Bu araştırmanın bulguları Oleuropein tedavisinin midede PGE2 miktarını belirgin bir şekilde artırmak suretiyle oksidatif stresi önleyebildiğini ve gastrik hemorajileri azalttığını göstermiştir. Özellikle artan PGE2 üretiminin mikrovasküler endotel hücrelerinin dayanıklılığını artıracak ve trombinle teşvik edilmiş endotelial bağlantıların bozulmasını önleyebileceği rapor edilmiştir (Alirezaei *et al.* 2014).

Apoptoz İndometazin ile teşvik edilmiş ülserin oluşumu sırasında aktive edilmiş önemli bir patofizyolojik durum olarak tanımlanmıştır (Yin *et al.* 2016). Bu çalışmada hayvanlara yüksek dozlarda verilen Oleuropein (250 ve 500 mg/kg) İndometazin ile teşvik edilmiş ülserasyonda proapoptotik markörün belirgin bir şekilde düşüşünü sağlamıştır. Ancak 500 mg/kg Oleuropein, Timol ve İndometazin'in apoptotik davranışlarına karşı yeterince etkinlik gösterememiştir. Üstelik Timol'un artan dozlarının anti-ülserojenik aktivitesi ile ilgili olarak literatürde kaydedilmiş herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Önceki bir çalışmaya göre Timol (30 ve 100 mg/kg) prostaglandinler, mukus miktarında artış ve ATP-bağımlı K⁽⁺⁾ kanalları içeren mekanizmalar yoluyla akut ülser modeli (10 mg/kg İndometazin) üzerinde mide

koruyucu etkiler göstermiştir (Halici *et al.* 2016). Ancak Timol'ün geçmişten günümüze kadar yaygın bir şekilde kullanımına ve sunulan bilimsel verilere bakıldığında bitkisel tıbbi bir ürün olarak güvenilir bir şekilde tüketilmesi için daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerektiği kanaatine varılmıştır (Slamenova *et al.* 2013). Mevcut araştırmada İndometazin + Ranitidin grubu ile karşılaştırıldığında 200 mg/kg Timol tedavisi İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik ülserasyonları belirgin bir şekilde önlemiştir. Yeni bir bulgu olarak Timol'ün anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-apoptotik özelliklerinden dolayı midede sitoprotektif rol oynadığı tespit edilmiştir. Fenolik bir bileşik olan Timol'ün fenolik hidroksil gruplarındaki protonları vermek suretiyle oksidatif radikallerle savaşan yüksek bir potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (Michiels *et al.* 2010). Daha önceki bir araştırmaya göre, Timol 500 ve 2000 mg/kg 'nın ilave edildiği diyet domuz yavrularında antimikrobiyal etki oluşturarak mide ve bağırsak sağlığını korumuştur (Gao *et al.* 2016). Ancak mevcut *in vivo* çalışmada en yüksek dozdaki Timol'ün İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik ülser üzerinde olumsuz etkiler sunduğu tespit edilmiştir. Beklenmedik bir şekilde 500 mg/kg Timol inflammatuar mediyatörlerden birisi olan TNF- α , oksidatif stres ve Kaspaz-3 seviyelerinde belirgin artışlara ve aksine TAS ve PGE2 seviyelerinde belirgin düşümlere yol açmıştır. Timol'ün antifungal aktivitesinin hücre zarlarına verdiği hasarlarla ilişkili olabileceği rapor edilmiştir (Thakre-Nighot *et al.* 2016). Mevcut araştırmada da yüksek dozdaki Timol'ün benzer bir şekilde gastrik mukoza hücrelerinin zarlarına hasar vermiş olabileceği düşünülmüş ve bundan dolayı da Oleuropein'in İndometazin + Timol grubu üzerinde etkinliğinin zayıf olabileceği kanaatine varılmıştır.

Mevcut çalışmada ayrıca gastrik hasarın ciddiyetini değerlendirebilmek amacıyla mide dokusunun makroskobik ve detaylı mikroskobik incelemeleri yapılmıştır. Histopatolojik incelemeler sonucunda İndometazin'in midede epitel hücre bariyerinin bozulmasına ve aynı zamanda gastrik damarların belirgin konjesyonuna neden olduğu gözlenmiştir. Mide duvarındaki epitel bariyerin ilaçlar, pepsin ve hidroklorik asit gibi toksik maddelere karşı koruyucu rol oynadığı belirtilmiş, bu bariyerlerdeki bozulmanın epitel hücreleri arasındaki bütünlüğün bozulmasına sebebiyet vererek gastrik ülser öncülük edebileceği kaydedilmiştir (Saeki *et al.* 2000). Diğer taraftan araştırma bulguları

İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik ülserasyonun ana mekanizmasının damarlarda oluşan konjesyonlara bağlı olabileceğini göstermiştir (Xie *et al.* 2013). Nitekim gastrik mukozadaki küçük arterlerin ve venüllerin daralması konjesyona neden olarak kan sirkülasyonunun engellenmesine yol açmıştır. Ancak bu prosesteki mekanizmaların tam olarak anlaşılmadığı ve araştırılmaya ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir (Freudenthaler *et al.* 2016).

Bu araştırma İndometazin'in mide üzerindeki etkileri ile ilgili yeni patolojik bulgular sunmuştur. Şöyle ki, Kongo-Kırmızısı boyaması ile mide kesitlerinde protein depolarına rastlanmış ve interstisyel amyloid birikimi dikkat çekici bulunmuştur. Önceki çalışmalarda amyloidozise bağlı olarak organlarda fonksiyonel bozukluklar tartışılmış (Van Etten *et al.* 2016) ve bu noktada diffüz amyloid tekrarlayan hemorajilerin önemli bir nedeni olarak düşünülmüştür (Yu *et al.* 2016). Oluşan gastrointestinal hemorajiler ise önemli ölüm sebepleri arasında sayılmıştır (Miller *et al.* 2015). Amyloid plak birikimlerinin ana nedenlerinden birisinin oksidatif stres olduğu belirtilmiş ve amyloidozisi azaltmak için antioksidan desteğin dokular üzerinde güçlü bir etki sağlayabileceği beyan edilmiştir (Alirezaei *et al.* 2014). Mevcut çalışmada yüksek dozlardaki Oleuropein tedavisi, İndometazin ile indüklenmiş protein agregasyonunu ve hemorajik lezyonları azaltmıştır. Aynı zamanda bu tedavi mukoza bariyerinin dayanıklılığına ve bütünlüğünün korunmasına katkı sağlayarak İndometazin'in ciddi yan etkilerine karşı koruyuculuk oluşturmuştur. Dahası Oleuropein, konjesyonları önleyerek midedeki kan akışının düzenlenmesini sağlamıştır. Benzer bir şekilde, 200 mg/kg Timol tedavisi gastrik mukoza üzerinde Oleuropein gibi göze çarpıcı anti-ülserojenik etkiler sunmuştur. Böylece bu çalışmanın sonuçları, polifenoller bakımından zengin yiyeceklerin tüketilmesinin vasküler düzensizliklerin insidans oranını azaltarak damar dilatasyonlarını düzelttiği ve aynı zamanda doku fibrözisini önlediği bulgularıyla paralellik sağlamıştır [Suen *et al.* 2016; Zhang *et al.* 2016).

Bir çalışmada mukus salgılanan epitel yüzeyinde oksijen radikalleri üretilse bile intrasellüler mukusun onlarla savaşılabileceği ve serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği mukoza hasarını azaltmada artan mukusun antioksidan bir ajan gibi

davranabileceği belirtilmiştir (Tarique *et al.* 2016). PAS boyaması ile mevcut çalışmada Oleuropein ve Timol uygulamalarının (en yüksek dozu hariç) referans ilaç ile karşılaştırıldığında mukus üretimini belirgin bir şekilde artırdığı gözlenmiştir. Böylece bu araştırmanın sonuçları İndometazin ile teşvik edilmiş gastrik ülserle karşı Timol ve Oleuropein'in tedavi edici potansiyelleri için önemli bir farmakolojik temel oluşturmuştur. Aynı zamanda İndometazinden dolayı azaltılmış mukusun artan üretiminin mide koruyucu etki oluşturabileceği teklif edilmiştir.

Mevcut çalışmanın bulguları, İndometazin ile oluşturulmuş gastrik ülserin tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek için önemli fırsatlar sağlamıştır. Sonuçlar, yüksek dozdaki Oleuropein ve 200 mg/kg Timol'ün PGE₂ salınımını artırmak suretiyle anti-apoptotik anti-oksidatif ve anti-inflamatuar mekanizmalar yoluyla etkili ve güvenilir anti-ülser ajanlar olarak hizmet edebileceklerini ortaya koymuştur. Aksine yüksek dozdaki Timol muamelesi mide üzerinde ciddi yan etkiler oluşturmuştur. Böyle bir durumda Oleuropein İndometazin ile teşvik edilmiş oksidan/antioksidan dengesizliği ve inflamasyonu tersine çevirebilme özelliği göstermiş ancak 500 mg/kg Timol ile teşvik edilmiş gastrik hasarları ve apoptozisi önlemek için yetersiz kalmıştır.

KAYNAKLAR

- Abdoh, Q., Kharraz, L., Ayoub, K., Khraim, J., Awad, W., Sbeah, A., and Turman, S., 2018. Helicobacter pylori resistance to antibiotics at the An-Najah National University Hospital: a cross-sectional study. *The Lancet*, 391, S32.
- Ahluwalia, A., Jones, M. K., Brzozowska, I. M., and Tarnawski, A. S. (1996). High Affinity NGF TrkA Receptors are Expressed in Gastric Endothelial Cells Mitochondria and Membranes and Translocate to Nucleus Upon NGF Stimulation in a Manner Independent of PI3K. Implications for Cell Survival and Angiogenesis. *Gastroenterology*, 152 (5), S13.
- Aird, I., Bentall, H.H., and Roberts, J.F., 1953. Relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *British Medical Journal*, 1 (4814), 799-801.
- Ajeigbe, K.O., Emikpe, B.O., and Olaleye, S.B., 2018. Effects of artemisinin, with or without lumefantrine and amodiaquine on gastric ulcer healing in rat. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* (in press).
- Alirezaei, M., Dezfoulian, O., Sookhtehzari, A., Asadian, P., and Khoshdel, Z., 2014. Antioxidant effects of oleuropein versus oxidative stress induced by ethanol in the rat intestine. *Comparative Clinical Pathology*, 23 (5), 1359-1365.
- Andersen, A., 2006. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *International journal of toxicology*, 25, 29-127.
- Anonim, 2018e. https://www.google.com.tr/search?q=mide+resimleri&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiD6fmx6-fdAhUFHJAKHd1JCK8Q_AUICigB&biw=1440&bih=758#imgrc=q4-JvIz_JjKJ_M
- Anonim, 2018a. <https://www.google.com.tr/search?q=mide+anatomi&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=2ahUKEwjLqON7efdAhWNY1AKHYGYC7kQsAR6BAgFEAE&biw=1440&bih=758#imgrc=HIXn1KRwh7jZmM>:
- Anonim, 2018b. <https://www.google.com.tr/search?q=Midenin+b%C3%B6l%C3%BCmleri&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=2ahUKEwjgr6-57efdAhXIjAKHXmBDFoQsAR6BAgDEAE&biw=1440&bih=758#imgrc=Wt acBcoduKy1YM>:
- Anonim, 2018c. https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=WXKzW--yHoaUwAS-zI-gAg&q=Mide&oq=Mide&gs_l=img.12..0i67k1j0j0i67k1j015j0i67k1j0.29019.31740.0.33885.21.11.0.0.0.526.2724.3-1j4j1.6.0....0...1c.1.64.img..19.1.482....0.0HLBMPGNBM0#imgrc=jqESiPmyI4VHHM:
- Anonim, 2018d. https://www.google.com.tr/search?q=Midenin+ger%C3%A7ek&tbm=isch&tbs=rimg:CUdce2Puo7_1nIjg2qvWdipMpQvVPob4dt2MUOr7TBRg_1TDx8pfW-euFdAY4BZRj4PIU-19LKQvF4K7HAGQSFv8lUCoSCTaq9Z2KkylCEVFZ3VBKHJPuKhIJ9U-hvh23YxQRDXAiPprxJcUqEgk6vtMFGD9MMB HpxIYqZFR9HioSCfHyl9b564V0ESEB17PtrpzKKhIJBjgFlGPg8hQRSY XzTMTFml0qEgn7X0spC8XgrhFu9imGDJaOJCoSCccAZBIW_1yVQEXEyh8HiuD_1Y&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwjAzKa_7-fdAhWQb1AKHXt4CqEQ9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgrc=PJHriO7UYShZ5M:

- Anonim,2018e.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=DHSzW7-sCJCakwWW_Yq4AQ&q=Mide+bulama%C3%A7+hali&oq=Mide+bulama%C3%A7+hali&gs_l=img.3...10703.16292.0.16527.18.16.0.2.2.0.153.1954.0j14.14.0...0...1c.1.64.img..2.9.1015...0j0i5i30k1j0i8i30k1j0i24k1j0i67k1j0i10i24k1.0.n553_j84emM#imgrc=jiXSvEBaCAMVwM:
- Anonim,2018f.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=cXSzW9ShM860kwXYkbbIBQ&q=Midenin+mukozal+katlant%C4%B1lar%C4%B1+&oq=Midenin+mukozal+katlant%C4%B1lar%C4%B1+&gs_l=img.3...2622.3252.0.3755.1.1.0.0.0.132.132.0j1.1.0...0...1c.1.64.img..0.0.0...0.PEmIMv0wqhc#imgrc=HBOO-LPh9uHW6M:
- Anonim,2018g.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=cXSzW9ShM860kwXYkbbIBQ&q=Midenin+mukozal+katlant%C4%B1lar%C4%B1+&oq=Midenin+mukozal+katlant%C4%B1lar%C4%B1+&gs_l=img.3...2622.3252.0.3755.1.1.0.0.0.132.132.0j1.1.0...0...1c.1.64.img..0.0.0...0.PEmIMv0wqhc#imgdii=D5tPor0R0bctnM:&imgrc=HBOO-LPh9uHW6M:
- Anonim,2018h.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=dnSzW8bGG8r7kwXwwrn4AQ&q=Mide+duvar%C4%B1n%C4%B1n+histolojik+yap%C4%B1s%C4%B1+&oq=Mide+duvar%C4%B1n%C4%B1n+histolojik+yap%C4%B1s%C4%B1+&gs_l=img.3...64734.66709.0.67041.28.8.0.0.0.0.0.0...0...1c.1.64.img..28.0.0...0.wNr6D7onoYo#imgrc=HFWI73GsXJq4jM:
- Anonim,2018i.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=bXazW8jAIsuZwASw3IeQDQ&q=Mide+duvar%C4%B1n%C4%B1n+histolojik+g%C3%B6r%C3%BCnt%C3%BCs%C3%BC+&oq=Mide+duvar%C4%B1n%C4%B1n+histolojik+g%C3%B6r%C3%BCnt%C3%BCs%C3%BC+&gs_l=img.12...0.0.2.39.0.0.0.0.0.0.0.0...0...1c..64.img..0.0.0...0.aM_pyWMh3L4#imgdii=IlicWNrtvMLZLM:&imgrc=IXXBfRBcotdTgM:
- Anonim,2018j.https://www.google.com.tr/search?q=Gastrik+mukoza&tbm=isch&tbs=rimg:Cf2JU59Dil_12IjgEhjcDvC1-Xsd78szHEqFjHx4V0IzRnAQIOAWa7kCkXMc6mKqukPIBH57Ie1m8NRzF39Yy6oErYSOscQSGNwO8LX5eEY0qvjhTB4Q7KhIJx3vyzMcSoWMR9bxGBuNFHJMqEgkfHhXQjNGcBBGNKr44UweEOyoSCQjQBZruQKRcEb_14RbPE-skxKhIJxzqYqq6Q-UERfohTKbTG0FQqEgkfnsh7Wbw1HBGNKr44UweEOyoSCcXf1jLqgSthEV2O4gbHi00y&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwjmqsjF8ufdAhXQJFAKHeI4DtsQ9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgrc=_YITn0OWX_azdM:
- Anonim,2018k.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=53azW8vkIYf4wQLZy5yoAg&q=Mide+bezi+h%C3%BCreleri+&oq=Mide+bezi+h%C3%BCreleri+&gs_l=img.3...155735.156402.0.156750.1.1.0.0.0.0.0.0...0...1c.1.64.img..1.0.0...0.AglCiscr2bQ#imgrc=Al0cHt_bvDN8qM:
- Anonim,2018l.https://www.google.com.tr/search?q=+Mide+mukozas%C4%B1n%C4%B1n+lamina+proporia+tabakas%C4%B1&tbm=isch&tbs=rimg:CbA_1w-2JjY7-IjghdcF9EFyi19nM1Q73xtp0LH5dTI3hWZORQb_10ep26AbpvNfSP7Dto2MXXwYuk5lvzF0AJt7tK6ioSCSF1wX0QXKLXEY0qvjhTB4Q7KhIJ2czVDvfG2nQRjSq-OFMHhDsQegksf11MjeFZkxEMIZI72LzYhCoSCZFBv_1R6nboBEWB0PHyf2NLeKhIJum819I_1sO2gRLQvHQG5wwTwqEgnYxdfBi6TmWxGNKr44UweEOyoSCfMXQAm3u0rqEReWqp4m-Lu_1&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwjmqsjF8ufdAhXQJFAKHeI4DtsQ9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgrc=_YITn0OWX_azdM:

- sa=X&ved=2ahUKEwir5Z3M8-fdAhUCfpAKHW8KBqIQ9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgrc=U7s98Ia0yTogxM:
- Anonim,2018m.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=AXizW6LgEYGYwgSOvanQDw&q=Mide+mukozas%C4%B1n%C4%B1n+muskularis+mukoza+tabakas%C4%B1+&oq=Mide+mukozas%C4%B1n%C4%B1n+muskularis+mukoza+tabakas%C4%B1+&gs_l=img.3...262279.263697.0.264005.9.5.0.0.0.405.405.4-1.1.0....0...1c.1.64.img..8.1.402...0i30k1j0i5i30k1.0.WZROu_JB0aY#imgrc=_
- Anonim,2018n.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=IHmzW6TiIimgwQSjl6C4BQ&q=mide++Submukoza+tabakas%C4%B1&oq=mide++Submukoza+tabakas%C4%B1&gs_l=img.3...19078.21469.0.21738.7.7.0.0.0.382.764.3-2.2.0....0...1c.1.64.img..5.0.0....0.LmMa1KkgOdM#imgdii=aZATRX4WOu4_LM:&imgrc=rzSWJiendlVp4M:
- Anonim,2018p.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=rHmzW4qAF8T7wQTgmYrYDQ&q=Mide+duvar%C4%B1n%C4%B1n+kas+tabakalar%C4%B1+&oq=Mide+duvar%C4%B1n%C4%B1n+kas+tabakalar%C4%B1+&gs_l=img.3...84522.85032.0.85343.1.1.0.0.0.0.0.0.0....0...1c.1.64.img..1.0.0....0.S_thEejbJTQ#imgrc=w2DITj_IIMA4CM:
- Anonim,2018s.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=XHuzW7fGCoiTkwWTjb7gAg&q=Midenin+&oq=Midenin+&gs_l=img.3...0i67k1j0I9.61864.62878.0.63435.10.6.0.0.0.159.554.0j4.4.0....0...1c.1.64.img..6.1.157....0.i4CdCHwP6OY#imgrc=UsAs4CuLVegBQM:
- Anonim,2018t.https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa=1&ei=6HuzW6SrI8zewALg-ZKYBQ&q=Midede+HCI+&oq=Midede+HCI+&gs_l=img.3...6876.8697.0.9030.34.10.0.0.0.205.1066.0j6j1.7.0....0...1c.1.64.img..31.0.0....0.cGfFTpL1Jtg#imgrc=XHzj8_y9VmYUVM:
- Anonim,2018v.https://www.google.com.tr/search?q=+Mide+Sekresyon+Mekanizmas%C4%B1&tbm=isch&tbs=ring:CTo-7B0_1-J3eIjjPZTf78cGS2H0Qy6D4ueY_1BSUOjavESVXASn6dJ2nN-wjyrQ50sXD_1dwONw0eQDv5vRLPOJgOocSoSCc9IN_1vxwZLYEW1LtL9-PJ1RKhIJfRDL0Pi55j8RzLmxHAzNqzEqEgkFJQ6Nq8RJVRGiAooxMrE-sioSCcBKfp0nac37EaICijEysT6yKhIJCpkT DnSxcP8RwsiNgd1-r18qEgl3A43DR5AO_1hFX8uSTzR8QySoSCW9Es84mA6hxET4xHN8BV9NX&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwjqhvxQ9-fdAhXRLIAKHdTBDIIQ9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgrc=CPKtDnSxcP-gsM:
- Anonim,2018z.https://www.google.com.tr/search?q=mide+sefalik+faz,&tbm=isch&tbs=ring:Cba8ritURkn8Ijh3A43DR5AO_1svuKnfnNstKxOr4wcuoRUV32YrnQjr72_1sc5XNmmdpXYq1SMTJrzXSwyO6K6fTTIioSCXcdjcnHka7-EVfy5JPNHxDJKhIJy-4qd-c2y0oRzLmxHAzNqzEqEgnE6vjBy6hFRFRFX8uSTzR8QySoSCxfZiudCOvvbEXjxWGumLJj5KhIJ-xzlc2aR2lcR_1H70Uqp6CbUqEglirVixMmvNdBGr33F5R9u-gCoSCbDI7orp9NMiEaICijEysT6y&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiirJ_E-OfdAhWHjpAKHQTcDx0Q9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgrc=tryuK1RGSfwELM:
- Anonim,2018za.https://www.google.com.tr/search?q=mide+sefalik+faz,&tbm=isch&tbs=ring:Cba8ritURkn8Ijh3A43DR5AO_1svuKnfnNstKxOr4wcuoRUV32YrnQjr72_1sc5XNmmdpXYq1SMTJrzXSwyO6K6fTTIioSCXcdjcnHka7-

EVfy5JPNHxDJKhIJy-4qd-c2y0oRzLmxHAzNqzEqEgnE6vjBy6hFRRFX8u
STzR8QySoSCXfZiudCOvnbEXjxWGumLJj5KhIJ-
xzlc2aR2lcR_1H70Uqp6CbUqEglirVIxMmvNdBGr33F5R9u-
gCoSCbDI7orp9NMIeAlCijEysT6y&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiirJ_E-
OfdAhWHjpAKHQtcDx0Q9C96BAgBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#img
dii=dwONw0eQDv6yrM:&imgcr=tryuK1RGSfwELM:

Anonim,2018za.[https://www.google.com.tr/search?q=mide+sefalik+faz,&tbm=isch&tb
s=rimg:Cba8ritURkn8Ijh3A43DR5AO_1svuKnfnNstKxOr4wcuoRUV32YrnQjr
72_1sc5XNmKdpXYq1SMTJrzXSwyO6K6fTTIioSCXcDjcNHkA7-](https://www.google.com.tr/search?q=mide+sefalik+faz,&tbm=isch&tb
s=rimg:Cba8ritURkn8Ijh3A43DR5AO_1svuKnfnNstKxOr4wcuoRUV32YrnQjr
72_1sc5XNmKdpXYq1SMTJrzXSwyO6K6fTTIioSCXcDjcNHkA7-)

EVfy5JPNHxDJKhIJy-4qd-c2y0oRzLmxHAzNqzEqEgnE6vjBy6hFRRFX
8uSTzR8QySoSCXfZiudCOvnbEXjxWGumLJj5KhIJ-xzlc2aR2lcR_1H70Uq
p6CbUqEglirVIxMmvNdBGr33F5R9u-gCoSCbDI7orp9NMIeAlCijEysT6y&
tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiirJ_E-OfdAhWHjpAKHQtcDx0Q9C96BA
gBEBg&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgcr=xOr4wcuoRUWzxM:

Anonim,2018zab.[https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&s
a=1&ei=xX-zW9S0O8OZwgTw1ISoAw&q=monoterpenler&oq=monoterpenler
&gs_l=img.3...3698.15087.0.15438.25.18.0.1.1.0.647.2295.3-3j0j2.5.0....
0...1c.1.64.img..20.4.1281...0j0i19k1j0i10i19k1.0.k1dWEr67B9o#imgcr=E8Ew
YUwzO4hVGM:](https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&s
a=1&ei=xX-zW9S0O8OZwgTw1ISoAw&q=monoterpenler&oq=monoterpenler
&gs_l=img.3...3698.15087.0.15438.25.18.0.1.1.0.647.2295.3-3j0j2.5.0....
0...1c.1.64.img..20.4.1281...0j0i19k1j0i10i19k1.0.k1dWEr67B9o#imgcr=E8Ew
YUwzO4hVGM:)

Anonim,2018zad.[https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&s
a=1&ei=SICzW47XCiuawAS60arwBw&q=Karvakrol+ve+Timol%C3%BCn+K
imyasal+Yap%C4%B1lar%C4%B1+%&oq=Karvakrol+ve+Timol%C3%BCn+Ki
myasal+Yap%C4%B1lar%C4%B1+%&gs_l=img.3...16872.19336.0.19687.36.10.
0.0.0.0.385.770.3-
2.2.0....0...1c.1.64.img..35.0.0....0.dkS_FsudzrQ#imgcr=c1Fh4DJ_Jh0H0M:](https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&s
a=1&ei=SICzW47XCiuawAS60arwBw&q=Karvakrol+ve+Timol%C3%BCn+K
imyasal+Yap%C4%B1lar%C4%B1+%&oq=Karvakrol+ve+Timol%C3%BCn+Ki
myasal+Yap%C4%B1lar%C4%B1+%&gs_l=img.3...16872.19336.0.19687.36.10.
0.0.0.0.385.770.3-
2.2.0....0...1c.1.64.img..35.0.0....0.dkS_FsudzrQ#imgcr=c1Fh4DJ_Jh0H0M:)

Anonim,2018zae.[https://www.google.com.tr/search?tbm=isch&q=Mirsen+\(7-+metil-
+3-+metil-+1,6+octadien\)&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwil_63D-
ufdAhWDDJAKHaHhDrgQBQgjKAA&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgdii=U
M8keNn28yxfbM:&imgcr=6ruiplslwhXQPM:](https://www.google.com.tr/search?tbm=isch&q=Mirsen+(7-+metil-
+3-+metil-+1,6+octadien)&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwil_63D-
ufdAhWDDJAKHaHhDrgQBQgjKAA&biw=1440&bih=758&dpr=1#imgdii=U
M8keNn28yxfbM:&imgcr=6ruiplslwhXQPM:)

Anonim,2018zb.[https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=Kn2zW83aOsSIwgTF-42wDQ&q=mide+%C3%BClseri&oq=mide+%
C3%BClseri&gs_l=img.3..0110.185832.191629.0.191804.17.16.0.0.0.0.537.210
2.3-2j2j1.5.0....0...1c.1.64.img..13.4.1727...0i19k1j0i10i19k1j0i67k1.0.W51m
Y_s4zPs#imgcr=_rdhLZbiA60L1M:](https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=Kn2zW83aOsSIwgTF-42wDQ&q=mide+%C3%BClseri&oq=mide+%
C3%BClseri&gs_l=img.3..0110.185832.191629.0.191804.17.16.0.0.0.0.537.210
2.3-2j2j1.5.0....0...1c.1.64.img..13.4.1727...0i19k1j0i10i19k1j0i67k1.0.W51m
Y_s4zPs#imgcr=_rdhLZbiA60L1M:)

Anonim,2018zc.[https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=7H2zW-npIMP7wQTr26LYCw&q=.+Mide+endoskopisi+&oq=.+Mide+
endoskopisi+&gs_l=img.3...83808.85108.0.85420.11.6.0.0.0.0.399.399.3-
1.1.0....0...1c.1.64.img..10.1.397...0j0i67k1.0.6cDNBWA1YcA#imgcr=ZQPgBP
DWIP1ULM:](https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=7H2zW-npIMP7wQTr26LYCw&q=.+Mide+endoskopisi+&oq=.+Mide+
endoskopisi+&gs_l=img.3...83808.85108.0.85420.11.6.0.0.0.0.399.399.3-
1.1.0....0...1c.1.64.img..10.1.397...0j0i67k1.0.6cDNBWA1YcA#imgcr=ZQPgBP
DWIP1ULM:)

Anonim,2018zd.[https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=Q36zW-yyO4qJwgShioHICw&q=Midede+bakteri+testi+&oq=Midede+
bakteri+testi+&gs_l=img.3...77272.77743.0.78522.1.1.0.0.0.0.366.366.3-
1.1.0....0...1c.1.64.img..0.0.0....0.9htD-7izjo8#imgcr=1PDK-fdze8u9sM:](https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=Q36zW-yyO4qJwgShioHICw&q=Midede+bakteri+testi+&oq=Midede+
bakteri+testi+&gs_l=img.3...77272.77743.0.78522.1.1.0.0.0.0.366.366.3-
1.1.0....0...1c.1.64.img..0.0.0....0.9htD-7izjo8#imgcr=1PDK-fdze8u9sM:)

Anonim,2018ze.[https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=lH6zW46YEYw2wQSpbz4Dw&q=.+Mide+biyopsisi+&oq=.+Mide+b
iyopsisi+&gs_l=img.3..0i30k1.81836.82425.0.87385.1.1.0.0.0.0.389.389.3-
1.1.0....0...1c.1.64.img..0.1.388....0.sVpSkoOjYNk#imgcr=pFWSxqxeRADfzM:](https://www.google.com.tr/search?biw=1440&bih=758&tbm=isch&sa
=1&ei=lH6zW46YEYw2wQSpbz4Dw&q=.+Mide+biyopsisi+&oq=.+Mide+b
iyopsisi+&gs_l=img.3..0i30k1.81836.82425.0.87385.1.1.0.0.0.0.389.389.3-
1.1.0....0...1c.1.64.img..0.1.388....0.sVpSkoOjYNk#imgcr=pFWSxqxeRADfzM:)

- Ansari, M., Kazemipour, M., and Fathi., S., 2011. Development of a simple green extraction procedure and HPLC method for determination of oleuropein in olive leaf extract applied to a multi-source comparative study. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 8 (1), 38-47.
- Antonisamy, P., Subash-Babu, P., Alshatwi, A.A., Aravinthan, A., Ignacimuthu, S., Choi, K. C., and Kim, J. H., 2014. Gastroprotective effect of nymphyol isolated from *Nymphaea stellata* (Willd.) flowers: Contribution of antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activities. *Chemico-biological interactions*, 224, 157-163.
- Azizi Z., Ebrahimi S., Saadatfar, E., Kamalinejad, M.,and Majlessi, N., 2012. Cognitive-enhancing activity of thymol and carvacrol in two rat models of dementia. *Behavioural pharmacology*, 23 (3), 241-249.
- Banerjee, S., Cash, B. D., Dominitz, J. A., Baron, T. H., Anderson, M. A., Ben-Menachem, T., and Khan, K.,2010. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 71 (4), 663-668.
- Barbaro, B., Toietta, G., Maggio, R., Arciello, M., Tarocchi, M., Galli, A., and Balsano, C., 2014. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International journal of molecular sciences*, 15 (10), 18508-18524.
- Basch, E., Ulbricht, C., Hammerness, P., Bevins, A., and Sollars, D.,2004. Thyme (*Thymus vulgaris* L.), thymol. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 4 (1), 49-67.
- Bernini, R., Merendino, N., Romani, A., and Velotti, F., 2013. Naturally occurring hydroxytyrosol: synthesis and anticancer potential. *Current medicinal chemistry*, 20 (5), 655-670.
- Bertin, R., Chen, Z., Marin, R., Donati, M., Feltrinelli, A., Montopoli, M.,and Froidi, G., 2016. Activity of myricetin and other plant-derived polyhydroxyl compounds in human LDL and human vascular endothelial cells against oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 472-478.
- Bertolesi, G.E., Shi, C., Elbaum, L., Jollimore, C., Rozenberg, G., Barnes, S., and Kelly, M. E.,2002. The Ca²⁺ channel antagonists mibefradil and pimoziide inhibit cell growth via different cytotoxic mechanisms. *Molecular Pharmacology*, 62 (2), 210-219.
- Bertuccio, P., Praud, D., Chatenoud, L., Lucenteforte, E., Bosetti, C., Pelucchi, C., and La Vecchia, C.,2009. Dietary glycemic load and gastric cancer risk in Italy. *British Journal of Cancer*,100 (3), 558.
- Bindu, S., Mazumder, S., Dey, S., Pal, C., Goyal, M., Alam, A., and Bandyopadhyay, U.,2013. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induces proinflammatory damage in gastric mucosa through NF- κ B activation and neutrophil infiltration: Anti-inflammatory role of heme oxygenase-1 against nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Free Radical Biology and Medicine*,65, 456-467.
- Boss, A., Bishop, K. S., Marlow, G., Barnett, M. P., and Ferguson, L. R., 2016. Evidence to support the anti-cancer effect of olive leaf extract and future directions. *Nutrients*,8 (8), 513.
- Botterweck, A.A., van den Brandt, P.A., and Goldbohm, R. A.,2000. Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma. *Cancer*,88 (4),737-748.
- Bouaziz, M., Grayer, R. J., Simmonds, M. S., Damak, M., and Sayadi, S., 2005. Identification and antioxidant potential of flavonoids and low molecular weight

- phenols in olive cultivar Chemlali growing in Tunisia. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53 (2), 236-241.
- Bracci, T., Sebastiani, L., Busconi, M., Fogher, C., Belaj, A., and Trujillo, I., 2009. SSR markers reveal the uniqueness of olive cultivars from the Italian region of Liguria. *Scientia Horticulturae*, 122 (2), 209-215.
- Chattopadhyay, A. Goswami, U., Dutta, A., Raza, A., Kandimalla, R., Kalita, S., Ghosh, S. S., (2018). Transferrin–copper nanocluster–doxorubicin nanoparticles as targeted theranostic cancer Nanodrug. *ACS applied materials & interfaces*, 10 (4), 3282-3294.
- Chu, P., Han, G., Ahsan, A., Sun, Z., Liu, S., Zhang, Z., and Tang, Z., 2017. Phosphocreatine protects endothelial cells from methylglyoxal induced oxidative stress and apoptosis via the regulation of PI3K/Akt/eNOS and NF- κ B pathway. *Vascular pharmacology*, 91, 26-35.
- Corvalan, A., Koriyama, C., Akiba, S., Eizuru, Y., Backhouse, C., Palma, M., and Tokunaga, M., 2001. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: A study in one area of Chile. *International journal of cancer*, 94 (4), 527-530.
- Cotran, R., Kumar, V., Collins, T., 2007. Bleeding disorders. Factor VIII Deficiency. *Robbins basic pathology*. 8th ED. Philadelphia. Sanders Elsevier, 474.
- Da Silva Junior, I. F., Balogun, S. O., de Oliveira, R. G., Damazo, A. S., and de Oliveira Martins, D. T., 2016. Piper umbellatum L.: a medicinal plant with gastric-ulcer protective and ulcer healing effects in experimental rodent models. *Journal of ethnopharmacology*, 192, 123-131.
- De Biaggi, M., Donno, D., Mellano, M. G., Riondato, I., Rakotoniaina, E. N., and Beccaro, G. L., 2018. Cornus mas (L.) Fruit as a Potential Source of Natural Health-Promoting Compounds: Physico-Chemical Characterisation of Bioactive Components. *Plant Foods for Human Nutrition*, 73 (2), 89-94.
- De La Lastra, C.A., Barranco, M.D., Martin, M.J., Herrerias, J., and Motilva, V., 2002. Extra-virgin olive oil-enriched diets reduce indomethacin-induced gastric oxidative damage in rats. *Digestive diseases and sciences*, 47 (12), 2783-2790.
- Delgado-Pertíñez, M., Chesson, A., Provan, G. J., Garrido, A., and Gómez-Cabrera, A., 1998. Effect of different drying systems for the conservation of olive leaves on their nutritive value for ruminants. In *Annales de zootechnie* (Vol. 47, No. 2, pp. 141-150).
- Dezsi, G., Ozturk, E., Stanic, D., Powell, K. L., Blumenfeld, H., O'brien, T. J., and Jones, N. C., 2013. Ethosuximide reduces epileptogenesis and behavioral comorbidity in the GAERS model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 54 (4), 635-643.
- Diez, C. M., Trujillo, I., Martinez-Urdiroz, N., Barranco, D., Rallo, L., Marfil, P., and Gaut, B. S., 2015. Olive domestication and diversification in the Mediterranean Basin. *New Phytologist*, 206 (1), 436-447.
- Dossinger, V., Kayademir, T., Blin, N., and Gött, P., 2002. Down-regulation of TFF expression in gastrointestinal cell lines by cytokines and nuclear factors. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 12 (4), 197-206.
- Durlu-Özkaya, F., Ayhan, K., and Vural, N., 2001. Biogenic amines produced by Enterobacteriaceae isolated from meat products. *Meat Science*, 58 (2), 163-166.

- El-Ashmawy, N. E., Khedr, E. G., El-Bahrawy, H. A., and Selim, H. M., 2016. Nebivolol prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of immunotoxicology*, 13 (4), 580-589.
- El-Ashmawy, N. E., Khedr, E.G., El-Bahrawy, H.A., and Selim, H. M. 2016. Nebivolol prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of immunotoxicology*, 13 (4), 580-589.
- Fabisiak, N., Fabisiak, A., Watala, C., and Fichna, J., 2017. Fat-soluble Vitamin Deficiencies and Inflammatory Bowel Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 51 (10), 878-889.
- Fakheri, H., Firoozi, M. S., and Bari, Z., 2018. Eradication of Helicobacter Pylori in Iran: A Review. *Middle East journal of digestive diseases*, 10 (1), 5.
- Farzaei, M. H., Abdollahi, M., and Rahimi, R., 2015. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21 (21), 6499.
- Fousekis, F., Aggeli, P., Kotsaftis, P., and Pappas-Gogos, G., 2018. Double Pylorus: Report of a Case With Endoscopic Follow-Up and Review of the Literature. *Gastroenterology research*, 11 (2), 154.
- Forootan, M., Sharifzadeh, M., Abdi, S., Darvishi, M., and Eghbali, A. (2018). Diagnostic Efficacy of 24-hr Esophageal pH Monitoring in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 6 (7), 1235.
- Freudenthaler, S., Hegenbart, U., Schönland, S., Behrens, H. M., Krüger, S., and Röcken, C., 2016. Amyloid in biopsies of the gastrointestinal tract—a retrospective observational study on 542 patients. *Virchows Archiv*, 468 (5), 569-577.
- Gao, T., Zhou, H., Zhou, W., Hu, L., Chen, J., and Shi, Z., 2016. The fungicidal activity of thymol against *Fusarium graminearum* via inducing lipid peroxidation and disrupting ergosterol biosynthesis. *Molecules*, 21 (6), 770.
- Golpe, R., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., Cano-Jiménez, E., Castro-Añon, O., Mengual-Macennle, N., and Pérez-de-Llano, L., 2017. Prevalence of major comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease caused by biomass smoke or tobacco. *Respiration*, 94 (1), 38-44.
- Golpe, R., Suárez-Valor, M., Veres-Racamonde, A., Cano-Jiménez, E., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., and Pérez-de-Llano, L., 2017. Pacientes octogenarios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: características y utilidad de los índices pronósticos. *Medicina Clínica*.
- González, C. A., Pera, G., Agudo, A., Palli, D., Krogh, V., Vineis, P., and Nyrén, O., 2003. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 107 (4), 629-634
- Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C. L., Sanchez-Rovira, P., and Ramirez-Tortosa, M. C., 2010. Hydroxytyrosol: from laboratory investigations to future clinical trials. *Nutrition reviews*, 68 (4), 191-206.
- Guo, F., Yu, X., and Jiang, H., 2018. Current progress of laser-assisted cartilage reshaping for prominent ear. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi - Zhongguo xiufu chongjian waikexue zazhi - Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*, 32 (6), 769-772.

- Guruprasad, B., Chaudhary, P., Choedon, T., and Kumar, V. L., 2015. Artesunate ameliorates functional limitations in Freund's complete adjuvant-induced monoarthritis in rat by maintaining oxidative homeostasis and inhibiting COX-2 expression. *Inflammation*, 38 (3), 1028-1035.
- Guzmán, D. C., Herrera, M. O., Brizuela, N. O., Mejía, G. B., García, E. H., Olguín, H. J., and Del Angel, D. S., 2017. Assessment of mexican arnica (*Heterotheca inuloides* Cass) and rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extracts on dopamine and selected biomarkers of oxidative stress in stomach and brain of *Salmonella typhimurium* infected rats. *Pharmacognosy magazine*, 13 (50), 203.
- Günestutar, L.Y. 2017. Kanser Hücrelerinde Hücre İçi Kalsiyum Hareketlerinin Bilesenleri. *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi*, 37 (2), 98.
- Halici, Z., Polat, B., Cadirci, E., Topcu, A., Karakus, E., Kose, D., and 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.
- Heng, H. G., Lim, C. K., Steinbach, S., Broman, M. M., and Miller, M. A., 2018. Clinical and histopathologic findings in dogs with the ultrasonographic appearance of gastric muscularis unorganized hyperechoic striations. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60 (1), 11.
- Henson, D. E., Dittus, C., Younes, M., Nguyen, H., and Albores-Saavedra, J., 2004. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973–2000: increase in the signet ring cell type. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 128 (7), 765-770.
- Hu, J., Mao, Y., White, K. 2017. Diet and vitamin or mineral supplements and risk of renal cell carcinoma in Canada. *Cancer Causes & Control*, 14 (8), 705-714.
- Hunt, R. H., Camilleri, M., Crowe, S. E., El-Omar, E. M., Fox, J. G., Kuipers, E. J., and Sonnenberg, A., 2015. The stomach in health and disease. *Gut*, gutjnl-2014.
- Iannelli, A., Treacy, P., Sebastianelli, L., Schiavo, L., and Martini, F., 2018. Perioperative complications of sleeve gastrectomy: Review of the literature. *Journal of minimal access surgery*.
- Hyunseon, C., Menias, C. O., Gaballah, A. H., Shroff, S., Taggart, M. W., Garg, N., Kang, and Elsayes, K.M. (2015). Beyond the GIST: mesenchymal tumors of the stomach. *Radiographics*, 33(6), 1673-1690.
- Jagla, F., and Pechanova, O., 2015. Age-related cognitive impairment as a sign of geriatric neurocardiovascular interactions: may polyphenols play a protective role?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
- Johansson, M. E., Sjövall, H., and Hansson, G. C., 2013. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 10 (6), 352.
- Kafkaletou, M., and Tsantili, E., 2018. The paradox of oleuropein increase in harvested olives (*Olea europea* L.). *Journal of plant physiology*, 224, 132-136.
- Kang, E. S., Kang, S., and Park, S., 2017. Gastroprotective actions of *Taraxacum coreanum* Nakai water extracts in ethanol-induced rat models of acute and chronic gastritis. *Journal of ethnopharmacology*, 208, 84-93.
- Keighley, M.R., Youngs, D., Poxon, V., Morris, D., Muscroft, T. J., Burdon, D. W., and Darkin, D. W., 1984. Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for

- gastric carcinoma developing after operations for duodenal ulcer. *Gut*, 25 (3), 238-245.
- Kishikawa, A., Ashour, A., Zhu, Q., Yasuda, M., Ishikawa, H., and Shimizu, K., 2015. Multiple Biological Effects of Olive Oil By-products such as Leaves, Stems, Flowers, Olive Milled Waste, Fruit Pulp, and Seeds of the Olive Plant on Skin. *Phytotherapy Research*, 29 (6), 877-886.
- Komar, O. M., Kizlova, N. M., Trylevych, O. D., and Kravchenko, V. V., 2018. Risk factors for adverse course of gastric and duodenal peptic ulcer. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71 (1 pt 2), 160-164.
- Kyle, J. L., Carychao, D. K., Cooley, M. B., Carter, M. Q., Brandl, M. T., Louie, J. W., and Mandrell, R.E. (2017). Distinct acid resistance and survival fitness displayed by curli variants of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157: H7. *Applied and environmental microbiology*, 77 (11), 3685-3695.
- Lannelli, A. Schiavo, L., Busetto, L., Cesaretti, M., Zelber-Sagi, S., and Deutsch, L (2018). Nutritional issues in patients with obesity and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*, 24(30), 3330.
- Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., and Liao, J. K., 1998. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 97 (12), 1129-1135.
- Lauren, P. 1965. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*, 64 (1), 31-49.
- LeMura, L. M., Von Duvillard, S. P., Andreacci, J., Klebez, J. M., Chelland, S. A., and Russo, J., 2000. Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. *European journal of applied physiology*, 82 (5-6), 451-458.
- Lee, J. M., Lim, J. Y., Kim, Y., Kim, Y. J., Choi, H. S., Kim, E. S., and Um, S. H., 2016. Benexate hydrochloride betadex modulates nitric oxide synthesis and cytokine expression in gastric ulcers. *Experimental and therapeutic medicine*, 12 (2), 573-580.
- Leung, W.K., Lin, S. R., Ching, J. Y. L., To, K.F., Ng, E.K.W., Chan, F. K. L., and Sung, J. J. Y., 2004. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut*, 53 (9), 1244-1249.
- Li X, Sheng C, Chen X, Chen Y, Zhu D, and Zhang G., Macrophages activate iNOS signaling in adventitial fibroblasts and contribute to adventitia fibrosis. *Nitric Oxide* 2016; 61: 20-8.
- Liu, Y. H., Zhang, Z.B., Zheng, Y. F., Chen, H. M., Yu, X. T., Chen, X. Y., and Zeng, H. F., 2015. Gastroprotective effect of andrographolide sodium bisulfite against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *International immunopharmacology*, 26 (2), 384-391.
- Maehara, Y., Hasuda, S., Koga, T., Tokunaga, E., Kakeji, Y., and Sugimachi, K. 2000. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *British journal of surgery*, 87 (3), 353-357.
- Matsuoka, T., and Yashiro, M., 2014. Rho/ROCK signaling in motility and metastasis of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20 (38), 13756.

- McCracken, K. W., Aihara, E., Martin, B., Crawford, C. M., Broda, T., Treguier, J., and Wells, J. M., 2017. Wnt/ β -catenin promotes gastric fundus specification in mice and humans. *Nature*, 541 (7636), 182.
- Michiels, J., Missotten, J., Van Hoorick, A., Owyn, A., Fremaut, D., De Smet, S., and Dierick, N., 2010. Effects of dose and formulation of carvacrol and thymol on bacteria and some functional traits of the gut in piglets after weaning. *Archives of animal nutrition*, 64 (2), 136-154.
- Miller, Melo, M., Bernecker, T., McCullough, J., Hong, J., Trumbauer, J. S and M. E. (2015). A pilot study investigating the utilization of crest pads for treatment of toe callus and ulceration. *Journal of Vascular Nursing*, 33 (4), 157-163.
- Miranda, V. (2018). Wind power, distributed generation: new challenges, new solutions. *Turkish Journal of Electrical Engineering and Computer Sciences*, 14 (3), 455-473.
- Murch, S. H., Lamkin, V. A., Savage, M. O., Walker-Smith, J. A., and MacDonald, T. T., 1991. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut*, 32 (8), 913-917.
- Nicora, C. D., Burnum-Johnson, K. E., Nakayasu, E. S., Casey, C. P., Roy, T. C., Kyle, J. E., and Baker, E. S., 2018. The MPLEx Protocol for Multi-omic Analyses of Soil Samples. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (135).
- Ohashi, Y., Aihara, E., Amagase, K., and Takeuchi, K., 2008. S1627 Induction of Antral Ulcers By Alendronate, a Nitrogen-Containing Bisphosphonate, in Rat Stomachs. *Gastroenterology*, 134 (4), A-237.
- Oluwole, F. S. 2015. *Helicobacter pylori*: a pathogenic threat to the gastric mucosal barrier. *African journal of medicine and medical sciences*, 44 (4), 289-296.
- Oshima, T., and Miwa, H., 2018. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. *Journal of neurogastroenterology and motility*.
- Otani, K., Watanabe, T., Shimada, S., Takeda, S., Itani, S., Higashimori, A., and Yamagami, H., 2016. Colchicine prevents NSAID-induced small intestinal injury by inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome. *Scientific reports*, 6, 32587.
- Othman, A. I., -Missiry, M. A., and Amer, M. A. (2001). l-Arginine ameliorates oxidative stress in alloxan-induced experimental diabetes mellitus. *Journal of Applied Toxicology: An International Journal*, 24 (2), 93-97.
- Pangtey, B., Kaul, J. M., and MiShrA, S., 2017. Histogenesis of Muscularis Mucosa and Muscularis Externa of Stomach: A Human Foetal Study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11 (8), AC01.
- Panner, A., Cribbs, L. L., Zainelli, G. M., Origitano, T. C., Singh, S., and Wurster, R. D., 2005. Variation of T-type calcium channel protein expression affects cell division of cultured tumor cells. *Cell calcium*, 37 (2), 105-119.
- Park, Yang, H. J., Kim, M. J., Kwon, D. Y., Kang, E. S., and Kang, S., 2017. Gastroprotective actions of *Taraxacum coreanum* Nakai water extracts in ethanol-induced rat models of acute and chronic gastritis. *Journal of ethnopharmacology*, 208, 84-93
- Perini, R., Fiorucci, S., and Wallace, J. L., 2004. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal injury and repair: a window of

- opportunity for cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18 (4), 229-236.
- Power, M. L., and Schulkin, J., 2008. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite*, 50 (2-3), 194-206.
- Qiu, J. L., Chen, K., Wang, X. B., Wang, J. Y., Zhang, L. J., & Shui, L. M. (2004). A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 25(6), 487-491.
- Qiu, J. L., Chen, K., Wang, X. B., Wang, J. Y., Zhang, L. J., and Shui, L. M., 2004. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 25 (6), 487-491.
- Ranzato, E., Martinotti, S., Magnelli, V., Murer, B., Biffo, S., Mutti, L., and Burlando, B. 2012. Epigallocatechin-3-gallate induces mesothelioma cell death via H₂O₂-dependent T-type Ca²⁺ channel opening. *Journal of cellular and molecular medicine*, 16 (11), 2667-2678.
- Ranzato, E., Martinotti, S., Magnelli, V., Murer, B., Biffo, S., Mutti, L., and Burlando, B., 2012. Epigallocatechin-3-gallate induces mesothelioma cell death via H₂O₂-dependent T-type Ca²⁺ channel opening. *Journal of cellular and molecular medicine*, 16 (11), 2667-2678.
- Rhee, S. H., Lee, S. W., Hunt, J. D., Boudreau, M. D., Sohn, K. H and Hwang, D. H. (2011). Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways. *Cancer Research*, 61(4), 1386-1391.
- Ross, J. S., Wang, K., Gay, L., Otto, G. A., White, E., Iwanik, K., and Erlich, R. L., 2015. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA oncology*, 1 (1), 40-49.
- Saeki, H., Kakinuma, T., Nakamura, K., Wakugawa, M., Mitsui, H., Tada, Y., and Tamaki, K. (2001). Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107 (3), 535-541.
- Sahin, H. H., Cumbul, A., Uslu, U., Yilmaz, Z., Ercan, F., and Alican, I., 2018. The effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ on HCl/Ethanol-induced gastric injury in rats. *Tissue and Cell*, 51, 68-76.
- Scheffler, A., Rauwald, H. W., Kampa, B., Mann, U., Mohr, F. W., and Dhein, S., 2008. *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca²⁺ channel antagonistic effects. *Journal of ethnopharmacology*, 120 (2), 233-240.
- Schellekens, H., Dinan, T. G., and Cryan, J. F., 2014. The Ghrelin Receptor: A Novel Therapeutic Target for Obesity. In *Central Functions of the Ghrelin Receptor* (pp. 89-122). Springer, New York, NY.
- Shanmugam, M. K., Lee, J. H., Chai, E. Z. P., Kanchi, M. M., Kar, S., Arfuso, F., and Mustafa, M. R., 2016, October. Cancer prevention and therapy through the modulation of transcription factors by bioactive natural compounds. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 40, pp. 35-47). Academic Press.
- Shi, L., Reid, LH, Jones, WD, Shippy, R., Warrington, JA, Baker, SC, and Luo, Y., 2006. MicroArray Kalite Kontrol (MAQC) projesi, gen ekspresyon

- ölçümlerinin inter-ve intraplatform tekrarlanabilirliğini gösterir. *Doğa biyoteknolojisi*, 24 (9), 1151.
- Shibata, D., Reale, M. A., Lavin, P., Silverman, M., Fearon, E. R., Steele Jr, G., and Summerhayes, I. C., 1996. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 335 (23), 1727-732.
- Shiotani, A., and Graham, D. Y., 2002. Pathogenesis and therapy of gastric and duodenal ulcer disease. *Medical Clinics*, 86 (6), 1447-1466.
- Sinnett, C. G., Letley, D. P., Narayanan, G. L., Patel, S. R., Hussein, N. R., Zaitoun, A. M., and Atherton, J. C., 2016. *Helicobacter pylori vacA* transcription is genetically-determined and stratifies the level of human gastric inflammation and atrophy. *Journal of clinical pathology*, 69 (11), 968-973.
- Slamenova, D., Kozics, K., Hunakova, L., Melusova, M., Navarova, J., and Horvathova, E., 2013. Comparison of biological processes induced in HepG2 cells by tert-butyl hydroperoxide (t-BHP) and hydroperoxide (H₂O₂): The influence of carvacrol. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 757 (1), 15-22.
- Sleisenger, M. H., Feldman, M., Friedman, L. S., and Brandt, L. J. 2010. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management/Gastrointestinal and liver disease (No. 616.3)*. Saunders/Elsevier.
- Suen, J., Thomas, J., Kranz, A., Vun, S., and Miller, M., 2016, September. Effect of flavonoids on oxidative stress and inflammation in adults at risk of cardiovascular disease: a systematic review. In *Healthcare (Vol. 4, No. 3, p. 69)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Suganuma, M., Saha, A., and Fujiki, H., 2011. New cancer treatment strategy using combination of green tea catechins and anticancer drugs. *Cancer science*, 102 (2), 317-323.
- Takada, K., 2000. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Molecular Pathology*, 53 (5), 255.
- Takeuchi, A. Koike, R., Suma, H., Kondo, K., Oku, T., Satoh, H., and Fukuda, S., (2015). Pharmacological response of internal mammary artery and gastroepiploic artery. *The Annals of thoracic surgery*, 50 (3), 384-386.
- Tarique, M., Siddiqui, H.H., Khushtar, M., and Rahman, M.A., 2016. Protective effect of hydro-alcoholic extract of *Ruta graveolens* Linn. leaves on indomethacin and pylorus ligation-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 7 (1), 38-43.
- Thakre-Nighot, M., and Bliklager, A.T., 2016. Indomethacin induces increase in gastric epithelial tight junction permeability via redistribution of occludin and activation of p38 MAPK in MKN-28 Cells. *Tissue barriers*, 4 (3), e1187325.
- Tomalka, A., Stutzig, N., Leichsenring, K., and Siebert, T., Böhl, M. (2017). Changes in three-dimensional muscle structure of rabbit gastrocnemius, flexor digitorum longus, and tibialis anterior during growth. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 74, 507-519.
- Tong, Y. S., Wang, X. W., Zhou, X. L., Liu, Z. H., Yang, T. X., Shi, W. H., and Cao, X. F., 2015. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Molecular cancer*, 14 (1), 3.

- Toth, T., 1986. The effect of chemiosympathectomy on the incidence of stress-induced gastric erosions. *British journal of experimental pathology*, 67 (3), 349.
- Tuck, K. L., and Hayball, P. J., 2002. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *The Journal of nutritional biochemistry*, 13 (11), 636-644.
- Tuorkey, M., and Karolin, K., 2009. Anti-ulcer activity of curcumin on experimental gastric ulcer in rats and its effect on oxidative stress/antioxidant, IL-6 and enzyme activities. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22 (6), 488-495.
- Van Etten, E. S., Gurol, M. E., van der Grond, J., Haan, J., Viswanathan, A., Schwab, K. M., and Terwindt, G. M., 2016. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 87 (14), 1482-1487.
- Vaquero, M. R., Yáñez-Gascón, M. J., Villalba, R. G., Larrosa, M., Fromentin, E., Ibarra, A., and García-Conesa, M. T., 2012. Inhibition of gastric lipase as a mechanism for body weight and plasma lipids reduction in Zucker rats fed a rosemary extract rich in carnosic acid. *PloS one*, 7 (6), e39773.
- Verma, S., and Kumar, V. L., 2016. Attenuation of gastric mucosal damage by artesunate in rat: Modulation of oxidative stress and NFκB mediated signaling. *Chemico-biological interactions*, 257, 46-53.
- Wallace, J. L., Keenan, C. M., and Granger, D. N., 1990. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 259 (3), G462-G467.
- Wallace, J. L., Muscara, M. N., de Nucci, G., Zamuner, S., Cirino, G., del Soldato, P., and Ongini, E., 2004. Gastric Tolerability and Prolonged Prostaglandin Inhibition in the Brain with a Nitric Oxide-Releasing Flurbiprofen Derivative, NCX-2216 [3-[4-(2-Fluoro- α -methyl-[1, 1'-biphenyl]-4-acetyloxy)-3-methoxyphenyl]-2-propenoic acid 4-nitrooxy butyl ester]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 309 (2), 626-633.
- Wen, X. L., Wang, L., Song, X. Q., Zhang, Z., Zhu, X. F., and Wu, S. P., 2018. Clinical Value of Multi-slice Spiral Enhanced CT in Diagnosing Mild Digestive Tract Hemorrhage. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 40 (2), 139-145.
- Wei, K. L., Lee, I. L., Lin, P. Y., Tung, S. Y., Shen, C. H., and Wu, C. S. (1996). Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy*, 38 (10), 1024-1028.
- Wu, K.C., Jackson, L. M., Galvin, A. M., Gray, T., Hawkey, C. J., and Mahida, Y. R., 1999. Phenotypic and functional characterisation of myofibroblasts, macrophages, and lymphocytes migrating out of the human gastric lamina propria following the loss of epithelial cells. *Gut*, 44 (3), 323-330.
- Xiao, C., Feng, R., Engevik, A. C., Martin, J. R., Tritschler, J. A., Schumacher, M., and Zavros, Y., 2013. Sonic Hedgehog contributes to gastric mucosal restitution after injury. *Laboratory Investigation*, 93 (1), 96.
- Xie, H. C., Liu, F., Yang, Q., and Xiong, C. C., 2013. Effects of Jiaweisinaan dispersion on content and gene expression of gastric tissue GASR and jejunal tissue VIPR2 of physical and mental stress model rat. *Sichuan da xue xue bao*.

- Yi xue ban- Journal of Sichuan University. Medical science edition, 44 (6), 871-876.
- Yang, H. J., Kim, M. J., Kwon, D. Y., Kang, E. S., Kang, S., and Park, S., 2017. Gastroprotective actions of *Taraxacum coreanum* Nakai water extracts in ethanol-induced rat models of acute and chronic gastritis. *Journal of ethnopharmacology*, 208, 84-93.
- Yang, J., Zhou, W., Gu, Y., Dai, J., Li, X., Tai, P., and Zhang, Y., 2018. Protective effect of Pu-erh tea extracts against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Biomedical reports*, 8 (4), 335-342.
- Yang, P., Zhou, Y., Chen, B., Wan, H. W., Jia, G. Q., Bai, H. L., and Wu, X. T., 2009. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer*, 45 (16), 2867-2873.
- Yin, J. J., Xie, G., Zhang, N., and Li, Y., 2016. Inhibiting autophagy promotes endoplasmic reticulum stress and the ROS-induced nod-like receptor 3-dependent proinflammatory response in HepG2 cells. *Molecular Medicine Reports*, 14 (4), 3999-4007.
- Yodoi, J., Tian, H., Masutani, H., and Nakamura, H., 2016. Thiol redox barrier; local and systemic surveillance against stress and inflammatory diseases. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 595, 88-93.
- Yoshiko, A., Yamauchi, K., Kato, T., Ishida, K., Koike, T., Oshida, Y., and Akima, H. (2018). Effects of post-fracture non-weight-bearing immobilization on muscle atrophy, intramuscular and intermuscular adipose tissues in the thigh and calf. *Skeletal Radiology*, 1-9.
- Yoshizawa, N., Yamada, R., Sakuno, T., Inoue, H., Miura, H., Takeuchi, T., and Horiki, N., 2018. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and biopsy with 22-gauge and 25-gauge needles for the “precision medicine” of pancreatic cancer: A retrospective study. *Medicine*, 97 (24), e11096.
- Yu, A.Y., Malo, S., Wilton, S., Parkash, R., Svenson, L. W., and Hill, M. D., 2016. Anticoagulation and population risk of stroke and death in incident atrial fibrillation: a population-based cohort study. *CMAJ open*, 4 (1), E1.
- Zhang, G., Li, X., Sheng, C., Chen, X., Chen, Y., Zhu, D., and Gao, P., 2016. Macrophages activate iNOS signaling in adventitial fibroblasts and contribute to adventitia fibrosis. *Nitric Oxide*, 61, 20-28.
- Zhou, S., Koh, H. L., Gao, Y., Gong, Z. Y., and Lee, E. J. D., 2004. Herbal bioactivation: the good, the bad and the ugly. *Life Sciences*, 74 (8), 935-968.
- Zhongguo and Xiaotong, F. (1985) (Rural China). Beijing: Shenghuo, dushu xinzhi sanlian shudian.
- Zoidou, E., Melliou, E., Gikas, E., Tsarbopoulos, A., Magiatis, P., and Skaltsounis, A. L., 2009. Identification of Throuba Thassos, a traditional Greek table olive variety, as a nutritional rich source of oleuropein. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58 (1), 46-50.
- Zolali, E., Asgharian, P., Hamishehkar, H., Kouhsoltani, M., Khodaii, H., and Hamishehkar, H., 2015. Effects of gamma oryzanol on factors of oxidative stress and sepsis-induced lung injury in experimental animal model. *Iranian journal of basic medical sciences*, 18 (12), 1257.

ÖZGEÇMİŞ

1993 yılında Erzurum'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Erzurum'da tamamladı. 2011 yılında girdiği Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden 2015'de başarıyla mezun oldu. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde yüksek lisans öğrenimine başladı. 2018 yılında Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Genel Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı.

