

*Hypericum perforatum* ve *Tarantula cubensis* Özülerinin  
Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Mide Mukozası Hasarına  
Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi

Muhammet Kasım ÇAYCI

Doktora Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Kasım – 2006

*Hypericum perforatum* ve *Tarantula cubensis* ÖZÜTLERİNİN SIÇANLARDA  
OLUŞTURULAN DENEYSEL MİDE MUKOZASI HASARINA ETKİLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Muhammet Kasım ÇAYCI

Dumlupınar Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca  
Biyoloji Anabilim Dalında  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

Kasım – 2006

**KABUL ve ONAY SAYFASI**

Muhammet Kasım ÇAYCI'nın DOKTORA tezi olarak hazırladığı "*Hypericum perforatum* ve *Tarantula cubensis* ÖZÜTLERİNİN SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL MİDE MUKOZASI HASARINA ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

17 / 11 / 2006

- Üye : Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT  
Üye : Prof. Dr. Selahattin SALMAN  
Üye : Prof. Dr. Kemal SOLAK  
Üye : Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU (Danışman)  
Üye : Doç.Dr. Ali CİMBİZ

Fen Bilimleri Enstitüsün Yönetim Kurulu'nun ...../...../..... gün ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

***Hypericum perforatum* ve *Tarantula cubensis* ÖZÜTLERİNİN SIÇANLARDA  
OLUŞTURULAN DENEYSEL MİDE MUKOZASI HASARINA ETKİLERİNİN  
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Muhammet Kasım ÇAYCI

Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2006

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

**ÖZET**

Stres, insan vücudunda homeostaziyi bozarak birçok hastalığa sebep olmaktadır. Stresin neden olduğu hastalıklardan birisi de gastrik ülserdir. Bazı gastrik ülserasyon patojenik faktörleri; asit salınımının ve pepsin aktivitesinin artması, mukus ve bikarbonat salınımının azalması, gastrik duvarın kasılabilirliğinin artması ve gastrik mukozal kan akışının azalması olarak verilebilir. Stres yapıcıların oksidatif stresi ve oksijen türlerinin üretimini artırması da gastrik mukozada hasar meydana getirir. Bu mekanizmanın stresle gastrik ülser oluşumuna katıldığı gösterilmiştir. *Hypericum perforatum* özütleri serbest radikal temizleyici etki gösteren rutin, quersetin ve quersitrin gibi flavonoidler içerir. Bu flavonoidler bitkinin antiinflamatuar etki göstermesine de yardımcı olur. *Tarantula cubensis* özütü, sahip olduğu demarkasyon, rejenerasyon, rezorpsiyon ve antiflojistik özellikleriyle iyileştirme gerektiren tüm dokularda hızlı düzelleme ve iyileşme sağlar. Bu özelliklerinden dolayı bu çalışmada *H. perforatum* ve *T. cubensis*'in gastrik mukozal hasarı iyileştirici etkilerini araştırmayı amaçlanmıştır. Çalışmada 200-250 g ağırlığında 70 adet Wistar türü sıçan kullanılmıştır. Çalışmada ikisi kontrol olmak üzere 7 grup hazırlanmıştır. Hayvanlar soğuk-hareketsizlik stresine tabi tutulduktan sonra üç gruba 3 günlük tedavi süresince oral olarak 25, 50 ve 100 mg/kg/gün *H. perforatum* özütü verilmiştir. Bir gruba gün aşırı s.c. olarak 0,2 ml/kg/gün *T. cubensis* özütü uygulanırken diğer bir gruba pozitif kontrol olarak her gün 0,7 ml/kg/gün ranitidin s.c. verilmiştir. Tedavi süresi bittikten sonra midedeki lezyonlar makroskobik ve mikroskobik olarak değerlendirilmiştir. Deneylerin sonucunda 50 mg/kg/gün *H. perforatum* ve 0,2 ml/kg/gün *T. cubensis* verilen gruplarda histopatolojik olarak iyileşme saptanırken diğer gruplarda makroskobik ve mikroskobik semptomlar anlamlı bir şekilde gerilemiştir. Sonuç olarak *H. perforatum* ve *T. cubensis* özütlerinin gastrik mukozal hasarda iyileştirici bir rol oynadığı söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Hypericum perforatum*, soğuk-hareketsizlik stres ülseri, *Tarantula cubensis*.

**HISTOPATHOLOGICAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF *Hypericum perforatum* AND *Tarantula cubensis* EXTRACTS ON GASTRIC MUCOSAL DAMAGE  
IN RATS**

Muhammet Kasım ÇAYCI

Department of Biology, PhD Thesis, 2006

Thesis Supervisor: Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU

**SUMMARY**

Stress brings about many diseases by destroying the homeostasis. One another disease that is caused by the stress is gastric ulcer. Some of the pathogenic factors of gastric ulcer can be given as follows; increase in the acid release and pepsin activity, decrease in the mucus and bicarbonate release, increase in the gastric wall spasms and decrease in the gastric mucosal blood flow. Oxidative stress of the stress makers increase in the production of oxygen species also cause damage in the gastric mucosa. Interference of this mechanism to gastric ulcer formation is shown. *Hypericum perforatum* extracts include flavonoids such as rutin, quercetin and quercitrin that show free radical scavenger effects. Quercetin and other flavonoids that are among the ingredients help the plant show its anti-inflammatory effects, too. While *Tarantula cubensis* extract provides rapid amelioration and an amazing revival in all the tissues that needed healing with its demarcation, regeneration, resorption and antiphlogistic features. Therefore, we aimed to research healing effects of *H. perforatum* and *T. cubensis* to the gastric mucosal damage. In this study 70 Wistar breed rats, which are 200 – 250 g, have been used. Seven groups have been prepared two of which are for control. After the animals are subjected to hypothermic restraint stress, 25, 50, 100 mg/kg/day *H. perforatum* extract has been orally given to three groups during the three-day treatment. While 0,2 ml/kg/day *T. cubensis* extracts have applied as s.c. to one group on alternate days, 0,7 ml/kg/day ranitidine has been given everyday as s.c. to another group as a positive control. After the end of treatment time, lesions in the gastric tissue have been evaluated macroscopically and microscopically. As a result of experiments while histopathologic healing has been observed in the groups that were given 50 mg/kg/day *H. perforatum* and 0,2 ml/kg/day *Tarantula cubensis*, at other groups macroscopic and microscopic symptoms have been decreased significantly. As a result, it can be said that *H. perforatum* and *T. cubensis* extracts play a healing role in gastric mucosal damage.

**Key Words:** *Hypericum perforatum*, hypothermic-restraint stress ulcer, *Tarantula cubensis*.

## TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasını yapmama vesile olan ve çalışmamın her basamağında yardımını ve bilgisini esirgemeyen Danışman Hocam Prof. Dr. Hayri DAYIOĞLU'na, çalışmalar boyunca her konuda yol gösteren Doç. Dr. Ali CİMBİZ, Doç. Dr. Nilüfer ERKASAP ve Yrd. Doç. Dr. Vahdettin BAYAZIT'a, biyodeneý ünitesinin kurulmasında emekleri geçen Eğitim Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Ahmet YAMUK'a, Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. M. Sabri ÖZYURT'a, bitkilerin toplanması ve teşhisinde hiçbir yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ekrem AKÇİÇEK'e, patolojik değerlendirmelerin yapılmasında yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Kısmet ÇİVİ'ye, çalışmalarımın yürütülmesinde yardımcı olan Doktora öğrencisi Yusuf ÖZAY'a, Bilim uzmanı Haluk YILMAZ'a, yüksek lisans öğrencileri Yakup BİLGİN ve Halil KUNT'a, laboratuvar görevlileri Ahmet DALYANOĞLU ve Ahmet AKTAŞ'a, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eşime, anne ve babama teşekkür ederim. Benim bu yola girmeme vesile olan Prof. Dr. Ruhi UYAR, Prof. Dr. Kubilay UZUNER ve Doç. Dr. Yasemin AYDIN'a şükranlarımı sunarım.

Muhammet Kasım ÇAYCI

Kasım 2006

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	1
1.1. Önceki Çalışmalar .....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Stres.....	8
2.1.1. Stresin Biyolojisi.....	9
2.1.1.1. Stres Hormonları.....	9
2.1.2. Akut ve Kronik Stres.....	11
2.2. Mide (Gaster).....	12
2.2.1. Midenin Ekzokrin Fonksiyonu.....	15
2.3. Peptik Ülser.....	19
2.3.1. Stres Ülseri.....	21
2.3.2. Stres Ülserinin Patogenezinden Sorumlu Faktörler.....	26
2.3.2.1. Mukozal Harabiyete Neden Olan Faktörler.....	26
2.3.2.2. Savunma Mekanizması Yetersizlikleri.....	30
2.3.3. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar.....	33
2.4. Sarı Kantaron ( <i>Hypericum Perforatum</i> ).....	35
2.4.1. <i>H. perforatum</i> 'un Aktif Bileşikleri.....	38
2.4.1.1. Floroglusinoller.....	38
2.4.1.2. Naftodiantronlar.....	40

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<b><u>Sayfa</u></b>
2.4.1.3. Flavonol glikozitler.....	40
2.4.1.4. Ksantonlar.....	44
2.4.1.5. Diğer bileşikler.....	44
2.4.2. <i>H. perforatum</i> Özütü.....	45
2.5. <i>Tarantula cubensis</i> .....	48
2.5.1. <i>Tarantula cubensis</i> özütü (Therane kron).....	50
2.6. Ranitidin.....	52
3. MATERYAL VE METOT.....	55
3.1. Deney Hayvanları.....	55
3.2. Kullanılan Madde ve Aletler.....	55
3.2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	55
3.2.2. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	56
3.3. Bitki Özütü Hazırlama.....	57
3.4. Hayvanı Deneye Hazırlama.....	57
3.4.1. Anestezi.....	58
3.5. Cerrahi İşlem ve Deney Protokolü.....	58
3.6. Mide Dokusundan Histolojik Preperatların Hazırlanışı.....	60
3.7. İstatistiksel Analiz.....	62
4. BULGULAR.....	63
4.1. Morfolojik Bulgular.....	63
4.2. Histolojik Bulgular.....	67
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	75
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	81
ÖZGEÇMİŞ.....	109



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. <i>H. perforatum</i> L. bitkisinin genel görüntüleri.....	35
2.2. <i>H. perforatum</i> L. bitkisinin yaprak görüntüleri.....	36
2.3. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği floroglusinollerden hiperforin'in kimyasal yapısı.....	38
2.4. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği naftodiantronlardan bazılarının kimyasal yapıları.....	40
2.5. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği flavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları.....	41
2.6. <i>H. perforatum</i> 'un içerdiği biflavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları.....	42
2.7. Dişi bir <i>Phormictopus cubensis</i> 'in görünüşü.....	48
2.8. <i>Tarantula cubensis</i> 'in görüntüsü.....	49
4.1. Kontrol grubu hayvanların midelerinin makroskopik görüntüleri.....	64
4.2. <i>H. perforatum</i> özütlerinin ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine ortalama etkilerinin morfolojik lezyon skorları.....	65
4.3. <i>T. cubensis</i> özütü ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine ortalama etkilerinin morfolojik lezyon skorları.....	67
4.4. Kontrol gruplarında görülen mukozada 2/3 oranında ülser, kanama, ödem, konjesyon.....	68
4.5. 25 ve 50 mg/kg/gün <i>H. perforatum</i> verilen gruplarda tedavi sonrası mikroskopik görünüm.....	69
4.6. <i>H. perforatum</i> özütlerinin ve Ranitab'ın mukozal hasar üzerine ortalama etkilerinin mikroskopik lezyon skorları.....	71
4.7. <i>T. cubensis</i> grubunda minimal ödem, konjesyon.....	72
4.8. <i>T. cubensis</i> özütü ve Ranitab'ın soğuk-hareketsizlik stresiyle oluşturulan gastrik ülser üzerine ortalama etkilerinin morfolojik lezyon skorları.....	74

**TABLolar DİZİNİ**

<b><u>Tablo</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
3.1.	Makroskopik olarak lezyonların skorlanması.....	59
3.2.	Mukozal hasar skorlama sistemi.....	59
3.3.	Mukozal hasar olgularının skorlanması.....	60
4.1.	<i>H. perforatum</i> özütlerinin ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine etkilerinin morfolojik lezyon skorları.....	63
4.2.	<i>T. cubensis</i> özütünün ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine etkilerinin morfolojik lezyon skorları.....	66
4.3.	<i>H. perforatum</i> özütlerinin ve Ranitab'ın mukozal hasar üzerine etkilerinin mukozal lezyon skorları.....	68
4.4.	<i>H. perforatum</i> özütlerinin ve Ranitab'ın mukozal hasar olguları üzerine ortalama etkileri.....	70
4.5.	<i>T. cubensis</i> özütünün ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine etkilerinin mukozal lezyon skorları.....	72
4.6.	<i>Tarantula cubensis</i> 'in alkoldeki özütü ve Ranitab'ın mukozal hasar olguları üzerine ortalama etkileri.....	73

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Kısaltma</u>	<u>Açıklama</u>
SOD	Süperoksit dismutaz
CAT	Katalaz
MDA	Malondialdehit
NSAİİ	Steroid olmayan iltihap önleyici ilaç
s.c.	Deri altı enjeksiyon
i.m.	İntramuscular
i.p.	Karın zarı içi enjeksiyon
i.v.	İntravenous
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
CRF	Kortikotropin salıverici faktör
DHEA	Dihidroksiepiandrosteron
inc.	Incisura (çentik)
lig.	Ligamentum (bağ)
m.-mm.	Musculus (kas) – Muscli (kaslar)
gl.-ggl	Glandula (bezcik) – Glandulae (bezcikler)
a.- aa.	Arteria (atardamar) – Arteriae (atardamarlar)
n.	Nervus (sinir)
İP <sub>3</sub>	İnositol trifosfat
cAMP	Siklikadenozinmonofosfat
5-HT	5-hidroksitriptofan, serotonin
GPO	Glutasyon peroksidaz
LTB <sub>4</sub>	Lökotrien B <sub>4</sub>
LTC <sub>4</sub>	Lökotrien C <sub>4</sub>
LTD <sub>4</sub>	Lökotrien D <sub>4</sub>
LTE <sub>4</sub>	Lökotrien E <sub>4</sub>
PGE	Prostaglandin E
GABA	Gama amino bütirik asit
MAO	Monoaminoksidaz
COMT	Katekol-O-metiltransferaz
DBH	Dopamin β-hidrokilaz
XO	Ksantin oksidaz

## 1.GİRİŞ ve ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Çağın hastalığı olarak adlandırılan stres, insan vücudunda homeostaziyi bozarak birçok hastalığa sebep olmaktadır [1]. Pek çok hastalığa zemin hazırlayan önemli bir faktör olan stresin neden olduğu hastalıklardan birisi de gastrik ülserdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda stres ülserlerinin hem beyin hem de gastrointestinal sistemde bulunan nöropeptidlerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen stres ülser patogenezinin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Gastrik asit salgısını ve motiliteyi (hareket) azaltıcı, mukus salgısını ve gastrik kan akınımı arttırıcı etkiye sahip olan çeşitli nöropeptidler bulunmaktadır. Bu etkilere sahip nöropeptidlerin stres ülseri oluşumunun ve gelişiminin önlenmesinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir [2]. Yine uzun süreli ve ağır streslere maruz kalan insanlarda, beynin hipokampus bölgesinin küçüldüğü, midede gastrik ülserlerin oluştuğu da bilinmektedir [3, 4]. Stresli durumlarda, bu durumla başa çıkabilmek için, stres hormonları olarak bilinen böbreküstü bezinin adrenal korteks ve adrenal medulla hormonlarının salınımı artmaktadır [5, 6]. Uzun süreli stres sonucunda, bu hormonların kandaki seviyelerinin sürekli yükseklerde seyretmesi, vücuttaki birçok mekanizmaya zarar vermektedir. Özellikle artan stres sonucu kan basıncının artması, damarların elastikiyetinin azalmasına neden olmakta, bu da kalp hastalıkları oranını ve ani ölüm riskini arttırmaktadır [1, 7]. Stres sırasında dokuların ve kanın histamin içeriği artar. Histaminin en büyük kaynaklarından birisi mast hücreleridir. Çeşitli stres şartları dokuda mast hücre yapımını ve degranulasyonunu uyarmaktadır. Önceden yapılmış çalışmalar hareketsizliğin ve soğuk stresinin sıçanların testis interstitiumunda mast hücresi toplanmasına ve degranulasyonuna neden olduğunu göstermektedir. Normalde testis interstitiumunda mast hücresi bulunmaz. Histokimyasal teknikle yapılan çalışmalar stresin testislerin interstitiumunda ve tunica albuginea bölgesinde heparin sentezini azalttığını ve histamin sentezini arttırdığını göstermiştir [8]. Histamin, gastrik ülser gelişiminde önemli bir role sahiptir ve bu mekanizmada mast hücrelerinden kaynaklanan histamin etkilidir. Stres sırasında gastrik doku histamin seviyesi sınırlı olduğu rapor edilmişse de histamin stresle uyarılmış ülserde ana düzenleyicidir [9]. Stresten en çok etkilenen organlardan birisi olan midede, çok çeşitli biyolojik ve psikososyal durumlar, ülser oluşumunu arttırlar. Stres esnasında gastrik asit sekresyonu (salınımı) artar, gastrik motilite ve vaskülarizasyon (damarlaşma) bozular [10]. Uzun süreli anksiyete (sıkıntı) ve stresin, gastrik mukozal lezyonlar oluşturduğunu ve emosyonel stresin kronik ülserle birliktelik gösterdiğini belirten pek çok araştırma vardır. Stres ülserinin etiyopatogenezinde, mukozal iskemi, asiditede artış, safra reflüsü gibi çeşitli etkenler mevcuttur [11]. Serbest oksijen radikallerinin inflamasyon ve doku hasarının patogenezinde önemli rolleri vardır [12, 13].

Stresin mekanizmasının anlaşılması ve strese bağlı hastalıkların tedavisi için çok sayıda araştırma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Bu araştırmalar sonucunda elde edilen sentetik ilaçların tedavi etme özelliklerinin yanı sıra ilaç türüne bağlı olarak çok sayıda yan etkilere de rastlanmaktadır. Ayrıca sentetik ilaçların maliyeti ve satışı da çok pahalı olduğundan birçok hasta bu durumdan mağdur olmaktadır.

Kimyasal ilaçların hem pahalı hem de yan etkilerinin fazla oluşundan dolayı araştırmacılar, etnofarmakolojik ve fitoterapik çalışmalarla, bitkilerden ilaç elde etmeye yönelmişlerdir.

Bu nedenle bu çalışmada halk tarafından da gastrik ülser tedavisi için kullanılan aynı zamanda antidepresan [14, 15, 16, 17], antiinflamatuvar [18, 19] ve antioksidan [20, 21, 22, 23] özellikleri olduğu bir çok araştırmacı tarafından rapor edilmiş olan *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) bitkisinin ve veterinerler tarafından her türlü nekrotik (ölmüş doku), flojistik (iltihaplı) ve proliferatif olguların absorpsiyon ve demarkasyonunu (sınırlarının belirlenmesi) sağlamak [24] amacıyla kullanılan *Tarantula cubensis* özütünün sıçanlarda soğuk-hareketsizlik stresiyle oluşturulmuş gastrik ülser üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

### 1.1. Önceki Çalışmalar

Gupta ve arkadaşları (2005) yapmış oldukları çalışmada *Terminalia pallida* meyvelerinin etanol özütünün indometasin, histamin ve etanolla uyarılmış gastrik ülser modelleri üzerine koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 180-200 gr ağırlıklarında 72 adet Swiss albino sıçan kullanılmıştır. Özüt 250 ve 500 mg/kg dozlarında famotidinle karşılaştırıldığı zaman indometasin etanol ve histaminle uyarılmış gastrik ülserlere karşı koruyucu etki göstermiştir. Sonuçlara göre bitkinin mukozal hasarı antioksidan potansiyeli artırarak gösterdiği düşünülmektedir [25].

Bafna ve Balaraman (2004) yapmış oldukları çalışmada bir bitki formülü olan DHC-1'in antiülser ve antioksidan aktivitesini araştırmışlardır. Bu çalışma için 150-225 gr ağırlıklarında Wistar sıçan kullanılmışlardır. Deneyler 11 ayrı grupta yapılmıştır. DHC-1 sıçanlara oral olarak 125, 250, 500 ve 1000 mg/kg olarak verilmiştir. Etkiyi saptamak için pilorus bağlama ve etanolla uyarılmış gastrik hasarlı sıçanlar kullanılmıştır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) miktarı yükselmiş glutatyon miktarı düşmüştür. DHC-1'in anti ülser aktivitesi ve bunun antioksidan mekanizmadan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir [26].

Bandyopadhyay ve arkadaşları (2000) yapmış oldukları çalışmada *Phyllanthus emblica* meyvelerinin bütanol özütlerinin indometasinle uyarılmış gastrik ülserin iyileşmesinde antioksidan aktivitesinin rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada 180-210 gr ağırlıklarında 30 adet Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Özütün 60, 80, 100 ve 120 mg/kg dozları uygulanmış, en etkin dozun 100 mg/kg olduğu saptanmıştır. Bitkinin malondialdehit (MDA), SOD, hegzosamin ve mukus üzerine etkilerine bakılmış ve gastrik ülseri önlediği bulunmuştur. Sonuçlara göre bitkinin hücre koruyucu özelliğinin antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmüştür [27].

Ohta ve arkadaşları (1999) yapmış oldukları çalışmada Çin'de halk tarafından kullanılan 4 bitkiden oluşan bir özütün stresle uyarılmış gastrik mukozal hasarı önlemedeki rolünü araştırmışlardır. Çalışmada 200-210 gr ağırlıklarında 90 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Özütün 20, 100 ve 250 mg/kg dozları uygulanmış ve lipid peroksit, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve protein olmayan sülfidril konsantrasyonları incelenmiştir. Sonuçta bitkinin gastrik ülser üzerine iyileştirici etkisi olduğu ve bu etkinin serbest oksijen radikalleri üzerinden oluştuğu düşünülmektedir [28].

Sen ve arkadaşları (2000) yapmış oldukları çalışmada bir trisiklik antidepresan olan dothiepinin alkol, aspirin, indometasin, pilorus bağlama ve soğuk hareketsizlik stresiyle uyarılmış gastrik ülser modelleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada 120-140 gr ağırlıklarında 132 adet erkek Charles Fester sıçan kullanılmıştır. 25, 50, 100 mg/kg dozlarında maddenin ülseri inhibe ettiği gözlenmiştir [29].

Alkofahi ve Atta (1999) yapmış oldukları çalışmada Ürdün'de yetişen 18 bitkinin antiülserojenik etkisini araştırmışlardır. Bu çalışma için 200-250 gr ağırlıklarında 109 adet erkek Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Test edilen bitkilerden 12 tanesi etonelle uyarılmış gastrik hasarı anlamlı olarak azaltılmıştır. En etkin bitki %99.5 önleme oranıyla *Quercus coccifera* olarak tesbit edilmiştir [30].

Gonzalez ve arkadaşları (2001) yapmış oldukları çalışmada *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* ve *Zolernia ilicifolia* bitkilerinin antiülserojenik ve analjezik etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma için 25-40 gr ağırlığında 243 adet erkek fare kullanılmıştır. Deneyle bitkilerin sulu metanolik özütleri kullanılmıştır. Analjezik etkiler için kıvranma ve kuyruğa vurma testleri antiülserojenik etki için etanolle ve indometasin/betanekolle uyarılmış gastrik ülser modelleri uygulanmıştır. Bütün bitkilerin analjezik ve antiülserojenik etkileri 1000 mg/kg (p.o) dozunda görülmüştür [31].

Tan ve arkadaşları (2000) yapmış oldukları çalışmada *Bidens pilosa*'nın sıçanlarda değişik gastrik ülser modelleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışma için 160-200 gr ağırlıklarında 134 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Bitkinin metanol, siklohezan ve metilen klorid özütleri hazırlanmış ve HCl/etanol'le uyarılmış gastrik ülser üzerine etkileri incelenmiştir. Ayrıca metilen klorid özütü saf etanolle ve pilorus bağlamayla uyarılmış gastrik ülser modellerinde de kullanılmıştır. En büyük etki 750 mg/kg metilen klorid özütünde (%100 engelleme) HCl/etanolle uyarılmış gastrik ülser grubunda saptanmıştır. Önceden indometasin verilmiş HCl/etanol ülser grubunda anlamlı olarak iyileşme sağlanmıştır [32].

Petroviç ve arkadaşları (2003) yapmış oldukları çalışmada *Tanacetum larvatum*'un antienflamatuar ve antiülserojenik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma için 200-250 gr ağırlıklarında 80 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Antienflamatuar etki için carrageenan ile sıçan pençesinde ödem oluşturulmuştur. Antiülserojenik etki için indometasin ile ülser oluşturulmuştur. 25, 50, 100 ve 200 mg/kg dozajlarında antienflamatuar etki % 8.6, 32.8, 37.0 ve 49.5 olarak görülmüştür. Etkinin anlamlı olduğu ilk doz 50 mg/kg'dır. 8 mg/kg dozunda verilen indometasin %73.4 oranında antienflamatuar etki göstermiştir. Fakat büyük gastrik lezyonlar saptanmıştır. Yüksek dozda (200 mg/kg) özüt ile birlikte indometasin verildiğinde antienflamatuar etki artmış fakat gastrik lezyonlar anlamlı olarak azalmıştır. Araştırmacılar bitkinin antienflamatuar ve antiülser aktivitesini nükleer faktör-KB transkripsiyonunun inhibisyonuna bağlamaktadırlar [33].

Biswas ve arkadaşları (2003) yapmış oldukları çalışmada omeprazolun antioksidan ve antiapoptotik etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 200-250 gr ağırlıklarında her grupta 8-30 arası sıçan olacak şekilde gruplar ayarlanmıştır. Çalışmada soğuk-hareketsizlik stresi, indometasinle ve pilorus bağlanmayla uyarılmış gastrik lezyonlar oluşturulmuştur. Lipid peroksidasyonu, protein karbonili, endojen OH, DNA hasarı, reaktif oksijen türleri saptanmıştır. Proton pompası inhibitörü olan omeprazol gastroduedonal ülser için antiapoptotik ve antioksidan özellikleriyle önemli bir rol oynar [34].

Hiruma-Lima ve arkadaşları (2000) yapmış oldukları çalışmada pilorus bağlama, HCl/etanol ve soğuk hareketsizlik stresiyle uyarılmış ülser üzerine *Croton cajucara* uçucu yağının koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 25-35 gr ağırlıklarında 86 adet Swiss albino fare kullanılmıştır. 100 mg/kg dozunda uçucu yağın soğuk-hareketsizlik stresi ve HCl/etanolle uyarılmış ülseri anlamlı olarak iyileştirdiği görülmüştür [35].

Sutoo ve arkadaşları (1998) yapmış oldukları çalışmada soğuk-hareketsizlik stresiyle gastrik ülser oluşumunda kalsiyum bağımlı dopamin sentezi sisteminin rolünü araştırmışlardır.

Çalışmada 20-25 gr ağırlıklarında 255 adet erkek ddY kültürü fare kullanılmıştır. Beyin ve serum kalsiyum seviyeleri ölçülmüş ve anlamlı olarak arttıkları saptanmıştır. EDTA,  $\alpha$ -metiltirozin ve  $\text{CaCl}_2$  uygulanmış hayvanlarda  $\text{CaCl}_2$ 'nin ülseri anlamlı olarak arttırdığı, EDTA ve  $\alpha$ -MPT'nin anlamlı olarak düşürdüğü bulunmuştur. Sonuçlara göre soğuk hareketsizlik stresinin gelişmesinin beyinde kalsiyum/kalmodulin bağımlı katekolamin senteziyle alakalı olduğu düşünülmektedir [36].

Toma ve arkadaşları (2004) yapmış oldukları çalışmada *Senecio brasiliensis*'in alkoloid özütünün steroid olmayan iltihap önleyici ilaçlar (NSAİİ), pilorus bağlama, HCl/Etanol, saf etanol ve soğuk-hareketsizlik stresi ile uyarılmış gastrik ülser üzerine koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 30-50 gr ağırlıklarında 152 adet erkek Swiss fare ve 180-250 gr ağırlıklarında 60 erkek Swiss sıçan kullanılmıştır. HCl/Etanol, NSAİİ ve soğuk-hareketsizlik stresiyle uyarılmış ülserleri, verilen özüt azaltmıştır. Pylorus bağlamada ise özüt, mide pH derecesini ve mide suyu içeriğini arttırmış ve asit çıkışını azaltmıştır. Sonuçlar bitki özütünün antiülser özellik gösterdiğini düşündürmektedir [37].

Antonio ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada Etanol/HCl, NSAİİ, asetik asit, pilorus bağlama ve soğuk-hareketsizlik stresiyle oluşturulmuş ülser modelleri üzerine *Solanum variable*'un etanolik özütünün etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 30-40 gr ağırlıklarında 165 adet erkek Swiss albino fare ve 250-300 gr ağırlıklarında 30 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. 250, 500 ve 1000 mg/kg dozlarında özüt HCl/etanolle uyarılan gastrik ülseri sırasıyla %51, 74 ve 89 luk oranlarda azaltmıştır. 500 ve 1000 mg/kg dozlarında özüt NSAİİ ile uyarılan ülseri %60 ve %72 oranında azaltmıştır. 1000 mg/kg dozunda özüt, stres ile uyarılan gastrik ülseri %41 oranında azaltmıştır. Pylorus bağlama ile uyarılmada özüt, pH'ı arttırmış ve asit salınımını azaltmıştır. Sonuçlar bitkinin ülser için koruyucu ve önleyici etki yaptığını göstermektedir [38].

Sartori ve arkadaşları (1999) yapmış oldukları çalışmada, indometasin ve soğuk-hareketsizlik stresiyle uyarılan gastrik ülser üzerine *Calophyllum brasiliense* kabuğu özütünün etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 180-200 gr ağırlıklarında 40 adet erkek Wistar sıçan ve 25-30 gr ağırlıklarında 80 adet erkek Swiss fare kullanılmıştır. 12,5 ile 250 mg/kg arası değişen dozlarda verilen özütün gastrik lezyon gelişimini engellediği saptanmıştır. Sonuçlar özütün salgılamayı ülseri önleyici ve hücre koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir. Bu etkileri gastrik mukusu uyararak, sülfidril eksilmesini önleyici ve gastrik pH'ı yükselterek yaptığı düşünülmektedir [39].



Yeşilada ve arkadaşları (1999) yapmış oldukları çalışmada Türkiye’de halk tarafından antiülserojenik olarak kullanılan bazı bitkilerin *Helicobacter pylori* üzerine etkilerini araştırmışlardır. Araştırma sonucunda *Hypericum perforatum*’un ve diğer bitkilerin *H. pylori* üzerine engelleyici etkileri olduğu saptanmıştır [40].

Singh ve Majumdar (1999) yapmış oldukları çalışmada *Ocimum sanctum*’un yağının aspirin, serotonin, alkol, histamin, rezerpin, aspirin+pilorus bağlama, pilorus bağlama ve soğuk-hareketsizlik stresi ile uyarılan gastrik ülser modelleri üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 160-200 gr ağırlıklarında 168 adet Wistar sıçan ve 300-400 gr ağırlıklarında 24 adet guinea-pig kullanılmıştır. Maddenin bütün modellerde ülseri azalttığı gözlenmiştir. Sonuçlara göre maddenin lipoksijenaz inhibisyonu yaptığı, histamin antagonisti olduğu ve antisekretuar etkisi olduğu düşünülmektedir. Bitki ürününün iltihap ve ülser önleyici olarak kullanılabilceği bildirilmektedir [41].

Sairam ve arkadaşları (2002) yapmış oldukları çalışmada etanol, aspirin, pilorus bağlama, asetik asit ve soğuk-hareketsizlik stresiyle uyarılan gastrik ülser modelleri üzerine *Emblica officinalis*’in metanolik özütünün etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 130-180 gr ağırlıklarında 160 adet Charles-Foster sıçan kullanılmıştır. 10, 20, 50 mg/kg dozlarında verilen özütün bütün ülser modellerinde iyileştirici etkisi görülmüştür. Bitkinin asiditeyi ve pepsini azalttığı, musin salgılanmasını, hücresel mukusu ve mukoza hücrelerinin hayat döngüsünü arttırdığı saptanmıştır. Stres uygulanmış hayvanlarda antioksidan etki gözlenmiştir. Sonuçlara göre bitkinin savunucu ve yıkıcı mukozal faktörlere etki ederek ülserden koruyucu ve iyileştirici fonksiyonu olduğu düşünülmektedir [42].

Sairam ve arkadaşları (2003) yapmış oldukları çalışmada etanol, aspirin, pilorus bağlama, aspirin+pilorus bağlama, asetik asit ve soğuk-hareketsizlik stresiyle uyarılan gastrik ülserler üzerine *Asparagus racemosus*’un metanolik özütünün etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 130-180 gr ağırlıklarında 248 adet Charles Fester sıçan kullanılmıştır. 25, 50, 100 mg/kg dozajlarında verilen özütün aspirin ve etanolle uyarılan ülser hariç diğer bütün gastrik ülserasyon modellerinde iyileştirici etkisi görülmüştür. Bitkinin mukus salınımını, hücresel mukusu arttırdığı ve antioksidan etkisi saptanmıştır [43].

Demirbilek ve arkadaşları (2004) yapmış oldukları çalışmada soğuk-hareketsizlik stresiyle uyarılmış gastrik ülser üzerine poliunsature fosfatidilkolin’in etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada 190-210gr ağırlıklarında 40 adet Swiss albino sıçan kullanılmıştır. 100 mg dozunda poliunsature fosfatidilkolin’in soğuk-hareketsizlik stresiyle uyarılmış ülseri iyileştirici

rolü olduğu saptanmıştır. Sonuçlara göre bu etkiyi maddenin antioksidan özelliğiyle yaptığı görüşüne ulaşılmıştır [44].

Rao ve arkadaşları (2004) yapmış oldukları çalışmada *Utleria salicifolia* rizomunun etanol özütünün aspirin, etanol, asetik asit, sistiamin, pilorus bağlama ve soğuk-hareketsizlik stresiyile uyarılmış gastrik ülserler üzerine engelleyici etkilerini araştırmışlardır. Bu alışma için 140-180 gr ağırlıklarında 184 adet Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır. Özüt bütün ülser oluşturma metodlarına karşı koruyucu etki göstermiştir. Bitkinin steroid alkaloid, terpenoid, saponin ve tannin içerdiği tesbit edilmiştir. Bitkinin etanolik özütünün gastroprotektif (mide koruyucu) etkisini serbest radikal temizleyici ve endokrinolojik cevaba etki etmesi yoluyla gösterdiğini düşünmektedirler [45].

Pandian ve arkadaşları (2002) yapmış oldukları çalışmada *Trigonella foenum graecum* tohumlarının etanolla uyarılmış gastrik ülser üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu alışma için 180-200 gr ağırlıklarında 30 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. Tohumların sulu özüt ve jel fraksiyonları anlamlı olarak ülser önleyici etki yapmıştır. Bitkinin hücre koruyucu etkisi sadece salınımı önleyici etkisinden değil aynı zamanda mukozal glikoproteinler üzerine etkisinden gibi görünmektedir. Tohumlar etanolla uyarılmış artmış lipid peroksidasyonunu gastrik mukozanın antioksidan potansiyelini arttırarak önler ve böylece mukozal hasarı azaltır. Histolojik çalışmalara göre, tohumlardan elde edilen sıvı jel fraksiyonu lezyon formasyonunu etkili olarak engeller. Bu sonuçlar tohumların antiülser potansiyeli olduğunu göstermektedir [46].

Ajaikumar ve arkadaşları (2005) yapmış oldukları çalışmada *Punica granatum* meyvesinin metanolik özütünün %80'lik etanol ve aspirinle uyarılmış gastrik mukozal hasarı engelleyici etkilerini araştırmışlardır. Bu alışma için 180-200 gr ağırlıklarında 54 adet erkek Wistar sıçan kullanılmıştır. 250 ve 500 mg/kg dozajlarında aspirinle ve etanolla uyarılmış gastrik ülseri sırasıyla %22.37 ; 74.21 ve % 21.95 ; 63.41 oranında inhibe etmiştir. Sonuçlar bitkinin gastroprotektif (mide koruyucu) etkisinin antioksidan mekanizma üzerinden oluştuğunu düşündürmektedir [47].

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 STRES

Stres, tıp dilinde iki şekilde ifade edilmektedir. Birincisi, organizmanın tehlike içinde olduğu şartlar ve tesirler karşısında denge mekanizmalarının bozulduğu zamanki durumu ifade ederken; ikincisi, organizmanın dengesini bozacak tesirlerin bütününi yani stres yapıcıların (stresörler) etkilerini içine almaktadır. Fakat esas stres, stres verici tesirlere karşı organizmanın gösterdiği tepki, reaksiyondur. Yani stres, “fiziki, psikolojik ve sosyal faktörlerin tesiriyle insanın ruh halinde meydana gelen sıkıntı ve bunun hastalık olarak bedene yansması” şeklinde tarif edilebilir.

Bundan 50 yıl kadar önce Avusturyalı bilim adamı Hans Selye stresi, bedeninin korku, kavga, yalıtılmışlık, sıcak, soğuk benzeri, beden ısısı ve kan basıncı gibi yaşamsal işlevlerinin dengesine zarar veren uyarıcılara tepkisi olarak tanımlamıştır. Selye, stresin hem yaşam iksiri, hem de kötü bir armağan olabileceğini de farketmiştir. Aslında stres, bedendeki stres hormonlarının aracılık ettiği, “ya savaş, ya da kaç!” tepkisidir. Bu tepki, tehlike durumunda kendini savunması için bedeni gereken uyarılmışlık durumuna getirir. Selye, strese adaptasyon sorununu Genel Uyum Sendromu olarak adlandırmıştır. Bu süreç 3 basamaktan oluşur [48, 49, 50].

**Alarm Evresi:** Bir tehdit karşısında vücut derhal savaşa hazırlık yapmak üzere harekete geçer. Adrenal medulla vücudu kavga veya kaçmak için hazırlar. Stres acı duygusunu azaltır. Hafıza ve düşünme yetisi güçlenir. Daha iyi görmek için göz bebekleri büyür. Oksijen tüketimi artar. Stoktaki glikojen şeklindeki şeker, glukoza dönüşür. Kan basıncı artar, kalp atışı hızlanır. Adrenalin ve noradrenalin salgısı artar. Kan, periferden çekilip beyin ve kaslara gider., Enerjiyi kasların kullanması için hazım yavaşlar. Saçlar ve vücut kılları dikilir. Bütün bu fizyolojik değişiklikler vücudu korumak ve bu acil durumla başa çıkmak içindir.

**Direnç Evresi:** Eğer stres hala devam ediyorsa, alarm evresinden bir iki dakika sonra vücut başka güçleri de devreye sokar. Bu esnada kan basıncı normalin çok üstündedir. Beynin öğrenme ve hafıza bölümü harekete geçer. Vücudun bağışıklık sistemi yavaşlar; böylece enerji başka alanlarda kullanılır. Yağ stokları, her an hazır yakıt haline dönüşür. Metabolizma strese karşı koyabilmesi için vücuda yardımcı olur. Direnme fazında protein yıkımı karakteristiktir. Kortizol, aldosteron, tiroksin ve büyüme hormonu gibi bir çok hormonun kan seviyesi yükselir.

**Tükenme Evresi:** Uzun süre kavgaya hazırlanan organizma yorulur ve ağır ağır savunma kalkanlarını indirmeye başlar. Vücut bitkin durumdadır, çok yıpranmıştır. Beyinde kortizol nöronlar için öldürücü bir tehlikeye dönüşür. İnsanda yorgunluğa, sinirliliğe ve depresyona sebep olur. Bağışıklık sisteminde savunma hücrelerinin yok olması organizmayı zayıflatır ve saldırılara açık hale getirir. Barsak cidarı hassaslaşır. Kan basıncının artışı ve kalp atışının hızlanması damarların elastikiyetinin azalmasına sebep olur. Ölüm bile olabilir.

### **2.1.1 Stresin biyolojisi**

#### **2.1.1.1. Stres hormonları**

Böbreküstü Bezinin Adrenal Korteks (Sürrenal Korteks) Hormonları

Adrenal korteks hormonları, ön hipofiz tarafından salgılanan bir hormon olan adrenokortikotropik hormon (ACTH)'a cevap olarak kana salınır. ACTH de , hipotalamus nöronları tarafından salgılanan CRF (kortikotropin salıverici faktör)'nin etkisiyle üretilmektedir [5]. Sürrenal korteks 3 tür hormon üretir [1, 6, 51, 52]:

**Glukokortikoidler:** Birçok etkiye sahip 21 karbonlu steroidler olup bu etkilerin en önemli olanı glukoneojenezi teşvik etmektir. Bu gruptaki hormonların en önemlileri kortizol ve kortikosterondur. Bunlar karaciğerde glukojen yapımını hızlandırır ve yağ asitlerinin kullanımını kolaylaştırır. İnflamasyonu geriletici etkileri vardır ve klinikte alerjik reaksiyonlarda, inflamasyonlarda, artritte kullanılır. Eğer çok uzun süre ve fazla miktarda kullanılırsa çok ciddi yan etkileri olur, immunsistemi baskılar ve hastanın enfeksiyona yatkınlığını artırır.

**Mineralokortikoidler:** Bunlar da 21 karbonlu steroidlerdir. Bu hormonların birincil etkisi özellikle böbrekte  $Na^+$  tutulması ile  $K^+$  ve  $H^+$  atılmasını teşvik etmektir ( $Na^+ - K^+$  dengesi). Ayrıca ter bezleri, barsak mukozası ve tükürük bezleri dahil diğer epitel dokularında iyon taşınmasını da etkiler. Fakat fazla mineralokortikoid ise bağ dokusu üzerinde ters bir etki yapmakta, sedimantasyon hızını azaltmakta, kan basıncı hastalıklarını kolaylaştırmakta, vazokonstriksiyon ile yüksek tansiyona sebep olmakta, yüksek dozlarda da romatizmal tipteki eklem lezyonlarına yol açmaktadır. Bu sınıfa giren en güçlü hormon aldosterondur ve insanda mineralokortikoidlerin etkilerinin büyük bölümünden sorumludur.

**Gonadokortikoidler (Androjenler: Sex Hormonları):** Bu gruptaki en önemli hormon androjenidir. Androjen erkekte ses kalınlaşması, kıllanma ve kas tonusunu artırır. Kadında ise, cinsiyet içgüdüsünün ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca DHEA (dihidroksiepiandrosteron) ve

zayıf bir androjen olan androstenedion da böbreküstü bezi tarafından bolca üretilir. Bu steroidler böbreküstü dokusu dışında daha güçlü androjenlere çevrilirler.

#### Böbreküstü Bezinin Adrenal medulla (Sürrenal Medulla) Hormonları

Sempatik sinir sistemi ile aynı embriyonik kökene sahip olan sürrenal medulla, omirilikten çıkan sempatik sinir lifleri olan iç organlara ait sinirlere bağlanan kromafin hücrelerinden oluşmaktadır. Sempatik sinirlerin uyarılmasının etkisiyle, hipotalamustan gelen eksitator uyarılarla iç organlardaki sinirler asetilkolini açığa çıkarmakta, o da dolaşan kanın içine adrenal ve noradrenalin boşaltan kromafin hücrelerinin zarları üzerinde yayılmış asetilkolin alıcıları üzerine bağlanmaktadır. Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin)'in salgılanması kısa vadeli bir cevap çerçevesi içinde düşünülmelidir ve enerjinin mücadele ya da kaçış amacıyla ani olarak harcamaya yönelik bir şekilde harekete geçirilmesine uygun düşmektedir. Adrenalin oranının anksiyete, korku ve depresif durumlarda, noradrenalin oranının ise, kızgınlık ve saldırganlık durumlarında yükseldiği görülmüştür. Katekolaminlerin harekete geçirilmesi gerçek mücadele ve kaçış durumlarında gerekli olmakla birlikte çok büyük heyecan esnasında tehlikeli olabilmektedirler; çünkü serbest yağ asitlerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırarak, miyokard enfarktüsüne sebep olabilmektedirler [1, 5, 51].

Stres, kavga, kaçma gibi anlarda katekolaminlerin etkileri şu şekilde olmaktadır [48]:

1. Bazal metabolizma hızlanır, oksijen tüketimi artar.
2. Kalp atım sayısı artar.
3. Kan basıncı artar.
4. Daha atik olunur.
5. Solunum yolları açılır, daha hızlı nefes alıp verilir.
6. Deri ve bazı iç organlara giden damarlar daralır, beyne, kalbe giden damarlar genişler. Periferik damarın daralmasının bir avantajı, yüzeysel yaralanmalarda kan kaybının az olmasıdır.
7. İskelet kaslarında kasılmalar daha şiddetli olur.
8. Kanda glukoz ve yağ asidi seviyesi artar ve bundan dolayı yeterli miktarda enerji sağlanır.

9. Normal durumda adrenalin ve noradrenalin az miktarda, devamlı salgılanır. Bu salgılanma santral sinir sisteminin kontrolü altındadır. Kendimizi endişeli ya da korkmuş hissettiğimiz zaman sempatik sinirler yoluyla medullaya nöral mesajlar ulaşır ve bu iki hormonun salgılanması artar.

### **2.1.2. Akut ve Kronik Stres**

Çevresel, bedensel ya da fizyolojik stres, birçok canlının yaşamında önemli rol oynar. Örneğin, olumsuz bir durumdan kurtaracak hareketin yapılmasını ya da bir bağışıklık tepkisi verilmesini sağlar. Öte yandan da stres, birçok hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde etkilidir. Araştırmacılar stres tepkisinin bedende oluşturduğu değişimleri incelerken stresi akut ve kronik olarak ikiye ayırmışlardır [48].

Doğada, kaplanla karşı karşıya kalan insanın, kaçmak ya da savaşmak için adrenalin düzeyinin hızlı bir biçimde artmasına gereksinimi vardır. Modern yaşamdaysa kaplan sürprizinin yerini çok başka tehlikeler almış durumdadır. Stres tepkisini tetikleyen, acil bir gereksinimi belirten bir telefon görüşmesi ya da patronla önemli bir toplantı gibi durumlar olabilmektedir. Bunlar akut strese örnek olarak verilebilir. Uzun süre stres altında kalındığında “Çok stresliyim” sözüyle anlatmaya çalıştığımız ise, genellikle, uzmanların kronik stres olarak adlandırdığı durumdur.

Bedenin sürekli olarak stresin neden olduğu uyarılmışlık durumunda kalması, biyolojik sistemlerin yıpranmasına neden olur; bedenin kendi kendini onarma ve koruma becerisi tehlikeye girer. Yaralanma ya da hastalanma riski ortaya çıkar [48].

Stres biyolojisi ve stres çeşitlerini inceledikten sonra stresin en çok etkilediği organlardan birisi olan midenin anatomisini ve ekzokrin fonksiyonun da biraz açıklayalım.

## 2.2 MİDE (Gaster)

Sindirim kanalının en geniş yeri olan mide, özofagus ile duodenum arasında yer alır. Kısmen regio epigastrica (epigastrium), kısmen de regio hypochondriaca sinistra'da bulunur. Midenin iç hacmi yaşa göre değişir. Yeni doğanda yaklaşık 30 cm<sup>3</sup>, pubertede 1000 cm<sup>3</sup> ve erişkinlerde de 1500 cm<sup>3</sup> kadardır. Ancak yaklaşık 500 cm<sup>3</sup> lük bir muhteva, mideyi normal dolu pozisyona getirir, bundan sonra genişlemeye başlar. Midenin pozisyonu şahsın pozisyonuna, mide muhtevasına, mide hareketlerine, kas tabakasının gelişme durumuna ve komşu olduğu organların doluluk-boşluk durumuna bağlı olarak değişir. Bu nedenle mideyi, belirli bir şekle benzetmek doğru değildir. Ancak içerisi orta derecede dolu olan ve iki ucundan tutulmuş sarkık bir torbaya benzetebiliriz [53].

Mideyi özofagusa bağlayan deliğe, kalbe yakın olması nedeniyle, ostium cardiacum denilir. Özofagusun koni şeklinde olan abdominal bölümünün taban kısmı, ostium cardiacum ile birleşir. Özofagusun sağ kenarı, midenin sağ kenarı (curvatura minor) ile aynı doğrultuda, incisura (inc.) angularis'e kadar uzanır. Halbuki sol kenarı midenin sol kenarı (curvatura gastrica major) ile inc. cardialis denilen dar bir açı oluşturur. Mideyi duodenum'a birleştiren deliğe, ostium pyloricum denilir. Ostium pyloricum'un bulunduğu yerde ve midenin dış yüzünde bir oluk bulunur [54].

Midenin paries anterior ve paries posterior olmak üzere iki yüzü, bu yüzleri birbirinden ayıran curvatura minor ve major olmak üzere, iki de kenarı vardır. Midenin yüzleri, normal doluluk durumunda öne ve arkaya, kontraksiyon durumunda ise kısmen yukarıya ve aşağıya doğru bakarlar [53].

**Curvatura minor:** Midenin sağ tarafa bakan konkav kısa kenarıdır. Normal dolu olan midede bu kenarın orta kısmının biraz aşağısında inc. angularis denilen bir açı bulunur. Bu açının derecesi, midenin içeriğine veya kontraksiyon durumuna göre değişir. Bu açı mideyi sağ ve sol olmak üzere iki bölüme ayırır. Curvatura minor'a omentum minus'un ligamentum (lig.) hepatogastricum denilen bölümü tutunur. Omentum minus'un mideye tutunan kısmında ve iki yaprağı arasında da arteria (a.) gastrica sinistra ve dextra uzanır.

**Curvatura major:** Sola, aşağı ve biraz da öne bakan konveks kenarı olup, curvatura minor'dan 4-5 kat daha uzundur. Inc. angularis'in hemen aşağısında curvatura major'da bir genişleme görülür. Bu bölümü sağ taraftan sınırlayan oluğa sulcus intermedius denilir. Pylorus'un yaklaşık 2,5 cm solunda bulunan bu oluk ile pylorus arasında kalan mide bölümüne canalis pyloricus denilir.

**Paries anterior:** Peritoneum ile kaplıdır. Sol üst kısmı diafragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kalp, 7., 8., 9. kaburgalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklarla komşuluk yapar. Sağ bölümü, karaciğerin lobus sinister'i, lobus quadratus'u ve karın ön duvarı ile komşuluk yapar. Colon transversum, mide boş olduğu zaman, karın ön duvarı ile mide arasına girerek ön yüzünün alt bölümü ile komşuluk yapar.

**Paries posterior:** Bu yüz de peritoneum ile kaplıdır ve bursa omentalis'in ön duvarının alt kısmını oluşturur. Bu yüz diafragma, dalak, sol böbreküstü bezi, sol böbreğin üst kısmı, pankreas, flexura coli sinistra ve mesocolon transversum ile komşudur. Mide, bu organların oluşturduğu sığ bir çukura oturur. Bu çukura mide yatağı denilir. Mesocolon transversum, mideyi flexura coli sinistra ve ince bağırsaklardan ayırır.

Mide, pars cardiaca, fundus gastricus (ventricularis), corpus gastricus (ventriculare), pars pylorica ve pylorus olmak üzere 5 bölümden oluşur [53, 54].

**1- Pars cardiaca (cardia):** Ostium cardiacum yakınındaki bölge olup, diğer bölümler kadar belirgin değildir.

**2- Fundus gastricus:** Midenin inc. cardiaca'sından geçen horizontal bir düzlemin yukarısında kalan bölümüdür. Kubbe şeklinde olan bu bölüm, genellikle gazla doludur ve diafragma ile komşuluk yapar.

**3- Corpus gastricum:** Fundus gastricus ile inc. angularis arasında kalan midenin en büyük, bölümüdür. Fundus ile korpus arasında belirgin bir sınır bulunmaz ve bu iki bölüm midenin büyük kısmını oluşturur.

**4- Pars pylorica:** Inc. angularis'ten pylorus'a kadar olan bölümüdür. Antrum pyloricum ve canalis pyloricus olmak üzere iki bölüme ayrılır. İlk bölüm olan antrum pyloricum geniş, ikinci bölüm olan canalis pyloricus ise, 1-2 cm uzunluğunda dar bir kanal şeklinde olup, duvarı da diğer bölümlere oranla daha kalındır. Bu nedenle, kontraksiyon yaptığında lümeni tamamen kapanabilir. Halbuki diğer bölümlerin lümenleri kapanmaz.

**5- Pylorus:** Midenin duodenum'a yakın olan bölümüdür. Bu bölümün etrafında musculus (m.) sphincter pyloricus denilen düz kastan yapılmış bir sfinkter bulunur. Normal durumlarda kontraksiyon yapan bu kas, sindirim esnasında zaman zaman gevşer ve yoğrularak sindirilebilir hale getirilmiş gıda maddesinin mideden duodenum'a geçmesine müsaade eder. Mideyi duodenum'a bağlayan geçite de ostium pyloricum denilir.



Mide, tunica serosa, tela subserosa, tunica muscularis ve tunica mucosa olmak üzere 4 tabakalıdır [54].

**Tunica serosa:** Mideyi en dıştan örten peritoneum'dur. Ön ve arka yüzlerini örten peritoneum, küçük kurvaturda bir araya gelerek omentum minus'u, büyük kurvaturda ise omentum majus'un ön iki yaprağını oluşturur. Midenin damarları ve lenfatikleri, iki periton yaprağı arasında, küçük ve büyük kurvaturalar boyunca uzanırlar.

**Tela subserosa:** Tunica serosa'yı kas tabakasına bağlayan ince gevşek bağ dokusu tabakasıdır. İçerisinde damar ve sinir ağları bulunur.

**Tunica muscularis:** Sindirim kanalının diğer bölümlerinde olduğu gibi dışta longitudinal (stratum longitudinale), içte de sirküler lifler (stratum circulare) bulunur. Ayrıca en içte cardia'dan başlayıp midenin ön ve arka yüzlerinde bir yelpaze şeklinde aşağı doğru uzanan oblik lifler (fibrae obliquae) bulunur. Oblik lifler tam bir tabaka oluşturamazlar. Sirküler lifler, mide duvarının her yerinde aynı kalınlıkta bulunur. Ancak son bölümünde çok fazla gelişerek m. sphincter pyloricus'u oluşturur. Longitudinal lifler, küçük ve büyük kurvaturalar boyunca daha yoğun olarak bulunur, diğer bölgelerde ise nispeten daha ince bir tabaka şeklindedir. Yukarıda özofagusun, aşağıda da duodenumun aynı lifleri ile devamlıdırlar.

**Tunica mucosae:** Midenin iç yüzünü döşeyen mukoza canlılarda oldukça kalın, yumuşak, hareketli ve pembemsi renktedir. Tunica mucosa'nın altında gevşek bağ dokusundan yapılmış tela submucosa denilen bir tabaka bulunur. Tunica mucosa ile tela submucosa arasında da tunica muscularis mucosae denilen ince bir kas tabakası bulunur. Boş midenin mukozasında plicae gastricae denilen kalın plikalar oluşur. Bunlar genellikle midenin uzun eksenine paralel olarak uzanırlar. Bunlardan 4-5 tanesi düz olup küçük kurvatura paralel olarak uzanır. Bunlar arasında kalan oluğu örten mukoza düzdür. Bu oluk cardia'yı pylorus'a bağlayan en kısa yoldur. Bu yola mide caddesi (Waldeyer caddesi) denilmektedir. Diğer bölgelerde bu plikalar birbirleri ile kısmen birleşmiş durumdadırlar. Mide dolarak genişlediği zaman mide caddesini oluşturan longitudinal plikalar hariç, diğerleri kaybolur.

Mukoza yüzeyi bir büyüteç ile incelendiğinde, 1-5 mm çapında birbirlerinden sığ oluklarla ayrılmış küçük, yuvarlak kabartılar görülür. Areae gastricae denilen bu kabartılarda foveolae gastricae denilen küçük delikler görülür. Bu deliklere gl. gastrica denilen mide

bezleri açılır. Foveola gastrica'lar arasında bulunan epitel çıkıntılılarına plicae villosae denilir [53].

**Arterleri ve venleri:** Küçük kurvaturda ilerleyen a. gastrica sinistra (truncus coeliacus'un dalı) ve a. gastrica dextra (a. hepatica communis bazen de a. hepatica propria'nın dalı); büyük kurvaturda ilerleyen a. gastromentalis dextra (a. gastroduodenalis'in dalı), a. gastromentalis sinistra ve arteriae gastricae breves (a. splenica'nın dalları) mideyi besler. Bu arterlerden ayrılan dallar, peritonun altında uzanarak kas lifleri arasına girer, daha sonra da tela submucosa'ya gelerek bir ağ oluşturur. Midenin fundus kısmını aa. gastricae breves (a. splenica'nın dalları) besler. Venleri, arterleri takip ederler ve aynı isimleri alırlar. Bunlar portal sisteme açılırlar. Kardial bölümlükiler de özofagusun venleri ile önemli anastomoz (porto-kav anastomoz) yaparlar.

**Sinirleri:** Preganglionik simpatikleri 6.-9. torakal medulla spinalis segmentlerinden çıkan nervus (n.) splanchnicus'lar aracılığı ile plexus coeliacus'a gelir. Bu lifler glandulae coeliacum'da nöron değiştirirler. Postganglionik lifleri midenin damarları etrafında ağlar oluşturarak mideye giderler. Parasimpatikleri n. vagus'un aşağıdaki devamı olan truncus vagalis anterior ve posterior'dan gelir. Bu iki trunkus da, a. gastrica sinistra'nın mideye ulaştığı yerde bulunur. Bunlar da organ duvarındaki intramural ganglionlarda nöron değiştirirler. Truncus vagalis anterior, başlıca sol vagus'tan oluşur ve özofagusun ön yüzünde genellikle tek demet halinde midenin ön yüzüne geçer. Bu yüze dallar vererek küçük kurvatura doğru uzanır ve lig. hepatoduodenal içine girer. Burada duodenum ve karaciğere giden dallarına ayrılır. Truncus vagalis posterior, başlıca sağ vagustan oluşur ve özofagusun arka yüzünden midenin arka yüzüne geçer. Burada plexus coeliacus'a giden bir dal verdikten sonra, midenin arka yüzüne dallar vererek küçük kurvatur boyunca uzanır. Mideden kaynaklanan ağrı duyusunu ileten lifler simpatik liflerle birlikte seyrederek ve ağrısı göbeğin üstünde epigastrium bölgesinde hissedilir [53].

### 2.2.1 Midenin ekzokrin fonksiyonu

Mide mukozasında epitel tabakasının eldiven parmağı şeklinde mukoza içine sokulmasıyla oluşan milyonlarca tubuler bezin çeperinde bulunan hücreler, farklı histolojik ve fizyolojik özellikler gösterirler: i) Bezin boyun kısmında yerleşmiş olan hücreler mukus salgırlar, ii) Midenin fundus bölgesindeki bezlerde, daha derinde bulunan paryetal (oksintik) hücreler  $H^+$  ve  $Cl^-$  (hidroklorik asid) salgırlar;  $B_{12}$  vitamini absorpsiyonu için gerekli intrinsik faktör de bu hücrelerden salgılanır, iii) Paryetal hücrelerin arasına serpilmiş olan esas

hücreler pepsinojen salgırlarlar; pepsinojen mide lümenindeki asid ortamda pepsine dönüşerek aktive edilir [54, 55].

Paryetal hücrelerde  $H^+$ ; karbonik anhidraz tarafından su ve  $CO_2$ 'nin birleştirilmesi suretiyle böbrek tubuslarında olduğu gibi yapılır.  $H^+$  (proton) paryetal hücrenin apikal (luminal) yüzünde yerleşmiş bir aktif transport mekanizması ile hücreden lumene atılır ve karşılığında lumenden  $K^+$  alınır; proton pompası denilen bu mekanizmanın esasını  $H^+$ ,  $K^+$ 'a-bağlı ATPaz oluşturur.  $Cl^-$  iyonu paryetal hücre içine, bazolateral membran içinden geçirmek suretiyle çevresindeki interstisyel sıvıdan alınır ve karşılığında  $HCO_3^-$  iyonu interstisyel sıvıya ve oradan kapiller dolaşıma verilir. Bu nedenle gastrik venlerden dönen kanın pH'si, biraz yüksektir ve yemek sırasında olduğu gibi asid oluşumunun (karbonik anhidraz reaksiyonunun) hızlandığı sırasında, dönen kanın pH'si daha da yükselir; hatta postprandial sistemik geçici alkalozaya neden olabilir. Paryetal hücre içinden  $Cl^-$  de aktif transport suretiyle lumene atılır.

Mide asid salgısının düzenlenmesi; sefalik, gastrik ve intestinal kaynaklı sinirsel ve hormonal stimuluslarla sağlanır. Sefalik stimuluslar yiyeceğin düşünülmesi, görülmesi, ağıza alınması vb. durumlarda ortaya çıkarlar. Ruhsal durumdaki değişiklikler de mide asid salgısını azaltıp çoğaltabilirler. Bu stimuluslar vagus içinde mideye taşınırlar. Gastrik stimuluslar, besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasında, lokal refleksler aracılığı ile, asid ve gastrin salgısının ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mideye giren besin içindeki proteinin ve ondan oluşan peptidlerin asidi kısmen nötralize etmeleri, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asid ve gastrin salgılanmasını daha da artırır.

Midenin boşalması sonucu mide içeriğinin (kimus'un) duodenuma gelmesi, orada gerilmeye, pH'nin düşmesine ve osmolalitenin artmasına neden olur. Bu değişiklikler intestinal stimulusları başlatırlar.

Mide asid salgısını, paryetal hücreden çıktığı şekilde elde edip incelemek zordur. Yapılan incelemeler salgının litrede 150 mmol'a kadar varabilen bir miktarda  $H^+$  ve  $Cl^-$  içerdiğini göstermiştir; buna göre mide asid salgısının  $H^+$  konsantrasyonu diğer vücut sıvılarındakinin yaklaşık 3.000.000 katı,  $Cl^-$  konsantrasyonu ise yaklaşık onlarınkine eşittir. Günde mideden ortalama 2500 ml asidli sıvı salgılanır. Asid salgılama hızı bazal durumda 3 mmol/saat olduğu halde, maksimal stimülasyon halinde 20-40 mmol/saat'e çıkar; bu son değer 100 mmol/L'lik mide asidinin 200-400 ml/saat hızında salgılanması demektir. Mide asid salgısının başlıca fonksiyonları şunlardır: i) Besin içindeki proteinlerin parsiyel sindirimini yapan

pepsin'in aktive edilmesi, ii) Asid kimusun duodenuma girmesiyle saliverilen barsak hormonları aracılığı ile pankreas dış salgısının ve safra akışını artırılması, iii) Bakteri ve diğer mikroorganizmaların öldürülmesi sonucu midede ve ince barsağın yukarı kısmında kolonizasyonun önlenmesi [55, 56, 57].

**Mide asid salgısının nörohümorale kontrolü:** Midenin asid salgılayan paryetal hücrelerinin fonksiyonu nöral, parakrin ve hormonal faktörler tarafından düzenlenir. **i) Nöral faktörler:** Mide çeperinde otonom sinir sisteminin üçüncü bölümü sayılan enterik sinir sistemine ait intrinsik nöronlar bulunur. Mide ve barsaktaki enterik sinir sistemine ait nöronların sayısının omurilikteki nöron sayısına eşit olduğu kestirilmiştir. Söz konusu intrinsik nöronların yaptığı mukozal pleksus (Meissner pleksusu), gastrointestinal salgılamayı ve absorpsiyonu düzenler. Diğer pleksus olan myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) düz kasları innerve eder ve motor fonksiyonları düzenler. Mukozal pleksustaki nöronların büyük kısmı parasempatik ikinci sıra (kolinerjik) nöronlardır; ayrıca bombazinerjik ve diğer peptiderjik nöronlar da bulunur. Adı geçen sinirlerin ucundan saliverilen asetilkolin, paryetal hücreleri direkt olarak  $M_3$  reseptörler aracılığı ile stimüle ettikten başka gastrin ve histamin gibi non-nöral faktör salgılayan hücreleri de stimüle eder: fakat parakrin nitelikteki somatostatin salgılayan hücreleri inhibe eder. Bu maddeler aracılığı ile paryetal hücreleri indirekt olarak da etkiler, **ii) Parakrin faktörler:** Midenin paryetal hücrelerinin ve gastrin salgılayan G hücrelerinin yakın çevresinde histaminositler ve somatostatin salgılayan SS hücreleri bulunur. Histaminositler, enterokromafin-benzeri hücrelerdir; bazı kaynaklarda mast hücresi olarak nitelendirilirler; kolinerjik uçlardan saliverilen asetilkolin ve G hücrelerinden saliverilen gastrin bu hücrelerden histamin saliverilmesini artırır. Saliverilen histamin de paryetal hücreleri  $H_2$  reseptörler aracılığı ile stimüle eder. SS hücreleri parasempatik innervasyona sahiptirler; parasempatik stimülasyonun bu hücreler üzerindeki egemen etkisi somatostatin salgısının inhibisyonudur. Bu durum, somatostatin'in asid salgısını inhibe etmesi nedeniyle sonuçta asid salgısının stimülasyonuna neden olur (disinhibisyonla stimülasyon). Mukozal pleksustaki bombazinerjik nöronlar ise somatostatin salgısını artırır. SS hücrelerinin önemli bir fonksiyonu yanı başlarındaki gastrin salgılayan hücreleri ve paryetal hücreleri inhibe etmeleridir. Paryetal hücrelerin salgıladığı  $H^+$  ise SS hücrelerini stimüle ederek asid salgılama üzerinde negatif feedback inhibisyon yapar, **iii) Hormonal faktörler** Asid salgılanmasının stimülasyonuna yol açan en önemli hormon gastrin'dir. Midenin antrum kısmının mukozasında yerleşmiş olan G hücrelerinden dolaşıma salgılanır. Besin yenilmesi sonucu midenin orta derecede veya daha fazla gerilmesi ve beyin veya diğer mide dışı yerlerde oluşan stimuluslar gastrin salgısını

parasempatik sinir sistemi aracılığı ile artırılırlar. Besinin kısmen sindirilmesi sonucu açığa çıkan amino asitler de (özellikle fenilalanin ve triptofan) gastrin salgısını stimüle ederler. G hücrelerinin çevresindeki parakrin hücrelerin salgıladığı histamin ve somatostatin de gastrin salgısının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Mide asid salgısı üzerinde inhibitör etki yapan barsak hormonları da vardır. Bunlardan fizyolojik önemi olan üç tanesi, midenin boşalması (duodenumun asitleşmesi) üzerine barsağın yukarı kısmından salgılanan sekretin, barsak içinde yağ içeriğinin artması üzerine salgılanan somatostatin ile nörotensin'dir.

Midenin asid salgılaması üzerinde etkili yukarıda sayılan faktörler, paryetal hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ettikten sonra bu hücreler içindeki etkilerini çeşitli-transmembranal sinyal transdükleme sistemleri aracılığı ile yaparlar. Gastrin ve asetilkolin fosfoinozotid hidrolizini artırılırlar ve bunun sonucu oluşan inozitol trifosfat (İP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol aracılığı ile asid salgısını stimüle ederler. Histamin ise aynı olayı adenilil siklazı aktive ederek cAMP aracılığı ile yapar. Somatostatin Gi proteini aracılığı ile adenilil siklazı inhibe ederek asid salgısını inhibe eder. Farklı postreseptör mekanizmalar ile etki yaptıkları için histamin ve gastrin veya histamin ve asetilkolin birbirlerinin asid salgılatıcı etkilerini potansiyalize ederler [55, 56, 57].

Sindirim sisteminin en geniş yeri olan mideyi inceledikten sonra stresten en fazla etkilenen organlardan birisi olan bu yapının en fazla araştırma konusu olan hastalığı peptik ülseri de biraz irdeleyelim.

### 2.3 PEPTİK ÜLSER

Bağırsak ve gastrik ülserler ve gastrik kanser bütün dünyada genel ve ciddi hastalıklardır [58]. Gastrik ülser çok yönlü kompleks bir hastalıktır, çok nedenli etyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Son 30 yıldır ülser ilacı keşif ve gelişiminde büyük gelişmeler kaydedilmiş ve Sir James Black ülser hastalıklarının tedavisi için şu an kullanılan histamin H<sub>2</sub> reseptörleri ve blokerleri üzerine yaptığı çalışmasıyla Nobel ödülü almıştır. Bu araştırmalara rağmen peptik ülser bir muamma olmaya devam etmektedir [59]. 2005 yılı Nobel ödülünün de peptik ülser üzerine yapılmış olan bir çalışmaya verilmesi gastrik ülserin çözülmemiş olduğunun bir kanıtıdır.

Peptik ülser gastrik veya duodenal mukozada mukozal epitelin asit ve pepsine maruz kalmasıyla görülen çevresinde az enflamasyon reaksiyonu olan veya hiç olmayan çok yönlü yüzeysel iyi huylu yaralardır [60, 61]. Bu lezyonlar genellikle midenin antrum adı verilen asit üretiminin yapıldığı bölgesinde bulunur. Bu sığ yara kas dokusuna girmez, tek ana semptom kanamadır [61]. Mide ve ince bağırsağın üst kısmının asit-pepsinin kötüleştirmesi ve mukozal savunmanın karşı karşıya gelmesi vardır. Genelde mukoza asit-pepsinin saldırısına karşı koyar ve sağlıklı kalır [60]. Aşırı asit üretimi veya mukoza fonksiyonundaki bir hata savunma mekanizmasını yetersiz kılar ve ülser oluşur [62].

**Peptik ülserin etiyolojisi:** Peptik ülser, mide ve duodenum ülseri için kullanılan ortak addır. İki önemli özelliği asid ve pepsin ile temas eden yerlerde olması ve en az muscularis mukoza'ya kadar işlemiş olmasıdır. Mide anastomozu yapılmışsa anastomozun ilerisindeki barsak segmentinde de oluşur. Muscularis mukoza'ya kadar inmeyen yüzeysel doku kaybı erozyon diye adlandırılır. Mide ve duodenum ülserleri her ne kadar peptik ülser diye aynı ad altında toplanırlarsa da bu iki tür ülser, gerçekte patojenez, klinik seyir ve tedaviye cevap verme bakımından birbirinden oldukça farklıdır. Nisbeten sık görülen hastalıklardır; daha çok, orta ve ileri yaşta ortaya çıkarlar. Ortak yönleri, kendiliğinden kapanmaları, nisbeten sık nüksetmeleri (ilaçla tedaviden sonra bile) ve her zaman ağrı ve diğer belirtiler vermemeleridir. Bu üç özelliğin tedavi bakımından önemi şu noktalarla ilgilidir: i) Çeşitli klinik incelemelerde görüldüğü gibi ilaç yerine plasebo kullanılması, birkaç haftada olguların yaklaşık % 50'sinde semptomların geçmesine ve/veya yaranın kapanmasına neden olabilir. İyi bir ilaç bu oranı plaseboya göre istatistiksel bakımından anlamlı bir derecede yükseltmelidir, ii) İlaçla tedavinin amacı birinci planda ülserin yaranın kapanmasını sağlamak olmalıdır. Semptomların düzeltilmesi mutlaka yaranın kapandığı anlamına gelmez ve bazen de yara kapandığı halde hastanın semptomları devam edebilir. Yaranın kapandığı, ancak,

radyolojik inceleme ve endoskopik incelemelerle ortaya konulabilir, iii) Hastalığın nüks etmesi nedeniyle, genellikle 4-6 hafta kadar süren yoğun başlangıç tedavisinden sonra idame tedavisi yapılması uygun olur ve nüks olasılığını azaltır, iv) Peptik ülserin aşırı asid veya pepsin salgılanması ile her zaman bir ilişkisi olmadığı halde, ilaçla, asid salgılanmasının azaltılması veya asidin nötralizasyonu yaranın kapanmasına yardım eder ve semptomları azaltır. Olguların az bir kısmında, kronik hastalıklar sırasında veya akut olarak ağır strese maruz kalınan durumlarda (travma, ağır infeksiyon ve cerrahi girişim gibi) ortaya çıkabilir. Glukokortikoid ilaçla tedavi sırasında oldukça seyrek bir şekilde gelişebilir. Sigara tiryakiliği ve kronik alkol alınışı da oluşmasına yardım eder. Aynı nedenlerle mide mukozasının zedeleyici etkenlere karşı rezistansının kırılması mide ülserinin patojenezinde önemli rol oynar [55].

***Helicobacter pylori* infeksiyonu** özellikle duodenum ülserinin en sık görülen nedenidir ve peptik ülser olgularının ekserisinde bulunur. Bu bakteri, kamçılı (flagellat), spiral şeklinde, gram-negatif bir basildir; mide mukozası dokusu içine yerleşir. Endoskopik mukoza biyopsisi ile veya bu bakteri midede üreyi hızlı bir şekilde CO<sub>2</sub> ve amonyaka çevirdiğinden ağızda <sup>14</sup>C ya da <sup>13</sup>C ile işaretli üre verilerek yapılan nefes testi ile teşhis edilir. Spesifik bir nedenin sözkonusu olmadığı duodenum ülseri olgularının % 90'ından fazlasında mide antrumunda epitel içinde *H. pylori*'nin yerleştiği bulunmuştur. Mide ülseri olanlarda oran % 70 kadardır. H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri ile yapılan rutin tedaviye, *H. pylori* eradikasyonuna yönelik antibakteriyel tedavi'nin eklenmesinin yaranın kapanması oranını yüzde 70'lerden 90'lara çıkardığı ve ülser nüksünü önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ancak bazı ülkelerde genel nüfus örneklerindeki bireylerin yaklaşık % 50-90'ında midede *H. pylori*'ye rastlanması, fakat peptik ülser oranının bu kadar yüksek olmaması, bu bakterinin ülserin ana nedeni değil, ona zemin hazırlayan, "gerekli, fakat yetişmez" nitelikte bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Midenin *Helicobacter* infeksiyonu kronik gastrite neden olur ve zamanla mide kanseri oluşması ve mukoza ile ilişkili lenfoid tümör gelişmesi riskini artırır.

Çok tutulan bir görüşe göre gastrointestinal kanalın peptik ülser oluşan bölgesindeki mukozanın zedeleyici (ülser-yapıcı) etkenlere karşı direnci ile zedeleyici etkenler arasında normal durumda varolan dengenin bozulması peptik ülser oluşumuna neden olur. Mukozanın direnci, zedeleyici etkenlerin durumuna göre adaptif değişmeler gösterir; böylece mukozanın bütünlüğü (integritesi) korunur, zedelenme olsa bile onarılır. Zedeleyici doğal etkenlerin başlıcaları hidroklorik asid, pepsin ve peptik etkinlik, duodenumdan geri peristaltizm (refluks) sonucu mideye safra girmesi ve stazistir. Asid, mukozayı yüzeyden zedeleyebileceği gibi, bazı durumlarda H<sup>+</sup>'in geri-difüzyonu (back-diffusion) sonucu doku

içine girerek de etkileyebilir. Çeşitli ilaçlar, başta mukozanın prostaglandin sentezini azaltan aspirin-benzeri analjezik ilaçlar (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) ve glukokortikoidler olmak üzere mukozayı zedeleyebilirler; kahve, çay ve kolalı içkiler içinde alınan kafein de asid salgısını stimüle ederek zedeleme yapabilir. Sigara tiryakilerinde olduğu gibi devamlı nikotine maruz kalma gastroduodenal mukozada zedeleyici doğal faktörlerin etkinliğini artırır; bunda nikotinin asid salgısı üzerindeki potansiyel artırıcı etkisinden ziyade, mukozada prostaglandin sentezini azaltmasının ve güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksan'ın sentezini artırmasının rolü olabileceği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür. Mukozanın direncinin sadece epitel hücreleri aracılığı ile değil, mukozanın yüzeyindeki çeşitli tabakaların ve mukoza kan dolaşımının katkısı ile de sağlandığına inanılmaktadır. Mukoza direncini oluşturan başlıca faktörler şunlardır: i) Mukoza üzerine yapışmış olan ve çalkanmadan etkilenmeyen mukus tabakası, hem koruyucuyu bir tabaka oluşturur ve hem de kendi içinde hapsedilen  $\text{HCO}_3^-$  iyonları ve kendini oluşturan glikoprotein moleküllerinin elektronegatif radikalleri aracılığı ile  $\text{H}^+$ 'yi nötralize eder; lumende pH 1-2 dolayında olduğu halde, mukus tabakası içinde 7 dolayındadır, ii) Gastroduodenal epitel hücrelerinin salgıladığı  $\text{HCO}_3^-$  mukus tabakasının üzerinde bir nötralize edici tabaka oluşturur, iii) Mide mukozasında oluşan prostaglandinler; asid salgısı üzerindeki frenleyici etkileri yanında, bu etkiden bağımsız "sitoprotektif" etkinlik gösterirler, iv) Kısmen prostaglandinlerin sitoprotektif etkinliğine bağlı olarak mukusun devamlı yenilenmesi ile mukoza üzerinde elektronegatif bir permeabilite bariyeri oluşur. Bu bariyer  $\text{H}^+$ 'nin gastrik ve duodenal mukozaya geri-difüzyonunu önler. Bu bariyerin kırılması ve doku içine  $\text{H}^+$  ve pepsin sızması, orada ülserojenik etki yapar, v) Mukoza kan akımının yeterli olması mukozanın zedelenmesini önler; mukoza kan akımının azalması ise ülserojenik etkinliği artırır, vi) Mukoza yüzey epitel hücrelerinin ve tübüler bez hücrelerinin rejenerasyon yeteneğinin yeterli olması epiteldeki zedelenmenin kısa zamanda onarılmasını sağlar [55, 56, 57].

### 2.3.1. Stres Ülseri

Stresin neden olduğu hastalıklardan birisi de gastrik ülserdir [63, 64]. Stres ülserleri genellikle yanık, merkezi sinir sistemi (MSS) travması, sepsis, solunum güçlüğü, hipotansiyon veya büyük bir ameliyatı takip eden bir komplikasyon olarak ortaya çıkan gastrointestinal kanamalara neden olan klinik bir olaydır [65, 66, 67, 68]. İlk kez 1932'de Cushing ve arkadaşları beyin ameliyatlarından sonra akut mide ve duodenum ülseri oluştuğunu göstererek nöropsişik etkenlere dikkati çekmişlerdir [69, 70]. Bundan sonra stres ülseri konusuna ilgi yoğunlaşmıştır. Yıllarca ülserin etiolojisinde, stresin neden olduğu ve mekanizmanın



psikomatik nedenlerle alakalı olduğu kabul edilmiştir [70]. *Helicobacter pylori* keşfedildikten sonra gerçek nedenin bu bakteri olduğu psikolojinin hiçbir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür. Stresin etkisiyle oluşmuş ülser çalışmaları bu önermeyle aniden azalmış ve daha önceki çalışmalar yanlış olarak nitelendirilip peptik ülserin bir enfeksiyon hastalığı olduğu kabul edilmiştir. Fakat *H. pylori* ve steroid olmayan iltihap önleyici ilaçların ülserin etiyolojik faktörleri olduğu fikri çürütülmeye mahkumdur. *H. pylori* ile enfekte olmuş ve steroid olmayan iltihap önleyici ilaç kullanan insanların %80'inden fazlasında ülser hiç gelişmezken ülser hastalarının en az %10'u steroid olmayan iltihap önleyici ilaç kullanmayan ve *H. pylori* ile enfekte olmamış kişilerdir [71, 72].

*H. pylori*'nin keşfiyle çürütülemeyecek ve fizyolojik stresin ülser sebebi olduğunun kanıtlarından birisi Londra'daki Alman hava saldırısı [73], Kobe Depremi [74], Sofya'daki ekonomik kriz [75] sonrasında peptik ülserli kişi sayısının artışıdır.

Peptik ülserler, farklı sosyoekonomik sınıflar arasında yaygın olarak görüldüğünden ciddi sağlık problemlerine sebep olabilmekte ve bu da maluliyet, iş kaybı ve yüksek maliyetli tedavi sonucunu doğurmaktadır. Stres mukozal bütünlük ile ilgili faktörleri değiştirdiği ve mukozal savunma mekanizmalarını tükettiğinden dolayı stres ile ülser arasındaki pozitif korelasyon klinik olarak rapor edilmiştir [64]. Opiatlar gibi merkezi sinir sistemi depresanlarının uygulanması strese bağlı ülser oluşumunu azaltır [76].

Klinik olarak stres ülseri terimi hem üst gastrointestinal kanamaları hem de kafa yaralanmaları ve septik şok ve yanma sonucu meydana gelen lezyonları içerir [59]. Gastroduodenal ülserlerin etiyolojisi asit-pepsin salınımı, paryetal hücre, mukozal bariyer, mukus salınımı, kan akışı, hücre yenilenme ve prostaglandin ve epidermal büyüme faktörü v.b. endojen koruyucu ajanlar gibi savunma faktörleri ve çeşitli yıkıcı faktörlerin dengesinin bozulmasıdır [77, 78]. Stresle uyarılan gastrik ülser klinik veya deneysel koşullarda mukozal savunma mekanizmaları zayıfladığında gelişir [79]. Gastrik mukozal savunmasının yapısal elementleri mukus ve epiteliyal hücre bariyerini içerir [80]. Hasarın akut fazında korumanın fizyolojik mekanizmasına musin üretimi, bikarbonat salınımı ve mukozal mikrosirkülasyonu katılır. Deneysel stresle uyarılan mukozal hasar büyük oranda gastrik asidin aşırı salınımına ve mukozal kan akışının azalmasına bağlıdır [81]. Mukozal ülserasyona neden olan diğer faktörler; prostaglandin sentezi, sitokin salınması ve tamir mekanizmasının azalmasıdır [82]. Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Fakat en çok kullanılan ve güvenilir olan hareketsizlik veya tutsaklıktır [59]. Deneysel olarak stres ülseri oluşturma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon,

soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir [83]. Hayvanlardaki bu modellerin kullanımı ile insanlarda stres ülseri etiolojisinin açıklanabileceği düşünülmüştür [84, 85]. Yapılan deneysel çalışmalar sonucunda stres ülserlerinin mukozayı koruyucu faktörlerle hasarlayıcı faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucunda, özellikle koruyucu faktörlerin azalması sonucunda geliştiği görüşü benimsenmektedir [61, 86, 87, 88]. HCI, reflü olan safra, çeşitli içerik ve sıcaklıkta yiyecekler, mikroorganizmalar, alkol ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi luminal içeriği hasarlayıcı ajanlara karşı çok sayıda gastroduodenal defans komponenti vardır. Bunlar mukus-bikarbonat bariyeri, yüzey epitel hücreleri, mukozanın yenilenmesi, kan akımı, asit-baz balansı, endojen sülfidriller, epidermal büyüme faktörü ve prostaglandinler gibi faktörlerdir [78, 89]. Stres ülserlerinde intrakranial hasar olanlar dışında asit hipersekresyonuna ait kesin kanıtlar bulunamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda birbirine zıt sonuçlar alınmış olmasına rağmen, asidin stres ülserlerinde esas etkili faktör olmadığı, sadece izin verici bir rol oynadığı görüşü benimsenmektedir [90]. Stresin diğer etkileri mast hücre degranülasyonu sonucu histamin açığa çıkması, hipermotilitenin gelişmesi, mukus tabakasının azalması ve gastrik mukozal kan akımının bozulmasıdır [91]. Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir [92, 93]. Bu bilgileri Tunçel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar da desteklemektedir [8, 9]. Gastrik mukozal kan akımının gastrik mukozal hasara karşı önemli bir koruyucu faktör olduğu ve lokal olarak salıverilen prostaglandinler, nöropeptidler ve nitrik oksit gibi vazodilatör mediatörlerin mukozal direnci sağlamada önemli etkilerinin olduğu ileri sürülmüştür [94]. Merkezi sinir sisteminin gastrointestinal sistemin motor, salgı ve endokrin fonksiyonlarını kontrol ettiği uzun zamandan beri bilinmektedir. Gastrik birincil duysal getirici sinirlerin aktivasyonu kimyasal ve fizyolojik strese karşı koruma yapar [95, 96, 97]. Getirici sinirin uyarısı kısmen duygusal nöropeptid kalsitonin gen bağımlı peptidinin bölgesel salınımı ve nitrik oksit bağımlı mekanizmayla gastrik mukozal kan akışının artması yoluyla mide koruması oluşur [98]. Epidermal büyüme faktörü ve değiştirici büyüme faktörü alfa da dahil birkaç büyüme faktörünün gastrik mukozal kanı arttırdığı ve gastrik asit salınımını azalttığı gösterilmiştir [99, 100, 101]. Gastrik asit salgısını ve motiliteyi azaltıcı, mukus salgısını ve gastrik kan akımını artırıcı etkiye sahip olan nöropeptidlerin stres ülseri oluşumunun ve gelişiminin önlenmesinde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Son 20 yılda yapılan çalışmalar stres ülserlerinin esas olarak beyin-barsak peptidleri ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Hem bunların hem de diğer nöropeptidlerin etkileri, regüle ettikleri düşünülen beyin bölgelerine direkt mikroenjeksiyonları, intraserebroventriküler ya da intrasisternal enjeksiyonları ile ortaya çıkartılmaya çalışılmıştır. Bazı nöropeptidler gastrik asit sekresyonunu artırır, bazıları ise inhibe ederler. İlginç bir şekilde

bu sekretör ve antisekretör peptidlerin bazılarının çeşitli kimyasal ve psikodavranışsal faktörlerle oluşturulan gastrik ülserlere karşı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir [2].

Sıçanlarda soğuk-hareketsizlik stresi gastrik mukozal ülsere neden olur [61]. Düşük sıcaklığın önemli bir ülserojenik faktör olduğu bazı araştırmacılar tarafından önceden bildirilmiştir [102, 103]. Antoon ve Greeg hareketsizlikle oluşan hipotermi yaygın ülser oluşturduğunu göstermiştir [102]. Niida ve arkadaşları anestezi altında hipotermiyle uyarılan gastrit lezyonların aşırı asit salgılanması ve aşırı kasılma ile birlikte oluştuğunu bildirmişlerdir [103].

Wistar sıçanlarında hipotermi sırasında aşırı kasılmayla karşılıklı gastrik-kan değişiminde azalma sonucunda mide katmanları arasında gastrik lezyonlar görülür. Bu sonuçlar sıçan midesinde hipotermiyle uyarılan aşırı kasılmanın mukozal kan akışında önemli rolü olduğu fikrini vermektedir [104], fakat stres sırasında adrenerjik sinirlerle gastrik mikrokan akışının düzenlenmesi komplekstir. Damar kasılmasında [105] ve noradrenerjik uyarma sonrası dilatasyonun geç uyarılması [106] mümkün kaçış fenomeni olabilir. Ayrıca hipotermi sırasında kan akışkanlığının artması mukozal kan akışının azalması için düşünülmesi gereken bir faktördür [107].

Her ne kadar gastrik hareket ve mukozal kan akışının düzenlenmesinde bir çok faktör rol oynasa da otonom düzenleme en önemli faktördür. Adrenerjik sinirler midede asit salınımının, hareketin ve mikrosirkülasyonun mekanizmasını kontrol eder. Noradrenalinin sindirimde asetilkolin salgılanmasını presinaptik olarak azaltarak parasempatik sinir etkisiyle düzenlediği gösterilmiştir [108].

Soğuk stresi serum ve beyin kalsiyum seviyelerini artırır ve artmış kalsiyum beyinde dopamin sentezini artırır [109, 110]. Düşük sıcaklıkta (4°C ) hareketsizlik serum ve beyin kalsiyum seviyesini anlamlı olarak artırırken dopamin seviyesi de artar. Yapılan çalışmalarda kalsiyumun beyinde kalmodulin bağımlı sistemde tirozin hidrosiklazı aktive ettiği [111, 112, 113] ve artmış dopamin seviyesinin çeşitli fonksiyonları düzenlediği [111, 114] gösterilmiştir. Sutoo ve arkadaşları soğuk stresine maruz hayvanlarda gastrik ülser gelişiminin beyinde kalsiyum/kalmodulin bağımlı dopamin sentezinin artmasına bağlı olduğunu düşünmektedirler [36].

Soğuk stresi sıçan beyinde  $Ca^{2+}$  artışını uyarır [115, 116]. Soğuk stresi kalsiyum seviyesini serumdakine göre beyinde daha geç ama daha fazla artırır. Sonuçlar soğuk stresle önce serum kalsiyumunun arttığını ve artmış serum kalsiyumun beyine transfer olduğunu ve çeşitli merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkilendiğini düşündürmektedir. Serum kalsiyumu

beyne transfer olup direk beyne enjekte edilmiş olup kalsiyum gibi dopamin sentezinin uyarır [117]. Kalsiyumun bu özelliği kalmodulin antagonistleriyle durdurulabilir [111, 112]. Kalsiyum kanal antagonistleriyle yapılmış çalışmada soğuk-hareketsizlik stresi gastrik lezyonlarının hepsinin azaldığı veya tamamen ortadan kaybolduğu gözlenmiştir [118]. Soğuk stresiyle gastrik ülser oluşumunda merkezi katekolaminerjik sistemin özellikle dopaminerjik sistemin etkisi vardır [119]. Sıçanlarda stresle uyarılmış gastrik patolojide merkezi dopamin faaliyetinin korucuyu rolü olduğu da bildirilmektedir [120]. Dopamin ve agonistlerinin strese bağlı gastrik lezyonları azalttığı da gösterilmiştir [121, 122]. Merkezi dopaminerjik sistem stresiyle uyarılan gastrik patolojiye ayrı rolle veya ayrı yollarla katılabilir. Çeşitli dopamin reseptör antagonistleri gastrointestinal lezyonları kötüleştirir veya diğer ülserojenik ajanlar verilmeden tek başlarına verildiğinde ülseri uyarırlar [123]. Normal albino sıçanlarda norepinefrinin hipotalamus içine enjeksiyonundan sonra gastrik sekresyon artışı ile doza bağımlı olarak gastrik ülserasyon meydana gelmiştir. Fakat dopamin ve 5-hidroksitriptofan (5-HT, serotonin) enjeksiyonu ile oluşmamıştır [119]. Mukozal bütünlüğün sağlanmasında dopamin aktivitesi çok gereklidir, bunun bozulması çeşitli gastrointestinal arızalara yol açar [124]. Genel olarak dopamin ve dopamin benzeri etki yapanlar sadece zayıf ülser engelleyici değildir, hayvanlarda ve hasta insanlarda gastrointestinal lezyonlar üzerine H<sub>2</sub> engelleyicileri veya kolin benzeri etki yapanlardan daha önemli etkide bulunmuşlardır [123, 125, 126, 127]. Literatürlerde dopaminin ülser üzerindeki rolü hala belirlenmemiştir. D<sub>1</sub> ve D<sub>2</sub> reseptörlerinin ülserasyon üzerine farklı etkileri vardır; D<sub>2</sub> agonist ve antagonistlerinin rolü şüpheli iken [121] D<sub>1</sub>'in uyarılması gastrik asit sekresyonunu inhibe eder [128].

Genel olarak kabul edilmektedir ki peptik ülser patogenezi karışıktır ve halen tam olarak anlaşılammıştır. Kabul edilmiş bazı gastrik ülserasyon patojenik faktörleri asit salınımının ve pepsin aktivitesinin artması, mukus ve bikarbonat salınımının azalması, gastrik duvarın kasılabilirliğinin artması ve gastrik mukozal kan akışının azalması olarak verilebilir [68, 129, 130, 131, 132]. Fiziksel ve kimyasal kaynaklı stres yapıcıların oksidatif stresi ve oksijen türlerin üretimini artırması da gastrik mukozada hasar meydana getirir. Bu mekanizmanın stresle gastrik ülser oluşumuna katıldığı gösterilmiştir [86, 133, 134, 135, 136]. Dengeyi tekrar sağlamak için bitki özütleri de dahil değişik iyileştirici ajanlar kullanılarak gastrik asit salınımı engellenir veya mukus üretimi artırılarak, yüzeysel epitel hücreleri sabitlenerek ya da prostaglandin senteziyle engelleyerek mukozal savunma mekanizması kuvvetlendirilir [62, 137].

### 2.3.2. Stres ülserinin patogenezinin sorumluluğu

#### 2.3.2.1 Mukozal harabiyete neden olan faktörler:

##### Asit sekresyonu:

Gastrik asidin aşırı salınımı ve gastroduodenal veya gastroözofagal ülserler günümüzde insanın acı çektiği yaygın durumlardır [138]. Stres ülser oluşumunda gastrik asit salınımındaki artış önemli faktör olarak unutulmamalıdır [139, 140]. Strese bağlı gelişen mide mukoza hasarında biraz asit varlığının gerekli olabileceği bildirilmektedir [86]. Asidin aşırı salınımı gastrik mukozadaki paryetal hücrelerde proton pompalayan  $H^+-K^+-ATPaz$  enzimi yoluyla kontrolsüz HCl salgılanması patolojik durumudur [141, 142] ve antisekretuar (salgılamayı önleyici) aktivite  $H^+-K^+-ATPaz$  enziminin inhibisyonu yoluyla düzenlenir [138]. Stres ülserlerinin patogenezinde mide lümenindeki hidrojen iyonlarının hücre içine geçerek intrasellüler asidoza neden olduğu ve azalmış mukoza kan akımının da hücre içine sızmış hidrojen iyonlarını ortamdaki uzaklaştıramadığı ileri sürülmektedir [79, 143]. Mukoza pH'sının 6,5'un altına indiği durumlarda stres ülserlerinin geliştiği bildirilmiştir [144]. Ancak deney hayvanlarında yapılan son çalışmalarda soğukta-hareketsizlik stresine bağlı gelişen mide ülserinde hiperasiditenin koşul olmadığı gösterilmiştir [63, 145] ve  $NaHCO_3$  gibi mide asidini nötralize eden bir madde verildiğinde ülserasyonu engelleyemediği bildirilmiştir [87].

##### Artmış mast hücre degranülasyonu ve çeşitli biyojenik aminlerin salınımı:

Mast hücreleri; mukozal [MMC (atipik)] ve bağ dokusu [CTMC (tipik)] mast hücreleri olmak üzere iki grupta incelenebilirler [146, 147, 148, 149, 150]. Her iki mast hücresi morfolojik, histokimyasal, biyokimyasal ve fonksiyonel olarak farklılık göstermektedir [147, 148]. Bu nedenle, inflamasyon ve immünolojik olaylardaki rolleri de farklı olmaktadır [147, 148]. Her iki mast hücresi granül içeriklerindeki farklı proteoglikanlar nedeniyle histokimyasal olarak farklı boyanma özellikleri gösterirler. Hem mukozal mast hücreleri hem de bağ dokusu mast hücreleri alcian mavisi ile mavi boyanırken sadece bağ dokusu mast hücreleri yüksek heparin içeriğine bağlı olarak safranin ile kırmızıya boyanırlar [146, 147, 148]. Bağ dokusu mast hücrelerinde histamin içeriği daha yüksek iken mukozal mast hücrelerinde daha düşüktür [147]. Gastrointestinal sistem, mast hücrelerinin her iki tipini de bulundurmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda stres sırasında mast hücrelerinin degranülasyonunun ve proliferasyonunun arttığı bildirilmiştir [151, 152, 153]. Soğuk-

hareketsizlik stresine maruz bırakılan kobay trakeasında ve sıçan testis interstisyumundaki mast hücrelerinin sayısının arttığı ve degranüle oldukları saptanmıştır [153, 154, 155, 156, 157]. Gastrointestinal sisteme ait mukozal mast hücreleri, mide bezlerinde ve çekumda mukoza tabakasında bulunurlar [150]. Bağ dokusu mast hücreleri ise özofagus, nonglandüler mide, dil ve yanakda bulunurlar [150]. Soğuk-hareketsizlik stresi sırasında, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ürünlerindeki artışın, sitoliz olmaksızın mast hücrelerinden histamin salınımını artırdığı bildirilmektedir [63]. Strese bağlı ülser mekanizmasında mide mukoza tabakasındaki mast hücrelerinin önemli rol oynadığı ve mast hücre degranülasyonu ile salınan histaminin olaya katıldığı bildirilmektedir [63, 158, 159, 160, 161]. Deneysel olarak soğukta-hareketsizlik stresine bağlı gelişen mide lezyonlarının patogenezinde de mide mukoza tabakasındaki mast hücre degranülasyonunun önemli rol oynadığı kabul edilmektedir [63, 159]. Çeşitli mast hücre stabilizator ajanlar kullanıldığında strese bağlı oluşan mide ülserlerinin önemli derecede engellendiği bildirilmektedir [160, 161, 162].

Brown ve arkadaşlarının öne sürdüğü histamin hipotezine göre de, histaminin salınımıyla mide ülserlerinin oluşumu ya asit sekresyonunu stimüle ederek ya da mikrodolaşım fonksiyonlarını değiştirerek olmaktadır [163]. Soğuk-hareketsizlik stresi uygulanan sıçanların mide mukozasında histidin dekarboksilaz aktivitesinin arttığı dolayısıyla histamin salınımının olduğu bildirilmektedir [164]. Histaminin H<sub>1</sub> reseptörünün aktivasyonu ile mide düz kasının kasılmalarında artış ve mukozal arteriyollerde dilatasyon, H<sub>2</sub> reseptörünün aktivasyonu ile de mukozal vazodilatasyon meydana gelmektedir [87]. Metiyamid ve simetidin gibi H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ile tedavinin ülserasyonu engellediği gösterilmiştir [163, 164].

Lipoksijenaz ürünleri gastrik mukozal bütünlüğü zayıflatır ve zararlı ajanların hasar yapıcı etkilerini artırır [165]. 5-lipoksijenaz yolağıyla üretilen lökotrienler enflamasyonda kısmen önemlidirler, bunlar mikrovasküler geçirgenliği artırır ve potansiyel kemotaksik ajanlardır [166]. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub> başlıca eosinofillerden, mast hücrelerinden, mukositlerden ve makrofajlardan salınır ve enflamasyon bölgesinde önemli patojenik madde olarak bulunurlar [167, 168, 169, 170]. Konturek ve arkadaşları LTC<sub>4</sub> ün stresle uyarılan ülserde mukozal lezyonları arttırdığını belirtmiştir [171]. Diğer taraftan LTC<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin gastrik hasarı küçülttüğü belirtilmiştir [172]. Lökotrienlerin asit salınımını arttırdığı bilinmektedir [173, 174]. Son çalışmalarda lökotrien sentezinin engellenmesinin değişik deneysel modellerde gastrik mukozal hasarı azalttığı gösterilmiştir [175, 176].

### Reaktif oksijen türleri:

Reaktif oksijen ürünleri, son yıllarda üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir ve bunların doku hasarı ile sonuçlanan, ülser gibi pek çok klinik tablonun patogenezindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Reaktif oksijen ürünleri atomik yada moleküler yapılarında çiftleşmemiş, bir yada daha fazla sayıda elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen, oldukça reaktif özelliğe sahip zararlı bileşiklerdir [177, 178, 179, 180]. Hücreler reaktif oksijen türlerine karşı enzimatik (superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan (glutatyon, vitamin C,A,E, vb) antioksidan sistemler geliştirmişlerdir [181, 182, 183].

Reaktif oksijen türleri normal fizyolojik olaylar sırasında devamlı üretilir ve antioksidan savunma mekanizmaları tarafından uzaklaştırılır [184]. Patolojik şartlarda reaktif oksijen türleri fazla miktarda üretilir ve lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasara neden olur. Reaktif oksijen türleri ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik hücre zarında veya hücreler arası moleküllerde oksidatif bozulmalara neden olur [185]. Bu hassas oksidan-antioksidan dengenin bozulması “oksidatif stres” olarak adlandırılırlar [180]. Serbest oksijen ürünlerinin oluşum hızı ile etkisizleştirme hızı arasındaki dengenin bozulması sonucu doku hasarı oluşturabildikleri başlıca organlar arasında ince barsaklar, mide, kalp, böbrek, karaciğer, pankreas, akciğer ve beyin sayılabilir [143].

Reaktif oksijen ürünlerinin sıklıkla oluştuğu durum postiskemik doku travmasıdır. Özellikle iskemik dokunun reperfüzyonu ile dokuya gelen bol miktardaki oksijen molekülü bir dizi reaksiyona girerek süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit oluşumuna ve böylece doku hasarına neden olmaktadır [177]. Strese bağlı akut ve kronik mide ülseri gelişiminde de reaktif oksijen ürünlerinin rol oynadığı bildirilmiştir. Bu serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu yoluyla doku yaralanmasına yol açar [181, 186, 187, 188, 189] ve bu serbest radikallerin temizlenmesi bu ülserlerin iyileşmesinde ve gastrik mukozanın korunmasında etkin rol oynar [25, 135, 190, 191, 192].

Yapılan deneysel çalışmalar soğuk hareketsizlik stresinin stres uygulanmamış sıçanlara oranla ülser miktarını, lipid peroksidasyonunu ve plazma kortikosteron miktarını arttırdığını göstermiştir. Yüksek lipid peroksidasyonu ve SOD seviyeleri dokuda superoksit üretimini artırarak hücrel radikal konsantrasyonunu artırır. Bu radikaller hücre bozulmasını zar lipidlerinin peroksidasyonunu, DNA zincirlerinin kırılması ve hücrel proteinlerin denatüre edilmesi yoluyla uyarırlar [193].

Organizmadaki oluşan reaktif oksijen ürünlerinin büyük çoğunluğu oksijen ile ilgilidir ve ilk oluşan reaktif oksijen ürünü süperoksit anyonu ( $\bullet\text{O}_2$ ) dur. Süperoksit anyonu, ortamdaki moleküler oksijene Hb, sitokrom, kinon, tiyol veya redoks metal gibi bir X donöründen serbest elektron transportu ile oluşur [179]. Aerobik hücrelerde bulunan süperoksit dismutaz (SOD) enzimi süperoksit anyonunu hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ve moleküler oksijene ( $\text{O}_2$ ) çevirmektedir.

Süperoksit anyonunun ikincil ürünü olan hidrojenperoksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), katalaz enzimi ve glutatyon varlığında glutatyon peroksidaz (GPO) enzimi ile suya dönüştürülmektedir [177, 178, 179]. Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit, geçiş metal iyonlarından olan  $\text{Fe}^{+2}$  ve / veya  $\text{Cu}^{+2}$  gibi iyonların varlığında Fenton reaksiyonu ile hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ) radikaline dönüşmektedir [177, 178, 179]. Soğukta-hareketsizlik stresine maruz bırakılmış sıçanların mide dokusunun koruyucu gastrik peroksidaz enzimi düzeyinde meydana gelen azalmaya bağlı olarak hidrojen peroksit düzeyinin yükseldiği, hidrojen peroksitten Fenton reaksiyonuyla oluşan hidroksil radikalinin de mide dokusunda lipid peroksidasyonunu başlattığı ileri sürülmektedir [63]. Bunun sonucunda mide dokusu hücrelerinde membran akıcılığı ve geçirgenliği artmakta, membran bütünlüğü bozulmakta ve sonuçta mide dokusunda ülserasyon meydana gelmektedir [63]. Reaktif oksijen türlerinin, özellikle  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in, gastrik mukoza hücrelerinde interlökin-8 ifadesini arttırdığı gösterilmiştir [194].

Stres, lipid peroksidasyonuna, bazı kritik hücrel proteinlerin oksidasyonuna ve ülserasyon sırasında reaktif oksijen türlerinin üretimini gösteren antioksidanların eksilmesine neden olur [181]. Stresle uyarılan SOD aktivasyonu ve GPO nun inaktivasyonu  $\text{H}_2\text{O}_2$  birikmesine yardımcı olur. Stres sırasında  $\text{O}_2$  artan artan bir hızda oluşur. Bu artmış SOD aktivitesi için bir delildir. Geçiş metal iyonları stres ülseri oluşumda önemli rol oynar.  $\text{O}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  den  $\text{OH}^-$  çok yüksek bir hızda oluşturulur ve bu stresle uyarılan gastrik ülserasyonda önemli bir oksidatif hasardır [63].

Antioksidanlar reaktif oksijen türlerinin gastrik hasar üzerindeki kötü etkilerini yok etmeye yardımcı olur. Son yıllarda antioksidan özellikleri olan bir çok bitki özütü ve bitki metabolitleri geniş olarak bildirilmiştir [195, 196, 197, 198, 199]. Bazı araştırmalar antioksidan bileşiklerin bazı antioksidan enzimlerin aktivitelerini arttırdığını göstermişlerdir [198, 199].

#### Artmış vagal uyarım:

Streste nervus vagus uyarımı artmaktadır [87]. Yapılan çalışmalarda stresle uyarılan mide mast hücre degranülasyonu ve histamin salınımında kolinerjik mediator mekanizmanın



da rol oynadığı bildirilmektedir [87, 158]. Stresle kolinerjik reseptör aktivasyonu sonucu, başlıca H<sub>2</sub> ve H<sub>1</sub> reseptörleri aracılığıyla ülser gelişimine katılan mide mast hücre kaynaklı histamininin salındığı kabul edilmektedir [87, 158].

#### Artmış mide düz kas kasılması:

Aç bırakılmaksızın soğukta-hareketsizlik stresine maruz bırakılan sıçanlarda mide motilitésinin arttığı ancak mide lezyonlarının gözlenmediği, bunun yanısıra aç bırakılan hayvanlarda soğukta-hareketsizlik stresi sonrası hem motilite artışı hemde mide lezyonlarının meydana geldiği bildirilmektedir. Soğukta-hareketsizlik stresine maruz bırakılan sıçanlarda mide düz kas kasılmalarının hem frekansı hem de amplitüdünde artış meydana geldiği gözlenmektedir [145, 156, 157, 200, 201]. Gastrik duvarın kuvvetli kasılması mukoza katmanlarında mekanik sürtünme oluşturur ve duvardaki damarları iskemi oluşturacak veya mukozal kapillerleri tıkayacak şekilde baskılar ve ülserasyonu kolaylaştırır [202, 203].

#### 2.3.2.2. Savunma mekanizması yetersizlikleri:

##### Mukozal bariyerin yıkılması:

Mide epitelinin lümen ve doku arasındaki H<sup>+</sup> iyon gradientini devam ettirme yeteneği mide mukozal bariyeri olarak adlandırılır. Bu bariyerin bazı ajanlar ve stres gibi çeşitli nedenlerle yıkılması sonucu H<sup>+</sup> iyonları mukozaya geriye doğru diffüze olurken, su, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve proteinler mide tümenine geçer, mukoza ve lümen arası normal elektrokimyasal gradient düzensizleşir. Bu değişiklikler mide mukozasında direkt hasara neden olmaktadır [86, 201].

##### Mukus/Bikarbonat salgısının azalması:

Mide epiteli hem kendi salgıları ile hem de alınan yiyeceklerle hasar görme riski altındadır. Ancak mide epiteli koruyucu ince mukus jeli ile örtülüdür ve mukus, mide lümenindeki irritan maddeler için fiziksel ve kimyasal bir bariyer olarak kabul edilmektedir [86]. Gastrik mukus gastrik mukozanın savunmasında önemli rol oynar ve gastrik epitelin korunma bariyerini sağlar [204, 205]. Musinin in vitro olarak reaktif oksijen türleriyle birbirini etkilediği bilinmektedir [206]. Gastrointestinal içeriğin yapısı gözönüne alındığı zaman, mukozanın asit, pepsin, yiyecek partikülleri, mikroorganizmalar, diğer toksinler, safra asitleri, bazen alkol ve ilaçlar gibi içeriklerle sürekli temas halinde olmasına rağmen iltihap veya nekroz oluşmadığı gözlenmektedir. Mukozal korumanın sağlanması ve mide ülserlerinin önlenmesi açısından mukusun rolü çok önemlidir. Bikarbonat iyonları gastrik ve duodenal mukozayı hidroklorik aside karşı korumada önemli rol oynar [207, 208].

Sıçanlarda açlık ve hareketsizlik ile oluşturulan stres sonucunda mukus salınımı azalır ve mukozayı koruyucu faktör ortadan kalkar [205, 209]. Heksozamin, mukus içeriğinin bir göstergesidir ve ülser oluşumunu durdurucu bir faktördür. Mide sıvısı ve mukoza içeriğindeki heksozamin miktarı ülser gelişen aç hayvanlarda çok düşük bulunmuştur [86].

#### Mide mukozal kan akımının azalması:

Gastrik mukozal mikrosirkülasyon mukozal bütünlüğü sağlamada önemlidir ve mukozal korumada önemli rol oynar [155, 156, 157, 210, 211]. Gastrik mukozal kan akışında düşüş luminal asidin uzaklaştırılmasını azaltarak, doku asitliğine ve doku hasarına neden olur [79]. Değişik stres çeşitlerinin gastrik mukozal kan akışına etki ettiği ve gastrik ülserasyona neden olduğu bildirilmiştir [92, 212]. Strese maruz bırakılmış sıçanlarda, arteriollerin kontraksiyonu sonucu mide mukoza kan akımı azalmakta ve iskemik değişiklikler meydana gelmektedir, bunlar başlangıçta geneldir ama daha sonra sadece belirli bir bölgede bulunurlar [81, 143, 213, 214, 215]. İskemi, dokunun harabiyetine, mukus bariyerin ve asid-pepsin içeriğinin değişimine neden olabilir. Mukozal kan akımı değişiklikleri sonucu gelişen iskemi ve doku hasan stres ülserinin meydana gelmesi için tetiği çeken bir faktördür [213]. Bir grup çalışmacı tarafından sıçanlarda mide hasarının büyüklüğünün mukozal iskeminin şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiş ve iskeminin mide epitelindeki enerji yetersizliği ile birlikte ülserasyona neden olduğu bildirilmiştir [86]. Stres altındaki sıçanlarda mide mukoza kan akımının normal sıçanlara oranla % 50 oranında azalması sonucu mide mukoza bariyeri yıkılır ve lümeden mukoza hücreleri içine doğru  $H^+$  iyonu geri emilimi, ülserasyona neden olacak derecede artmaktadır. Bunun sonucunda gelişen hücre içi asidoz ve azalmış mukoza kan akımının hidrojen iyonlarını ortamdan uzaklaştıramaması ülserasyona yol açmaktadır [143]. Stres sırasında mide mukoza kan akımının azalması iskemi ortamı yaratmakta ve bu ortamda reaktif oksijen ürünleri oluşumu hızla artmaktadır [135, 143, 156]. Deneysel olarak sıçanlarda soğukta-hareketsizlik stresine bağlı gelişen ülserlerde, mide mukozal kan akımının azaldığı ve serbest oksijen ürünlerinin oluştuğu bildirilmektedir [63, 135, 159, 186]. Lökotrienlerin pepsin salınımını uyararak mukozal kan akımını azalttığı bulunmuştur [165]. Lökotrien  $B_4$  lökositler için önemli kemotoksik faktör iken lökotrien  $C_4$  en önemli vazokonstriktörlerden biridir [165].

#### Epitel yenilenmesinin azalması:

Epitel yenilenme hızı, mukoza direncini etkileyebilir [216]. Stres sırasında mide mukozasında hücresel proliferasyonun, deoksiribonükleik ve ribonükleik asit sentezinin

azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir [86]. Bu hipoteze göre yapılan çalışmalarda hücre bölünmesinin uyarılması, protein ve deoksiribonükleik asit sentezinin artışı, strese bağlı gelişen ülserleri önlemektedir (82). Epidermal büyüme faktörü ve büyüme hormonu gibi maddelerin, protein ve DNA sentezini uyararak ülserleri inhibe ettikleri bildirilmektedir.

#### Prostaglandin sentezinin azalması:

Endojen prostaglandinlerin mukozal bütünlüğü sağlamada önemli rolü olduğu belirtilmiştir. Prostaglandinlerden özellikle PGE'nin, insanlarda ve hayvanlarda mide asit salgısını inhibe ederek hücreyi koruyucu etkisinin olduğu bildirilmektedir. Mide mukozasındaki prostaglandinin, mukozayı koruyup ülseri engellediği gösterilmiştir [63, 217, 218, 219]. Aspirin ve indometasin gibi ilaçlar, dokudaki prostaglandinlerin (PGE<sub>2</sub>) biyosentezini bloke ederek, mide içeriğine karşı mukozal direnci azaltırlar sonuçta prostaglandinin koruma mekanizması azalır ve böylece midede hasar meydana gelmektedir. Stres ülserinin patogeneğinde endojen prostaglandinlerin rolünün olduğu kabul edilmektedir [220, 221]. Stres, prostaglandin sentetaz aktivitesinde önemli derecede azalmaya ve mide mukozası tarafından sentezlenen endojen PGE'nin inhibisyonuna neden olup ülser gelişimini kolaylaştırmaktadır [63, 86, 136, 177]. Soğuk-hareketsizlik stresinde PGE sentezinin inhibe olduğu ve ülserasyonların geliştiği gösterilmiştir [220]. Deneysel olarak stresle mukozal hasar oluşturulduğunda dışarıdan prostoglandin verilmesinin hasarı engellediği gözlenmiştir [86].

Siklooksijenaz-2 enflamasyon gibi fizyopatolojik reaksiyonları düzenleyen prostaglandinlerin biyosentezi için anahtar bir enzimdir. Deneysel ülserlerde PGE sentezini uyarmak için siklooksijenaz-2 ifadesi artar [222]. Siklooksijenaz-2 inhibitörleri deney hayvanlarında akutaltı gastrik ülserlerin iyileşmesini geciktirir ve epitel hücre çoğalmasını angiogenesisi ve cerahat toplanmasını azaltır [222].

Bu bilgilerin ışığında, birçok faktörün birlikte çalışarak stres ülserinin gelişmesine neden olduğu anlaşılmaktadır. Bu faktörlerin etkileri karşısında bazı savunma mekanizmalarının yetersiz kalması sonucu, mide dokusunda strese bağlı ülserler gelişmektedir. Bu bağlamda stres ülserlerini engellemek ve etkin bir şekilde tedavi edebilmek için deneysel araştırmalar yoğun bir şekilde yapılmaktadır [37].

### 2.3.3. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar

Gastroduodenal ve peptik ülser tedavisi için çeşitli farmasötik ilaçlar geliştirilmiştir fakat bunlar fakir popülasyonlar için hala çok pahalıdır [223, 224]. Bu yüzden gastrik ve duodenal ülser tedavisi önemli araştırma konularından birisidir [37].

Prostaglandinler ve karbenoxolan gibi mevcut tedavi edici ajanların yan etkilerinden dolayı, peptik ülser hastalığının tedavisinde kullanılacak alternatif tedaviler ve bilhassa daha iyi hafifletici ve/veya iyileştirici ajanlar doğal bitki ürünlerinden bulunmaya çalışılmaktadır [62, 225]. Halk tarafından gastrik ve peptik ülserlerde dahil olmak üzere birçok gastrointestinal rahatsızlıkta birçok bitki kullanılmaktadır [41, 224].

Yıllarca ülser tedavisinde farmakolojik temel olarak “asit yoksa ülser yoktur “ sözü egemen olmuştur [226]. Fakat gastrik ülserli hastalar sıklıkla normal uyarılmış asit salgılarına sahip olmuştur [227]. Böylece ülser tedavisinde mukozal direnç en önemli faktör olmuştur. Şimdiki gastrik ülserin tedavisinde gastrik mukozanın savunma mekanizmasının kuvvetlendirilmesinin ülserasyona neden olan kötüleştirici faktörlerin azaltılmasından daha iyi olduğu anlaşılmıştır [62, 137]. Anti ülser ajanının ilk iyileştirici etkisi hassas denge faktörlerinin düzenlenmesi, sentezin, salınımın, glikoproteinlerin ve lipid içeriğinin kontrolü ve sonuçta mukozal bütünlüğü kuvvetlendirmek olmalıdır [228].

Gastrik asit salınımını engellemek veya yüzölçümünü azaltmak için mukus üretimini arttırmak veya prostaglandin sentezi ile engellemek için bitki özütleri de dahil değişik tedavi edici ajan kullanılır [229].

Peptik ülser tedavisinde kullanılan farmasötik ilaçlar aşağıdaki gruplara ayrılırlar: **i) Asid salgılanmasını azaltan ilaçlar:** Bunlar histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri (simetidin ve benzerleri), parasempatolitik ilaçlar (antikolinergik ilaçlar) ve paryetal hücre membranındaki proton pompasını inhibe eden ilaçlardır. Bunlardan histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri, parasempatolitik ilaçlara göre daha etkin bir şekilde asid salgısını azaltırlar. Proton pompası inhibitörü imidazol türevi ilaçlar asid salgılanmasını en güçlü şekilde bloke ederler ve sıfırlayabilirler (aklorhidri yapabilirler). Bunlardan omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol halen klinik kullanıma girmiştir. Refleks olarak gastrin salgılanmasını arttırdıklarından, deney hayvanlarında (sıçanda) mide karsinoidi oluşturduğu saptanmıştır. Bu olay gastrin'in fundus mukozasının enterokromafin-benzeri (enterochromaffin-like cells, ECL) hücreleri üzerine trofik etki yapması ile açıklanmaktadır. Ranitidin, nizatidin ve loksitidin gibi güçlü H<sub>2</sub>-blokörleri de sıçanda karsinoid tümör oluşturabilirler. Adıgeçen

ilaçların insanda böyle bir riski halen görülmemiştir. Asid salgısını azaltan yeni bir ilaç, gastrin reseptör blokörü proglumiddir; az sayıda hastada denenmiş ve peptik ülseri düzelttiği bulunmuştur, **ii) Antasid ilaçlar:** Salgılanmış asidi, kimyasal reaksiyona girerek nötralize eden bazik metal bileşikleridir, **iii) Mukozada ve özellikle ülserli alanda koruyucu bir tabaka oluşturan ilaçlar:** Bunlar sukralfat ve koloidal bizmut bileşikleridir. **iv) Sitoprotektif ilaçlar:** Bunlar ağızdan etkili olabilen metillenmiş prostaglandin E serisi maddeler ve dayanıklı prostasiklin analoglarıdır. Ülser tedavisinde fazla bir değeri yoktur. Özel durumlarda mide ve ince barsağı aspirin ve benzer NSAİİ'lerin ülserojenik etkisine karşı korumak için kullanılırlar. Bir kısmı deneme döneminde; mizoprostol ve rioprostil bazı ülkelerde pazarlanmıştır. Proton pompası inhibitörlerinin de bunlar kadar koruyucu etkisi vardır, **v) Helicobacter pylori'yi eradike eden antibakteriyel ilaçlar:** Bunlar arasında başta klaritromisin olmak üzere metronidazol, tetrasiklin ve amoksisilin bulunur [55].

Peptik ülser halkın en fazla muzdarip olduğu hastalıklardan birisidir. Halk tarafından bu hastalığın tedavisi için birçok bitki folklorik olarak bilinçsizce kullanılmaktadır. Bu bitkilerden birisi de *Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron)'dur [230]. Çalışmamızda ülseri tedavi edici etkisi araştırılmış olan bu bitkiyi biraz tanıyalım.

#### 2.4 SARI KANTARON (*Hypericum perforatum*)

*Hypericum perforatum* L. Clusiaceae (Syn. Hypericeae) familyasına bağlı olan ve sarı kantaron, binbirdelikotu, kanotu, kılıçotu, koyunkıran, kuzukıran, mayasılotu, yaraotu gibi değişik adlarla anılan bir bitkidir. *Hypericum* cinsinin dünyada 350-400, Türkiye’de ise 70 farklı türü vardır [230]. Dünyanın ılıman ve tropikal bölgeleri boyunca, çoğunlukla yol kenarlarında, çimenli nehir kıyılarında, bakımsız tarlalarda, kışı nemli yazı kurak olan bölgelerde yayılış gösterir. Hafif asidik-nötr topraklarda en iyi yetişir [231, 232]. *H. perforatum* Avrupa, Batı Asya ve Kuzey Afrika’da yerli olan çok yıllık çalı veya ot formunda olan uçucu yağ ve hiperisin içeren bezleri olan sarı çiçekli son yıllarda Amerika’da kültürü de yapılan bir bitkidir [17]. Yapraklar tek, karşılıklı ya da spiral şekilde dizilmişlerdir. 5 adet sepal tomurcuk içerisinde yerleşmiştir. 5 adet petal birbirinden bağımsız tomurcuk içinde buruşuk bir şekilde yerleşmiştir. Stamenler salkım şeklinde veya çok sayıdadır (şekil 2.1). Ovaryum st durumludur. Eksensel ya da parietal plasentalanma gösterir. Tohumları endosperm taşımaz [233].



şekil 2.1. *H. perforatum* L. bitkisinin genel görüntüleri

Hypericum terimi Yunanca hyper (üst) ve eikon (resim) kelimelerinin birleşmesinden gelir. Çünkü eski Yunan'da ve Roma'da Hypericum'un dallarını bu bitkinin mistik güçleri olduğunu ve kendilerin şeytani güçlerden koruyacağına inanarak evlerindeki resimlerin veya heykellerin üzerine koyarlardı [234], perforatum kelimesi de bitkinin yapraklarında deliklere benzeyen dış salgı bezleri olduğundan dolayı verilmiştir (Şekil 2.2). Yabancılar tarafından kullanılan ismi (St. John's Wort) Aziz John günü (24 Haziran)'nde çiçeklenmesinden kaynaklanmaktadır [235, 236].



Şekil 2.2. *H. perforatum* L. bitkisinin yaprak görüntüleri

*H. perforatum* özütleri yüzyıllardır travma, yanık, romatizma, ağrı, gastroenterit, histeri, altını ıslatma, depresyon [17], çürük, şiş, enflamasyon, anksiyete ile bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisi için tedavileri için geleneksel ilaç olarak kullanılmaktadır [237].

Avrupa'da Ortaçağ'da büyücülükte meşhur olan bu bitkinin Eski Yunanlılardan beri yaraları iyileştirici etkisi çok iyi bilinir. Anadolu'da bu özelliğinden dolayı ve insan sağlığına olumlu daha birçok etkisinden dolayı toplum hekimliğinde kullanılır [230]. *H. perforatum* bitkisinin kanıtlanmış yara iyileştirici etkisinin [238] yanı sıra antispazmotik (spazm giderici), yatıştırıcı, kurt düşürücü, antiseptik, antidepresif, antioksidan, antiviral ve antimikrobiyal,

hepatoprotektif (karaciğer koruyucu) [230], yara iyileştirici, diüretik ve antibiyotik [239] etkileri vardır.

Hypericum'un yağ preparatları haricen küçük yanıklar, yaralar, deri iltihapları ve sinir ağrıları için kullanılmaktadır. Bitki preparatları dahilen anksiyete ve depresif problemlerde kullanılır [17].

Bitkiden hazırlanan yağlı maseratın yara iyileştirici etkisi çok uzun zamandan beri bilinmektedir. Haricen ve dahilen kullanılan bu kırmızı yağın yangıları önleyici ve iyileştirici etkisi vardır. Yağın rengi ve etkisi kırmızı renkli bir diantron pigment olan hiperisinden ötürüdür. Bu ilaç aşırı kullanıldığında ve güneş ışığına maruz kalındığında fotosensitizasyona yol açar, cilt ve mukozada dermatit ve yangı oluşur [240].

*H. perforatum*'un yaprakları ve çiçekli dal uçları son yıllarda antidepresan etkilerinden dolayı popülerite kazanmıştır [14, 15, 16, 17] ve laboratuvar hayvanlarında da antidepresan benzeri fonksiyonu vardır [241, 242, 243]. *H. perforatum*'un antidepresan olarak kullanılan hidroalkolik özütleri bitkinin toprak üstü bölümlerinden elde edilir [239, 244]. Hypericum preparatları diğer antidepresan ilaçlara göre daha fazla kullanılmaktadır [17]. Bitkinin antidepresan etkileriyle alakalı birçok kontrollü çalışma ve inceleme yazısı mevcuttur [15, 16, 245, 246].

Hypericum en az 10 sınıf biyoaktif bileşik içerir; naftodiantron türevleri, flavonoidler, floroglusinol türevleri, prosiyanidinler, tanninler, esansiyel yağlar, aminoasitler, fenilpropanlar, ksantonlar ve diğer suda çözülebilen bileşikler (organik asitler, peptidler ve polisakkaritler) [17]. Bunlar her bitkide değişik yoğunlukta bulunur. Tür içindeki ve/veya gelişimdeki genetik varyasyonlar, ekolojik büyüme şartları, hasat zamanı, örneğin hazırlanması yöntemi, ışığa maruz kalma ve depolama şartları bu farklılığın nedenleridir [244, 247]. Çeşitliliğe rağmen standart biyoanalitik tekniklerle bitki özütünün yaklaşık % 20'sinin biyoaktif bileşiklerden oluştuğu saptanmıştır [244, 248].

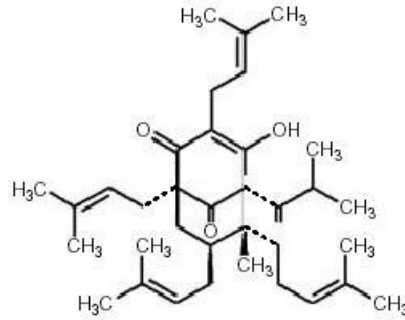
*H. perforatum*'un en önemli aktif içeriği, bir floroglusinol türevi olan hiperforin % 2-4, naftodiantronlardan hiperisinler % 0.1-0.3, flavonoidler % 2-4 mesela quersetin gikozitleri, rutin, hiperosid, quersitrin ve izoquersitrin ve onun aglikon quersetini ve biflavonoidler % 0.1-0.5'lerdir. *H. perforatum*'daki biflavonoidler doğada nadiren bulunur [239, 244, 249, 250, 251].



### 2.4.1. *Hypericum perforatum*'un Aktif Bileşikleri:

#### 2.4.1.1. Floroglusinoller

Çiçek ve tomurcuklarında hiperforin (Şekil 2.3) ve adhiperforin adı verilen floroglusinol bileşikleri vardır [17].



Şekil 2.3 *H. perforatum*'un içerdiği floroglusinollerden hiperforin'in kimyasal yapısı

Işık ve havada stabil olmayan hiperforin *H. perforatum* özütlerinde %1-5 oranında bulunur. Miktarında kurutma ve saklama koşulları çok önemlidir [252]. Değişik şartlardaki deneylerde hiperforinin değişik konsantrasyonlarda olması değişik sonuçlara neden olabilir [253].

Hiperforin beyine geçer ve farmakolojik özelliklere katkıda bulunan konsantrasyona bağlı davranış göstererek nöronal zarlarda fizikokimyasal özelliklere etkide bulunur [254].

Son yapılan çalışmalar hiperforinin bazı nörotransmitterlerin reuptake'inin inhibisyonunda önemli bir etken olduğunu bildirmektedir [252, 255, 256]. *H. perforatum*'un hiperforin ve adhiperforin haricindeki diğer bileşenleri uptake'i inhibe edici özellik göstermemektedir [257].

Hiperforin, norepinefrin, dopamin, serotonin, GABA ve L-Glutamat'ın sinaptosomal reuptake'ini inhibe eder [258, 259, 260, 261, 262]. Bu mekanizma özel bağlanma bölgeleriyle değil özgül olmayan katyon kanallarının fonksiyonuyla oluşur [262, 263, 264]. Hiperforin aynı zamanda GABA, NMDA ve AMPA reseptörleri tarafından düzenlenen cevapları inhibe eder ve presinaptik kalsiyum kanallarının açılmasını kolaylaştırır ve intersinaptik aralığa nörotransmitter salınımına neden olur [236, 265]. Hiperforinin sinaptosomlardan ve beyin bölümlerinden GABA ve glutamat salgılattığı da bulunmuştur [265, 266]. Kronik altı

uygulamalarda sıçanlarda  $\beta$ -reseptör down regülasyonunu uyarır ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör yoğunluğunu azaltır [241, 267]. Hiperforin i.p. enjeksiyondan sonra sıçan beyinde serotonin, norepinefrin ve dopaminin ekstraselüler konsantrasyonunu artırır [258]. Aynı zamanda L-glutamat ve GABA'nın sinaptosomal uptake'ini inhibe eder [252, 261] ve sıçan beyinde ekstrasellüler L-glutamat seviyesini artırır [258].

*H. perforatum*'un lipofilik bileşimi olan hiperforin beyinde bazı iyonik davranış mekanizmalarına etki eder [268]. Hiperforin konsantrasyonları serotoninin trombositlere uptake'ni inhibe eder. Aynı zamanda hücre içi sodyum konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle serotonin uptake'ini engellemenin hücre içi Na konsantrasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir [262].

Hiperforinin düşük dozlarının carpus striatumda asetilkolin salıverilmesini arttırdığı bulunmuştur [269]. Asetilkolinin öncülü olan kolinin sodyum-bağımlı uptake'ini de engeller [269].

*H. perforatum* özütü veya hiperforinin serotonin nörotransmisyonu üzerine etkisi olduğu kesindir. Fakat bu etkinin *H. perforatum*'un antidepresan aktivitesiyle ilişkili olup olmadığı halen bilinmemektedir [270].

Hiperforin önemli antieflamatuar özellikler gösterir ki bu karışık yollardan olabilir, eikozanoid biyosentezinin inhibisyonu önemli biri olabilir [271].

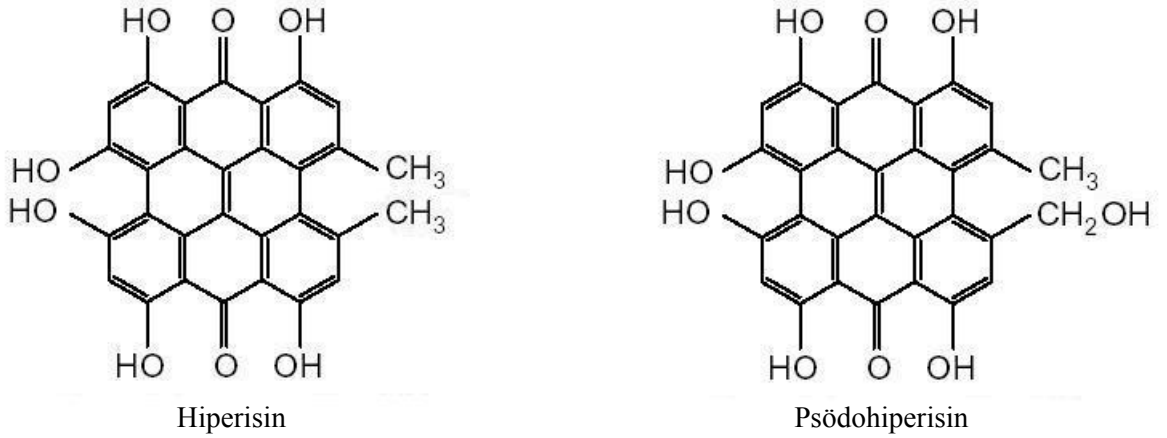
Hiperforin doğal siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenaz inhibitörlerinden biridir [271]. Bu iki inhibitör etki *H. perforatum*'un ve hiperforinin iltihabi deri problemlerini tedavi etmede kullanılma nedenini açıklamaktadır. Bundan başka, hiperforin bu antieflamatuar profili spesifik siklooksijenaz ve lipoksijenaz inhibitörlerinin gastrik yan etkileri görünmeden göstermektedir. Bu grup hiperforinin reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve elastas salınımını inhibe etmesini de içeren lökositlerin diğer proantieflamatuar cevaplarına engel olduğunu rapor etmiştir. Bu etkiler hiperforinin G-protein sinyallerini engelleyerek reseptörle düzenlenen kalsiyum mobilizasyonunun baskılanması sonucu gibi görünüyor [263].

Antidepresif etkileri yanında hiperforin antibakteriyel aktivite gösterir [272, 273], periferik kan mononükleer hücrelerinin ve tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder ve apoptosisi uyarır [274, 275].

### 2.4.1.2. Naftodiantronlar

Bitkinin çiçek açan kısımlarında hiperisin (Şekil 2.4a) ve psödohiperisin (Şekil 2.4b) adı verilen naftodiantronlar bulunur. Yakın geçmişe kadar bitkinin antidepresan etkilerinin bu iki bileşikten kaynaklandığı düşünülmekteydi. Bitkide % 0.05-0.3 oranında bulunurlar [244].

Önceleri *H. perforatum* özütünün antidepresan etkisinin hiperisinin MAO engelleme özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüş olsa da [256, 276, 277] bu birçok çalışma tarafından onaylanmamıştır [252, 261, 268]. Bu etkinin çok yüksek dozda olduğu saptanmış [278, 279] ve ip olarak 100 mg/kg özüt verildiğinde mono amin oksidaz (MAO) üzerine etki görülmemiştir [278]. Ayrıca hiperisinin beyne geçişinin sınırlı olduğu görülmektedir [280]. Bununla birlikte engelleme potansiyelinin antidepresan fonksiyonu için çok düşük olduğu bildirilmektedir [277, 281].



Şekil 2.4. *H. perforatum*'un içerdiği naftodiantronlardan bazılarının kimyasal yapıları

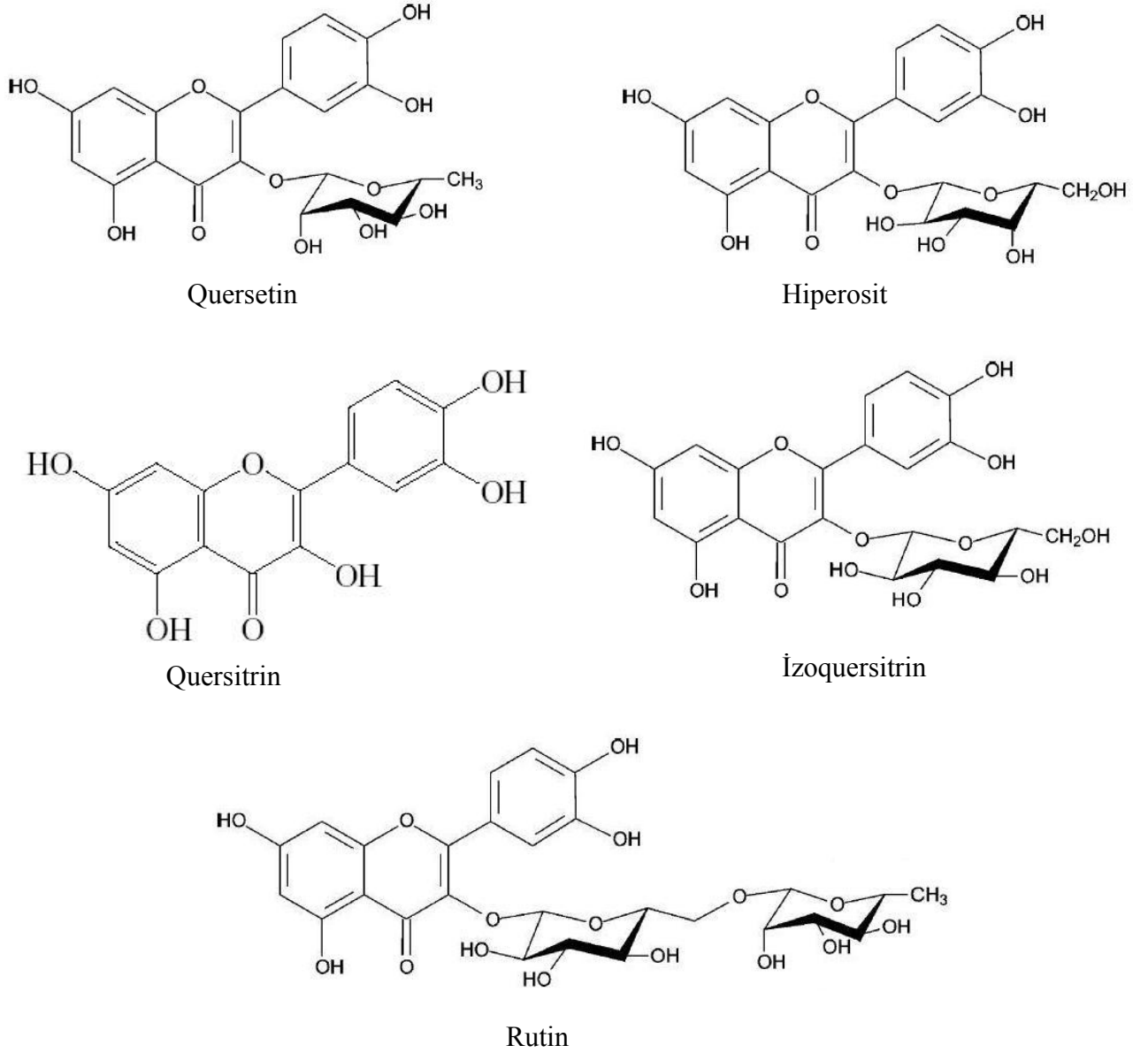
Hiperisin serotonin, dopamin veya noradrenalinin reuptake'ini inhibe etmez [252].

Hiperisinin fototoksisiteyi ve apoptosisi uyaran etkileri olduğuna [282, 283] dair birçok çalışma vardır.

### 2.4.1.3. Flavonol glikozitler

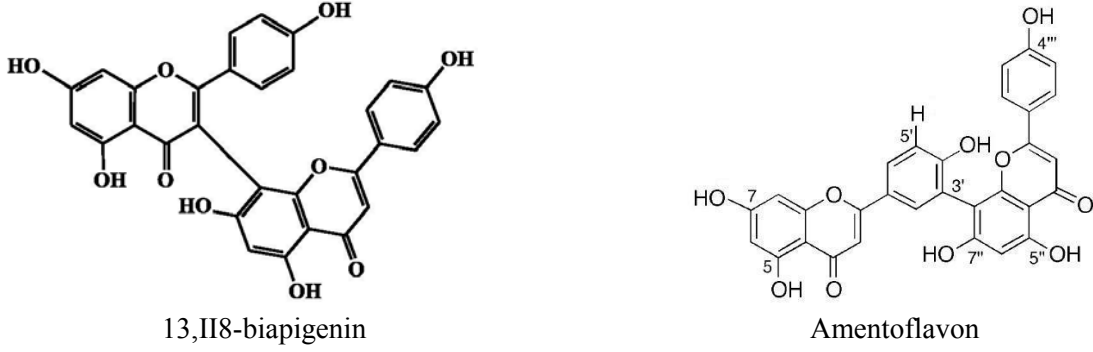
Flavonoidler bütün damarlı bitkilerde bulunan ve dolasıyla insan diyetinde de yer alan bileşiklerdir [284, 285]. Bu bileşiklerin biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir. Araştırmalar merkezi sinir sisteminde bazı nörotransmitter reseptörleri üzerine etkileri olduğunu bildirmektedir [286]. Kısmen GABA<sub>A</sub> reseptörü benzodiazepin bağlanma bölgesi üzerinden etkileri olduğu düşünülmektedir [284, 285, 286, 287].

Bitkinin yapraklar, sap, çiçek ve tomurcukları gibi yer üstü kısımlarında quersetin (Şekil 2.5a), hiperosit (Şekil 2.5b), quersitrin (Şekil 2.5c), izoquersitrin (Şekil 2.5d), rutin (Şekil 2.5e), kampferol, luteolin ve mirisetin gibi çok sayıda flavonoid bileşikleri vardır.



Şekil 2.5. *H. perforatum*'un içerdiği flavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları.

Ayrıca biflavonid olarak doğada nadir bulunan 13,118-biapigenin (Şekil 2.6a) [249, 250, 251] ve amentoflavon (Şekil 2.6b) [17] bulunur. Biapigenin genel olarak bitkinin tomurcuklarında ve çiçeklerinde bulunur [249, 250, 251].



Şekil 2.6. *Hypericum perforatum*'un içerdiği biflavonol glikozitlerden bazılarının kimyasal yapıları .

*Hypericum*'un içerdiği flavonoidler sentetik MAO inhibitörlerinin kimyasal yapısına benzer [288]. Quersetin, luteolin ve kampferol flavonoidlerinin in-vitro olarak MAO engelleyici fonksiyonu gösterilmiştir [279]. Bununla birlikte engelleme potansiyelinin antidepresan fonksiyonu için çok düşük olduğu bildirilmektedir [277, 281]. Hiperosit, quersittrin, izoquersittrin ve amentoflavon flavonoidlerinin benzodiazepin ve GABA reseptör agonistliği ile sedatif etki gösterdiğine dair in-vitro deliller vardır [277, 287, 289].

Amentoflavon beyin benzodiazepin reseptörlerine yüksek ilgi gösteren bir bileşiktir [287].

Radioligand bağlama çalışmalarıyla biapigeninin norepinefrin ve L-glutamat'ın sinaptosomal uptake'ini ve serotonin reuptake'ini inhibe ettiği saptanmıştır [257].

Bitkinin hidroalkolik özütünde yer alan % 2-4 oranındaki flavonoidlerin antidepresan özellikle ilişkili olmadığı düşünülmektedir [270].

Quersetin ve diğer flavonoidler bitkinin antieflamatuar etkisini göstermesine yardımcı olur [19].

Hücreleri oksidatif zarardan korumak için her flavonoid bileşiğin ayrı mekanizması olduğu bildirilmiştir. Koruma için 3 ayrı mekanizma vardır: i) intraselüler GSH nin artması, ii)

reaktif oksijen türlerinin seviyesinin direk azalması, iii) yüksek reaktif oksijen türlerine rağmen  $Ca^{+2}$  etkisinin önlenmesi [290].

H. perforatum özütleri sıçan serebral zarlarında otooksidasyon modelinde serbest radikal temizleyici etki gösteren rutin, quersetin ve quersitrin gibi flavonoidler içerir [291]. Quersetinin antioksidan aktivitesi sıçan endotoksemi modelinde fosfolipid miktarını artırırken melondialdehit miktarını azaltarak beyin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [292].

Quersetin, antioksidan aktivite de dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Bir çok patolojide önemli koruyucu olarak rol oynar [293, 294].

Quersetin sıçan kanında ve beyin homojenatında nitrik oksit sentazı inhibe etmektedir [295].

Flavonoidlerin (quersetin)'in malignat hücrelerin büyümesini inhibe ettiğine [296, 297] dair birçok çalışma vardır.

Flavonoidler doğal olarak mide koruyucu etkiye sahiptir [298, 299]. Flavonoidlerin biyolojik etkisini açıklamak için birçok mekanizma düşünülmektedir; mukozal prostaglandin içeriğinde artış, mast hücrelerinden histamin salgılanmasının azalması, asit salgılanmasının engellenmesi ve *Helicobacter pylori* büyümesinin engellenmesi . Buna ek olarak flavonoidlerin sindirim sisteminde ülser yapıcı ve erozyona neden olan serbest radikalleri temizleyici özelliği de bulunmuştur [300].

Alkoloidler, flavonoidler ve polifenoller içeren bitkilerin antioksidan etki gibi bir çok koruyucu etkisi ve bir çok biyolojik özellikleri olduğu bildirilmiştir [47]. Antiviral, antitrombotik, antiiskemik, antihistaminik, antienflamatuar, antioksidan ve serbest radikal temizleyici özellikleri gösterilmiştir [294, 301, 302, 303]. Antioksidan özelliklerini lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan yüksek aktiviteli oksijen türlerinden  $\cdot OH$  [304] ve  $O_2\cdot^-$  [305, 306] üzerine gösterirler. Doğal bir flavonoid olan quersetinin vazodilatasyon gibi vazoaktif özellikleri olduğu, siklik fosfodiesterazı inhibe ederek pıhtılaşmayı engellediği bilinmektedir [294]. Bu flavonoidin değişik metodlarla yapılmış ülser modellerinde koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir [190, 307, 308, 309]. Bu flavonoid ksantinoksidaz ve lipid peroksidasyonu engelleyerek  $O_2\cdot^-$  ve  $\cdot OH$  yi temizler [310]. Quersetin aynı zamanda gastrik mast hücrelerinden histamin salınmasını engeller. Bu nedenlerle bu bitki potansiyel bir antiülserojenik ajandır [311, 312, 313, 314]. Ayrıca gastrik mukozal koruyucu faktörleri aktive ettiğine dair deliller de vardır

[309]. Myeloperoksidaz aktivitesinin artışını engelleyerek nötrofil infiltrasyonu ile oluşan etkilerden gastrik mukozayı korur ve böylece antienflamatuar etki gösterir [315].

Doğal flavonoidlerin *invivo* ve *invitro* olarak oksijen radikalleri üzerine araşidonat mekanizmasının siklooksijenaz veya lipoksijenaz yollarında herhangi bir basamakta etkili olarak temizleyici özellikleri olduğu bilinmektedir [303, 316]. Bu önemli etkinin yanında membran sabitleyici etkileri ve metabolizmada bazı düzenleyici rolleri de bulunmaktadır [317]. Bazılarının mukosal prostaglandinleri ve gastrik mukozadaki mukusu arttırdığı gösterilmiştir. Birçoğu çeşitli deneysel ülser metodlarında gastrik mukozal lezyonu önlemiştir ve değişik nekrotik ajanlara karşı gastrik mukozayı korumuştur [307, 318, 319, 320]. Doğal bir flavon türevi olan rutin antienflamatuar ve vasoaktif özellikleri bilinmektedir [321, 322] kapiller geçirgenliği azaltır, periferik kan damarlarını büzücü etki gösterir ve trombosit-aktif edici faktörün mukozadaki miktarını azaltır [319]. Hayvan modellerinde hareketsizlik stresine bağlı gastrik mukozal ülserasyonu önler [323]. Bu flavonoid önemli bir antilipoperoksidant ajandır [324] ve hidroksil superoksit radikalleri için kuvvetli bir temizleyici olduğu bulunmuştur [317, 325, 326]. Bütün superoksit ve hidroksit radikalleri lipid peroksidasyonunu başlatarak ve interstitial matriksi bozarak doku hasarına neden olurlar [327]. Bunların oluşumlarını engelleyen veya oluşmuş serbest oksijen radikallerini temizleyen maddeler potansiyel antiülserogenik ajandırlar [308].

#### **2.4.1.4. Ksantonlar**

Hypericum'da bulunan ksantonların *in-vitro* olarak MAO-A ve MAO-B'yi kuvvetli olarak engellediği gözlenmiştir [328]. Fakat ksantonlar bitkinin köklerinde bulunduğundan ve özütlerde kökler kullanılmadığından bitkinin antidepresan biyoaktivitesinden sorumlu tutulmamaktadırlar [17].

#### **2.4.1.5. Diğer bileşikler**

Bitkide ayrıca prosiyanidinler, tanninler, komarinler, aminoasitler, fenilpropanlar vardır [17].

Tannin içeren bir çok bitkinin antiülserogenik özelliği olduğu bildirilmiştir. Tanninlerin gastrik mukozanın dış yüzeyini bir nevi katranladığı ve daha az geçirgen hale getirdiği ve kimyasal ve mekanik yaralanmaya veya bozulmaya karşı dirençli hale getirdiği bilinmektedir [329]. Kanamayı kesici etkileri, ülser bölgesinde mikroprotein çökmesine neden olur ve böylece yara üzerine salgılardan etkilemesini önleyici katman oluşturur ve altta kalan mukozayı toksinlerden ve diğer zarar vericilerden korur [330, 331, 332].

Tanninler ve polifenoller ortak bir takım fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir; bu özellikler onların fizyolojik ve farmakolojik faaliyetlerinin temelini oluşturur; bunlar antioksidan ve radikal temizleyici özellikleri ve proteinler ve polisakkaritler gibi diğer moleküllerle kompleks yapabilmeleridir [333]. Bitki polifenollerinin lipid peroksidasyonunu engellediği ve hidroksit, superoksit ve peroksit gibi radikalleri temizleyebildiği bilinmektedir [334].

Diğer taraftan tanninler ülser gelişimini protein çökeltme ve damar kastırıcı etkileriyle de önleyebilir [335].

#### **2.4.2. *Hypericum perforatum* özütü**

Kemirgenlerin beyinlerinde hiperforin gibi *H. perforatum* özütü de nörotransmitter seviyelerini düzenler [336]. Etkili doz için 300 mg/kg özüt verilmesi gerekir. Hiperforin etkisini 280 nm plazma seviyesinde gösterir ki bu dozda bu seviyeye ulaşır [337]. İnsanlarda kullanılan dozaj da aynıdır [337].

*Hypericum* özütleri beyinde serotonin, noradrenalin ve dopaminin sinaptik uptake'ni azaltır [256, 259, 260] ve monoamin seviyelerini etkiler [258, 338]. *Cott H. perforatum*'un baştan savma yapılmış özütünün GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, adenosine, benzodiazepin ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörlerine yüksek ilgi duyduğunu bildirmiştir [277]. 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerinin beyin seviyelerinin *hypericum* özütünün uzun süreli verilmesini takiben arttığı bildirilmektedir [339].

*Hypericum* özütleri MAO-A ve MAO-B aktivitesini inhibe eder [256, 261]. Fakat özütün MAO-A ve MAO-B inhibisyon özelliği çok zayıftır [256, 277].

*Hypericum* nörotransmitterlerin (5-HT, dopamin, noradrenalin ve glutamatin) ekstraselüler beyin konsantrasyonunu artırır [258]. Monoamin uptake'inin azalması direk taşıyıcı üzerine etkiden çok, sinirsel transmembran sodyum/klorür gradientinin azalmasıyla oluyor gibi görünmektedir [262, 340]. Bu etki beyinde bu monoaminlerin hücre dışı konsantrasyonlarını artırabilir [341]. Diğer çalışmalar *H. perforatum*'un engelleyici etkisinin, monoamin oksidaz (MAO), katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve dopamin β-hidrokilaz (DBH) üzerine olduğunu düşündürmektedir [279, 342, 343, 344].

*H. perforatum* 5-HT'nin sıçan beyin korteksindeki konsantrasyonunu artırır [345]. *H. perforatum* serebeller nöronlarda P tipi yüksek voltajlı aktivasyon Ca<sup>+2</sup> kanallarındaki Ca<sup>+2</sup>'nin aktivasyon kinetiğini ve voltaj bağımlılığını ayarlayarak merkezi sinapslarda nörotransmitter salınımına etki eder.



Birkaç çalışma *H. perforatum*'un anksiyolitik etkisi bulunduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalar *H. perforatum*'un uygulanmasının hastalarda panik atak sayısını düşürdüğünde göstermektedir [346, 347].

*H. perforatum* özütleri enflamasyon önleyici ve ağrı kesici etki gösterir [18]. *H. perforatum*'un antidepresif etkileri hakkında çok sayıda çalışma olmasına karşın antieflamatuar etkisinin moleküler temeli hakkında çok az şey bilinmektedir. *H. perforatum*'un lipofilik özütleri yüzeysel yaralara, yara izlerine, yanıklara ve deri iltihabına tavsiye edilir [348]. *H. perforatum*'un antieflamatuar etkisi quersetinin proenflamatuar sinyal yollarını inhibe edici etkisine bağlanmaktadır [19], son zamanlardaki çalışmalar hiperforine de bir anahtar rol vermektedir. Hiperforinin epidermal hücre lenfosit reaksiyonu ve T lenfositlerinin proliferasyonu üzerine inhibe edici etkisi gösterilmiştir [275]. *H. perforatum*'un veya içeriğinde bulunan quersetinin antieflamatuar etkisi bazı raporlarda nükleer faktör-KB aktivasyonunu inhibe etmesine [349], protein Kinaz C'yi inhibe etmesine [350] ve lipopolisakkarit, sitokin veya P-maddesiyle uyarılmış siklooksijenaz 2 nin ifadesinin, inducible nitrik oksit sentazın [351, 352] veya interlökin-6 nin [353, 354] azaltmasına bağlanmaktadır.

Superoksit gibi serbest oksijen radikalleri merkezi sinir sisteminde hasar oluşturur [355, 356], antioksidan özellik gösteren ilaçlar etkilerini merkezi sinir sisteminde gösterirler [237]. Superoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksit radikali ( $OH^\cdot$ ) gibi serbest radikaller hücre ölümüne öncülük eden lipid peroksidasyonuna neden olur [357]. Önceden yapılmış çalışmalara göre polifenoller, flavonoidler ve terpenler içeren birtakım bitki ürünleri ve bitki özütleri antioksidan etki gösterirler [358, 359]. *Hypericum* özütünün düşük dozları antioksidan aktivite gösterir [20]. *H. perforatum* özütü antilipid peroksidasyon özelliği göstermiştir [20, 21]. *H. perforatum* belirgin bir şekilde ksantin oksidaz (XO) aktivitesini inhibe eder [21, 22], XO enziminin inhibisyonu  $O_2^-$  radikalinin temizlenmesine katkıda bulunabilir [23]. *H. perforatum*'un alkolik özütünün lipid peroksidasyonu üzerine antioksidan etkisi hidroksil radikalinin temizlenmesi ve  $Fe^{+2}/Fe^{+3}$  iyonlarıyla şelat yapması ve superoksit radikallerinin üretimini inhibe etmesi sonucudur [21]. Bu sebepten *H. perforatum*'un demir iyonlarına bağlanabildiği ve hidroksil radikalini temizleyebildiği fikri çıkabilir [23]. Hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri apoptik veya nekrotik hücre ölümüne neden olan biyolojik molekül hasarına yol açar [360]. Antioksidanlarla fazlalık reaktif oksijen türlerinin uzaklaştırılması veya oluşumunun baskılanması oksidatif hücre ölümünü önleyici etki yapabilir [23]. *H. perforatum*, hiperisin ve hiperforin yanında reaktif oksijen türleri (ROT) temizleyici olarak etki eden fenolik bileşikler gibi aktif bileşenler içerir [20]. Fenolik

bileşiklerdeki serbest –OH gruplarının antioksidan aktiviteden sorumlu oldukları bildirilmiştir [22]. Hiperisin 6 hidroksil grubu içerir bu diğer bitki polifenollerinden daha fazladır [361].

*H. perforatum* prejangktional sinir sonlanması üzerinden sıçan mesane kasılabilirliği üzerine engelleyici etkide bulunur [362].

*H. perforatum*'un etki mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır, NA, serotonin, GABA ve glutamat için potansiyel bir inhibitör olduğu gösterilmiştir [342, 363]. *H. perforatum*'un büyüme hormonu ve kortizolü yükselttiği [364, 365, 366] prolaktini düşürdüğü belirlenmiştir [367].

Halk tarafından ülser tedavisi için kullanılan bu bitkiyi inceledikten sonra ülkemizde bulunmayan fakat veterinerler tarafından hayvanlardaki değişik ülseratif olgularda özütü kullanılan [24] *Tarantula cubensis* örümceğini ve özütünü biraz tanıyalım.

### 2.5 *Tarantula cubensis*

*Tarantula cubensis* örümceği için değişik kaynaklarda değişik isimler verilmektedir ve bu kaynaklarda genellikle Küba'da yaşayan birden çok *Tarantula* türü bulunduğu ve bunların değişik türler olduğu fikri ileri sürülmektedir. MacFarion, Meksika ve Küba'da yaşayan ve *Tarantula hispana* ile aynı familyada yer alan bir tür olduğunu bildirirken; Clarke, *Mygale cubensis*, *Aranea pedula* ve *Cuban tarantula* isimleri ile kaydetmiş; Lippe ise büyük, koyu kahve renginde tüylü Küba örümceği demiş; Hering ve arkadaşları ise Güney Karolina ve Teksas'da da bulunan büyük, koyu kahve renkli ve *Tarantula hispana*'dan daha tüylü, fazla zehirli olmayan *Mygale cubanensis*'in diğer bir adı *Cuban tarantula*'dır demektedirler. *Mygale lasiodora* da Cuban tarantula olarak tanımlanmaktadır ve sistematğinde problem vardır. Allen iki ayrı ısırık vakasında semptomlarına bakarak türlerden birini *Mygale lasiodora* diğerini *Mygale avicularia* olarak kaydetmiştir. Bütün bu bilgilere bakarak birden fazla örümcekten söz edildiği ve bunların *Phormictopus*, *Citharacantus*, *Avicularia*, belki *Cyrtopholis* veya *Holothele* cinslerinden birisine ait olduğu Taylor ve arkadaşları tarafından düşünülmektedir (Şekil 2.7) [368].



Şekil 2.7. Bir *Phormictopus cubensis*'in görünüşü (♀)

Richardson-Boedler ve makalesindeki kaynaklara göre Orthognatha (syn: Mygalomorphae) subordosuna ait olan *Mygale cubanensis* (syn: *Tarantula cubensis*) Theraphosidae familyasına girer. Bazı araştırmacılar bu türün ismini *Eurypelma spinicrus* olarak da bildirmektedir [369].

Homoepatik ilaç yapılan *Tarantula cubensis* (syn: *Mygale cubanensis*) koyu kahverenkli, tüylü bir Küba örümceğidir (Şekil 2.8). Örümceğın büyük, fare benzeri, tüylü Tarantulaların bulunduğu Mygale cinsinden olduğu söylenmesine rağmen, Küba'dan yeni örnek aramaları başarısızlığa uğramıştır. Bazı kaynaklar örümceğın Tarantula adı verilen örümceklerden arasında başka bir cins olan *Lycosa*'ya bağlı olduğunu bildirmektedirler [369].



Şekil 2.8 *T. cubensis*'in görüntüsü

Kurbanlarını ısırđında fasia ve tendonlarda da kabuklanan nekrotik lezyonlara neden olur ve buna eşlik eden sistemik etkiler çocuklarda ölüme neden olabilir [369].

*T. cubensis*'in terapötik kullanımı bulaşıcı deri hastalıkları içindir, klinik uygulamaları genişletilecek olursa uyuşukluk, tifo, öldürücü difteri, solunum problemleri (boğmaca, akciğer vereminin son safhaları), kangren ve sol taraf koreası (vücudu titreten ve sıçratan sinir hastalığı) için kullanılır [369].

### 2.5.1 *Tarantula cubensis* özütü (Therane kron)

Therane kron, *T. cubensis*'in alkoldeki ekstraktı olup, sığır, at, koyun, keçi ve köpeklerde ayak ve tırnak çürükleri, doğum kanalı ülser ve apseleri, her türlü yangılı ve nekrotik olgularda, kan akımını ve emilimi sağlayarak, tek dozda çok hızlı iyileşme sağlayan orjinal tek ekstrakttır [24].

Therane kron'un 4 ayrı ve önemli özelliği vardır [24]. Bunlar;

1. Demarkasyon: Therane kron'un bu özelliği hasarlı bölgedeki canlı ve ölü dokuların, hücresel düzeyde birbirinden ayrılmasını ve her türlü ölü, yabancı ve patolojik dokuların vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Demarkasyon özelliği sayesinde; Papillom, tümör, her türlü proliferatif ve nekrotik olgular, köpeklerdeki meme tümörleri, sığır, koyun ve keçide memede oluşan papillomlarda.

2. Rejenerasyon: Therane kron, atılan ölü dokuların yerinde veya iyileştirme gerektiren tüm dokularda hızlı düzelme ve epitelizasyon ile şaşırtıcı bir canlanma ve iyileşme sağlar. Rejenerasyon özelliği sayesinde, yaralar, ülserler, iyileşme eğilimi göstermeyen kronik yaralar, piyeten, panaritium ve diğer ayak hastalıkları, şap, ektima ve çiçek lezyonları, doğum kanalı yırtık ve lezyonları ile retensiyo secundinarumda.

3. Rezorpsiyon: Therane kron, dokularda biriken her türlü ödem, şişlik, sıvı ve iltihap birikiminin eliminasyonunu sağlayarak iyileşmeyi hızlandırır. Rezorpsiyon özelliği sayesinde, tam absorpsiyon sağlar. Dokularda biriken her türlü ödem ve yangı neticesinde biriken sıvının emilimini sağlayarak iyileşmeyi hızlandırır.

4. Antiflojistik: Therane kron, şiddetli enflamasyon oluşumunu engeller ve enflamasyonlu dokuların normale dönmesini sağlar. Antiflojistik özelliği sayesinde; yangı oluşumunu engeller ve oluşan semptomları giderir.

Endikasyonları:

Ayak ve tırnak çürükleri, doğum kanalının ülser ve abseleri başta olmak üzere, her türlü nekrotik, flojistik ve proliferatif olguların absorpsiyon ve demarkasyonunu sağlamak amacıyla kullanılır.

Dozaj ve Uygulama:

Deri altı uygulama yapılmalıdır.

Sığır ve Atlar 5- 10 ml,

Koyun - Keçi 3 - 6 ml,

Köpek 0.5- 3 ml.

Genellikle tek doz yeterli olmakla beraber 4-5 gün sonra tekrar uygulama yapmak gerekli olabilir.

Farmakoloji: Theranekronun etkisi; yapısında bulunan; Spider Venom 'a bağlıdır ve bu komponent uzun süre etkilidir. Yangılı ve nekrotik dokularda absorpsiyon ve demarkasyon olgularının tamamlanması için genellikle tek enjeksiyon yeterli olmakla beraber bazı durumlarda ikinci enjeksiyon yapılmasına ihtiyaç duyulabilir.

Theranekron; özellikle panarisyum'un başlangıç fazındaki tedavilerde kısa sürede çok başarılıdır. Derin tendolar ve tırnak kapsulasının eskimiş yapı bozuklukları durumunda absorpsiyon, demarkasyon ve rejenerasyon süreci daha uzun olacağı için tedaviden kısa sürede bir sonuç elde edilemeyebilir. Güç doğumlardan sonra doğum kanalında şekillenen lezyonların demarkasyonunu sağlamak için, doğuma müdahalenin hemen akabinde theranekron uygulanmalıdır. Ahırlarda tekrarlayan necrobasillosis olguları mevcut ise ilk semptomların görüldüğü zaman Theranekron uygulanmalıdır. Theranekron; sayılan bu etkilerinin yanında, diğer birçok nekrotik ve proliferatif olgularda da etkilidir. Köpeklerin multipl meme tümörlerinin büyümesini önler ve demarkasyonunu sağlar. Bu amaçla 4-7 gün ara ile 3 kez , 1-6 ml deri altı olarak uygulanır. İleriki tarihlerde tümörün yeniden aktive olmasını engellemek için 6 ayda bir kez uygulama yapılarak tümör nüksleri kontrol altına alınmış olur. Deri ve anal bölgedeki her türlü flojistik ve proliferatif olgular; Theranekron ile başarılı bir şekilde tedavi edilirler.

Uyarılar / Önlemler: İode ve camphor içeren ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır. Kullanılmaya başlanan bir şişe 28 gün içerisinde tüketilmelidir [370].

Peptik ülser ve bu çalışmada bunu tedavi için kullanılan maddeler hakkında bilgi verdikten sonra kimyasal olarak üretilmiş olan hekimler tarafından peptik ülser tedavisi için hastalara verilen ilaçlardan birisi olan ranitidinin enjektabl şekli olan ranitab hakkında da biraz bilgi verelim.

## 2.6 RANİTİDİN

Ranitab (Ranitidin'e eşdeğer Ranitidin HCl)

Farmakolojik Özellikleri:

Ranitab'ın etkin maddesi olan Ranitidin, güçlü bir histamin H<sub>2</sub> reseptör antagonistidir. Histamin'in H<sub>2</sub> reseptörleri ve gastrik hücreler üzerindeki etkisini kompetitif ve reversibl olarak inhibe eder. Ranitab, gerek bazal gerekse alınan gıdaların stimüle ettiği gastrik asid sekresyonunu kuvvetle inhibe eder.

Ranitab, pepsin sekresyonunu etkilemez, ancak mide sıvısının hacmindeki azalma ile orantılı olarak pepsin debisi azalır.

Ranitab'ın pentagastrinle uyarılan intrinsik faktör sekresyonu üzerine ve serum gastrine (aç karnına veya yemek sonrası) kayda değer bir etkisi yoktur.

Ranitab'ın hipofiz hormonlarına (serum gonadotropinler, TSH veya GH), prolaktin, kortizol, aldosteron, androjen veya östrojen düzeylerine, cinsel fonksiyonlar üzerine etkisi saptanmamıştır. Antikolinergik etkisi yoktur. Hiperkalsemi durumlarında serum kalsiyumunu düşürmez. Ranitab Ampul İ.M. uygulamadan sonra süratle, tam olarak emilir ve 50 mg'lık bir dozun yerilmesini takip eden 15 dakika içinde 576 ng/ml'lik bir kan konsantrasyonuna ulaşır. Hem İ.V. hem de İ.M. tatbiklerden sonra etkinliğini 6-8 saat süre ile korur.

Endikasyonları: Oral yoldan ilaç verilemeyen duodenum ülseri, mide ülseri, refluks ösofajiti vakalarının ve mide operasyonlarından sonra ortaya çıkan ülserlerin kısa süreli tedavisinde, hastahane tedavisi gerektiren vakalarda, Zollinger-Ellison Sendromu gibi patolojik hallerde, inatçı duodenum ülserlerinde kullanılır.

Kontrendikasyonları: Çocuklar, hamileler ve emziren kadınlarda yeterli araştırmalar tamamlanmadığından, bu şahıslara verilmemelidir.

Habis mide ülserlerinde kullanılmamalıdır. Ranitidin'e aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Uyarılar / Önlemler: Ranitab tedavisine alınan semptomatik cevap gastrik malignite olmadığını göstermez. Bu nedenle gastrik ülser vakalarında ilaç kullanılmadan önce bir habaset olup olmadığı kontrol edilmelidir. Böbrek fonksiyonlarının bozuk olması halinde doz azaltılmalıdır. Hepatik disfonksiyon mevcudiyetinde dikkatli davranılmalıdır. Yaşlılarda ülserin iyileşmesi açısından genç yaş grubundan farklı sonuç saptanmamıştır.

Yan Etkiler: Konstipasyon, diare, bulantı - kusma, abdominal ağrı veya rahatsızlık ve nadiren pankreatit oluşabilir. Lökopeni, granülositopeni ve trombositopeni görülebilir, ancak tedavi kesildiğinde kan değerleri normale dönmektedir.

Diğer H<sub>2</sub> blokerleriyle olduğu gibi nadiren taşikardi, bradikardi, aşıstol, A-V blok gibi aritmiler bildirilmiştir. Bazı şahıslarda nadiren geçici baş ağrısı, deri döküntüsü, yorgunluk hissi veya baş dönmesi gibi belirtiler görülebilir. Plasma kreatinin değerlerinde ve serum transaminaz düzeyinde hafif yükselmeler meydana gelmekte, ancak bu belirtiler kural olarak tedavi sürdürüldüğünde kaybolmaktadır. Ranitidin tedavisi altında olanlarda çok nadiren hepatitis oluşabilmektedir. Bu durumda ilaç hemen kesilmelidir. Mental konfüzyonlar da rapor edilmekle birlikte olağan değildir. Nadiren hipersensitivite reaksiyonları (bronkospazm, kızarıklık, eozinofili, anafilaksi, angionörotik ödem) görülebilir. i.m. uygulamalardan sonra enjeksiyon yerinde geçici ağrı, i.v. uygulamalardan sonra ise lokal bir yanma hissi ve kaşıntı görülebilmektedir.

İlaç Etkileşmeleri: Çok yüksek dozda Ranitidin HCl ile birlikte kullanıldığında kan konsantrasyonunda artış görülebilecek ilaçlar; antikoagülanlar, metoprolol, fenitoin, siklosporin ve prokainamid'tir.

Laboratuvar testlerine etkisi: Ranitab ile tedavi sırasında idrarda protein arama testleri yapılırsa hatalı pozitif sonuç alınabilir. Bu nedenle test için sulfosalisilik asit kullanılması önerilir.

#### Kullanım Şekli ve Dozu:

İntramüsküler Uygulama: 6-8 saatte bir 50 mg (5 ml) i.m. olarak tatbik edilir. Solüsyonu seyreltmeye gerek yoktur.

İntravenöz Uygulama: 50 mg (5 ml) RANİTAB Ampul, %0.9 sodyum klorür, %5 dekstroz, %10 dekstroz, laktatlı Ringer solüsyonu veya %5 sodyum bikarbonat solüsyonu ile 20 ml'ye tamamlanır ve 5 dakikadan kısa olmayan bir sürede i.v. olarak verilir. Bu doz 6-8 saatte bir tekrarlanır.

İntravenöz İnfüzyon Şeklinde Uygulama: 50 mg (5 ml) Ranitab Ampul, 100 ml %0.9 sodyum klorür, %5 dekstroz, %10 dekstroz, laktatlı Ringer solüsyonu veya %5 sodyum bikarbonat solüsyonu ile seyreltilir ve 15-20 dakikalık bir sürede intravenöz infüzyon şeklinde verilir. Bu doz 6-8 saat ara ile tekrarlanır. Ranitab Ampul, seyredildiğinde veya bir infüzyon solüsyonuna katıldığında, oda sıcaklığında aktivitesini 48 saat korur. Böbrek Yetmezliği Vakalarında Doz Ayarlaması: Kreatinin klirensinin dakikada 50 ml'den az olduğu ağır böbrek



yetmezliklerinde, Ranitab Ampul'ün 18-24 saatte bir 50 mg olarak verilmesi tavsiye edilir. Hastanın durumunun daha sık doz uygulanmasını gerektirdiği durumlarda, bu doz dikkatle 12 saatte bir veya daha sık verilebilir. Hemodializ Ranitidin'in kan konsantrasyonunu düşürür. Bu nedenle doz tablosu, Ranitab-Ampul hemen hemodializden sonra uygulanacak şekilde düzenlenmelidir.

Doz Aşımı ve Tedavisi: Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır [371].

### **3. MATERYAL-METOD**

#### **3.1. DENEY HAYVANLARI**

Deneyleerde Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Biyodenev Ünitesi hayvan üretim laboratuvarından elde edilen yetişkin erkek Wistar cinsi (200-250 g) sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar standart koşullarda (iyi havalandırılmış odalarda, normal gece ve gündüz siklusunda), standart sanayi yemleri ve çeşme suyu ile beslendi. Çalışmalar Hayvan Etik Kurulu'nun izni alındıktan sonra gerçekleştirildi.

#### **3.2. KULLANILAN MADDE VE ALETLER**

##### **3.2.1. Kullanılan kimyasal maddeler**

- a) Rompun (Xylazin hidroklorit, 1cc'de 23,32mg, Bayer, Almanya)
- b) Ketazol (Ketamin HCl, 100mg/ml, Richter-Pharma AG, Avusturya)
- c) Harris Hematoksilen boyası (Acidified) (No: 6765003 Thermo Shandon Ltd, ABD)
- d) Eosin Y boyası (Alcoholic) (No: 6766007 Thermo Shandon Ltd, ABD)
- e) Formaldehit (K35394402-547, Merck, Almanya)
- f) Metanol (K29752308-137, Merck, Almanya)
- g) Xylene (K34432081-514, Merck, Almanya)
- h) Absolü alkol (Grup Deltalar, Türkiye)
- i) Etanol (Detsan, Türkiye)
- j) HCl (K32208714-327, Merck, Almanya)
- k) Parafin (K34191260-507, Merck, Almanya)
- l) Ranitab (Deva Holding, Türkiye)
- m) Theranekron (Tarantula cubensis'in alkoldeki özütü) (Richter-Pharma AG, Avusturya)

### 3.2.2. Kullanılan araç ve gereçler

#### A. Cerrahi Malzeme

- a) Genel amaçlı cerrahi makas
- b) Sivri uçlu forsepsler
- c) Lamaper bisturi
- d) Eğri uçlu doku makası
- e) Hemostatik pensler

#### B. Diğer Gereçler

- a) Vorteks (Velp Scientifica, Türkiye)
- b) Manyetik karıştırıcı (MK-318, Nuve, Türkiye)
- c) Pastör fırını (FN-400, Nuve, Türkiye)
- d) Doku takip cihazı (Excelsior A78410100, Thermo Shandon Ltd, ABD)
- e) Doku gömme cihazı (Hiztocentre 3, Thermo Shandon Ltd, ABD)
- f) Mikrotom (Finesse 77510250, Thermo Shandon Ltd, ABD)
- g) Işık mikroskobu (H600L, Nikon, Japonya)
- h) Işık mikroskobu (BX51, Olympus, Japonya)
- i) Mikser (32BL80, Dynamics Corp., ABD)
- j) Elektronik hassas terazi (Shinko-300, Shinko, Japonya)
- k) Santrifüj (EBA-12, Hettich, Almanya)
- l) Elektronik hayvan tartım terazisi (CT6000, Ohaus Corp., ABD)
- m) Buzdolabı (BD43043 ANFE, Profilo, Türkiye)
- n) Su banyosu (Memment W350, EdelStahl Rostfrei, Almanya)
- o) Polietilen 2ml'lik Pastör pipetleri

- p) Cam tüpler (10ml)
- q) Enjektörler (1; 2,5ml)
- r) Lamalar (İsolab, Almanya) ve lameller

### 3.3. BİTKİ ÖZÜTÜ HAZIRLAMA

*H. perforatum* bitkisi çiçekli dönemde toplandıktan sonra (Kumalar Dağı, Taşoluk Nahiyesi, Mandal Tepesi, Afyon) Yrd. Doç. Dr. Ekrem Akçiçek tarafından teşhisi yapıldı (Örnek no: E. Akçiçek 1787), çiçekleri ve çiçek sapları koparılarak gölgede kurutuldu. Kurutulan çiçek kısımları mikserde yüksek devirde 4 dk öğütülerek toz haline getirildi. Öğütülmüş bitki tozu elekten geçirilerek irileri ayıklandı. Özüt hazırlamak için 700 ml %80'lik metil alkol ile 100 gr bitki tozu (7:1) manyetik karıştırıcıda 24 saat boyunca karıştırıldı; bu esnada metanolün bir kısmı buharlaşarak oranın 4:1 olmasına neden oldu ve bu oran 7-4:1 olarak kabul edildi ve bitkideki etkenlerin ortama geçmesi için 24 saat bekletildi (maserasyon işlemi). Hazırlanan metanol özütünden diğer çalışmalarda belirtilenler de göz önüne alınarak distile suyla 3 ayrı doz ayarlandı ve deneme süresince okside olmamaları ve bozulmamaları için karanlık bir dolapta, ağzı sıkıca kapatılmış olarak saklandı.

### 3.4. HAYVANI DENEYE HAZIRLAMA

Biyoloji Bölümü Biyodeneý Ünitesi hayvan yetiştirme ünitesindeki 200-250 g ağırlığında 70 adet yetişkin erkek Wistar-Albino sıçanlar seçilerek ayrı ayrı kafeslere yerleştirildi. Sıçanlar her birinde 10 adet olmak üzere 7 gruba ayrıldılar.

1. grup: stres ülseri oluşturulup hemen kesilen grup (kontrol I)
2. grup: stres ülseri oluşturulup tedavi sonunda kesilen grup (kontrol II)
3. grup: stres ülseri oluşturulup 25 mg/kg *H. perforatum* özütü verilen grup
4. grup: stres ülseri oluşturulup 50 mg/kg *H. perforatum* özütü verilen grup
5. grup: stres ülseri oluşturulup, 100 mg/kg *H. perforatum* özütü verilen grup
6. grup: stres ülseri oluşturulup, 0.2 ml/gün *T. cubensis* özütü verilen grup
7. grup: stres ülseri oluşturulup Ranitab verilen grup

### 3.4.1. Anestezi

Ülser yapılacak olan sıçanların anestezisi intramuscular (i.m.) olarak verilen 10 mg/kg Rompun ve 25 mg/kg Ketanes ile yapıldı. Anestezi derinliği injeksiyon sonrası 5 dk beklenerek göz refleksi ve “ağrılı stimulusa yanıt” (foresepsle sıçan karın cildi sıkıştırılması) ile belirlendi.

### 3.5. CERRAHİ İŞLEM VE DENEY PROTOKOLÜ

Ülser yapma işleminde Demirbilek ve ark. [44], Sairam ve ark. [43] ile Bülbüller ve ark. [13] tarafından kullanılan protokoller açlık süresi kısaltılarak ve birleştirilerek kullanıldı. Deneye alınacak sıçanlar 36 saat aç bırakıldı ve bu süreçte istedikleri kadar su içmelerine izin verildi. Deneyde kullanılacak sıçanlar anestezi altına alındıktan sonra bir tahta üzerine ayaklarından hareketsiz kalacak şekilde bağlandı. Hayvanlar kendilerine geldikten sonra +4°C de 3 saat tutularak ülser olmaları sağlandı.

Soğuk-hareketsizlik stresi sonlandırıldıktan sonra 1. gruptaki sıçanlar ülser olup olmadıklarını kontrol etmek için hemen servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü. 2. gruptaki sıçanlara hiçbir tedavi uygulanmadı. Ülser yapma işleminden bir gün sonra başlayarak 3, 4 ve 5. gruplardaki sıçanlara oral olarak sırasıyla 25, 50 ve 100 mg/kg/gün *H. perforatum* özütü verildi. 6. gruptaki sıçanlara 1. ve 3. günlerde 0.2 ml/gün s.c olarak *T. cubensis* özütü verildi. 7. grupta bulunan sıçanlara tedavi boyunca her gün 0.7ml/gün ranitab s.c olarak uygulandı. Hayvanlar 3 günlük tedavi sürecinden sonra servikal dislokasyon yöntemiyle öldürüldü.

Vertikal orta hat insizyonu ile karına girildi. Özofagogastrik bileşke ve pilor kesilerek mide çıkarıldı. Çıkarılan mide büyük kurvaturundan uzunlamasına kesilerek eksplere edildi ve soğuk %0.9'luk NaCl solüsyonuyla yıkandı ve sert bir zemine (karton üzerine) tespit edildi. Oluşan lezyonlar çalışma gruplarını bilmeyen bir patolog (Yrd. Doç. Dr. Kısmet ÇİVİ) tarafından makroskopik olarak sayıldılar ve makroskopik olarak Das ve Banerjee'nin yaptığı şekilde skorlandı (Tablo 3.1) [63] .

Tablo 3.1. Makroskobik olarak lezyonların skorlanması.

Lezyon boyutu	Skor
Patoloji yok	0
Küçük ülser (1-2 mm)	1
Orta boy ülser (3-4 mm)	2
Büyük ülser (5-6 mm)	4
Çok büyük ülser (>6 mm)	8

Makroskobik değerlendirme ve ülser skorlaması yapıldıktan sonra, mide dokuları mikroskobik inceleme için %10'luk nötral formaldehit içinde tespit edildi. Hazırlanan parafin bloklardan 4 µm'lik kesitler alınarak mikroskobik olarak incelemeye hazırlanan preparatta mikrometrik skala ile gruplarda lezyonların mukozada oluşturdukları hasar ölçüldü. Oluşan hasarın mukozanın yüzde kaçına kadar ilerlediği hesaplandı, histopatolojik yönden mide yüzey epitel bütünlüğü, ülserin derinliği değerlendirildi. Oluşan mukozal hasar Takeuchi ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri şekilde skorlandı (Tablo 3.2) [372].

Tablo 3.2. Mukozal hasar skorlama sistemi

Mukozal hasar	Skor
Hasar yok	1
Minimal hasar (mukozanın % 25 inden az)	2
Orta derecede hasar (mukozanın %25'inden fazla % 75'inden az)	3
Derin hasar (mukozanın %75'inden fazla)	4

Histopatolojik inceleme için Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi kullanıldı. Histopatolojik inceleme aynı patolog tarafından yapıldı. Submukozada ödem, hemoraji (kanama) ve nekroz durumları Shirwaikar ve arkadaşlarının çalışmalarında yaptıkları şekilde değerlendirildi (Tablo 3.3) [373].

Tablo 3.3. Mukozal hasar olgularının skorlanması

Mukozal hasar olgularının durumu	Skor
Normal	-
Küçük etki	+
Kayda değer etki	++
Yaygın etki	+++
Çok yaygın etki	++++

### 3.6. MİDE DOKUSUNDAN HİSTOLOJİK PREPERATLARIN HAZIRLANIŞI

Mide doku örnekleri mikroskopik inceleme için %10'luk nötral formaldehit içinde tespit edildi.

a) Takip metodu :

- 1) Mide dokusu %10'luk nötral formalinde 24 saat tespit edildi.
- 2) Doku örnekleri, 3 saat akar su altında yıkandı.
- 3) Daha sonra dokular sırasıyla, derecesi artan alkol serisinden geçirildi.

70° alkol – 1 saat

80° alkol – 1 saat

90° alkol (I) – 1 saat

90° alkol (II) – 1 saat

96° alkol (I) – 1 saat

96° alkol (II) – 1 saat

Absolü alkol – 1 saat

4) Ksilol (I) – 15 dk

Ksilol (II) – 15 dk

5) Parafin (I) – 30 dk

Parafin (II) – 30 dk

Parafin (III) – 30 dk bekletildi. Ardından doku örnekleri, parafin bloklara gömüldü.

6) Doku bloklarından, mikrotom ile 4 µm'lik kesitler alınarak 60°C'lik etüvde 10 dk, ardından oda sıcaklığında 2 dk bekletildikten sonra, dokuların deparafinize olması için ksilol banyolarından geçirildi ve hematoksilen-eosin boyaması yapıldı.

b) Hematoksilen-Eozin Boyama Metodu

1) Deparafinizasyon; ksilol banyolarından geçirilerek yapıldı.

2) Daha sonra azalan dereceli alkol serisinden geçirilerek rehidre edildi.

100° alkol -5 dk

96° alkol (I)-3 dk

96° alkol (II)-3 dk

90° alkol -3 dk

80° alkol -3 dk

70° alkol -3 dk

Distile su (I) -5 dk

Distile su (II) -5 dk

3) Hematoksilende – 1 dk

Akan çeşme suyunda – 10 dk

Eozinde – 5 dk

Distile su– 1 dk

4) Artan dereceli alkol serisinde suyu alındı. Bunun için sırasıyla 70°-80°-90°-96°(I)-96°(II) alkollerden hızla çalkalanıp geçirilerek, 100° alkolde 2 dk bekletildi.

5) Ksilol (I) ve (II) de toplam ~ 45 dk bekletildikten sonra hazırlanan preparatlar entellan ile kapatıldı.

c) Kesitlerin tümü ışık mikroskopunda incelenerek, Işık mikroskobu Nikon H600L fotomikroskop ile görüntülendi.



### **3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Sonuçlara “SPSS 11.5” paket programı kullanılarak gruplar arasında Mann-Withney U Testi uygulandı. Veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi.  $p<0.01$  ve  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Deneylerimiz stres ülseri oluşturulup hemen sakrifiye edilen (kontrol I), stres ülseri oluşturulup diğer grupların tedavisi süresi sonunda sakrifiye edilen (kontrol II), stres ülseri oluşturulup her gün ayrı ayrı 25, 50 ve 100 mg/kg/gün *H. perforatum* özütleri verilen, stres ülseri oluşturulup 0,2 ml/gün *T. cubensis* özütü verilen ve stres ülseri oluşturulup pozitif kontrol olarak Ranitab verilerek tedavi edilmeye çalışılan hayvanların yer aldığı 7 farklı grupta gerçekleştirilmiştir.

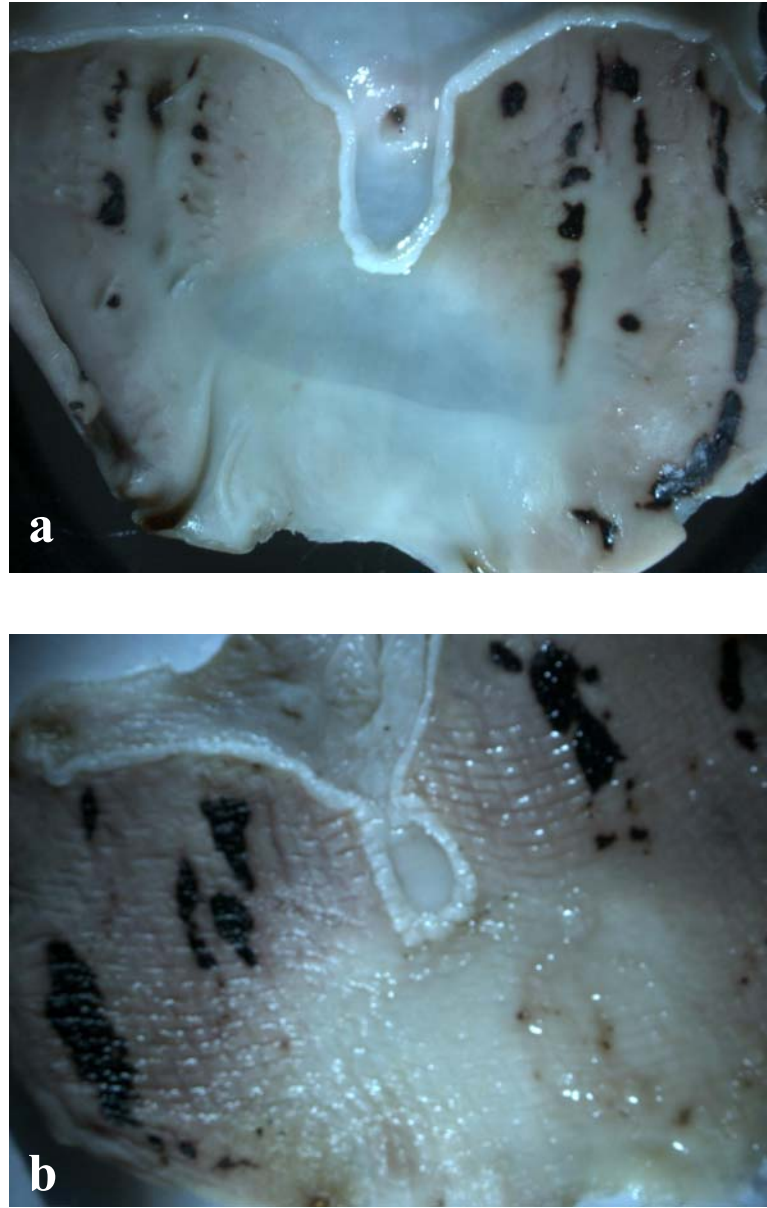
##### 4.1. Morfolojik Bulgular:

Morfolojik incelemeler sonunda, kontrol gruplarında mide mukozasında kanamalı ülserasyonlar gözlenirken (Şekil 4.1 a, b) , stres sonrası 25, 50 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütü verilen ve Ranitab uygulanan gruplarda strese bağlı lezyonlarda gerileme gözlenmiştir. En fazla gerileme 50 mg/kg özüt verilen grupta saptanırken en az gerileme 25 mg/kg özüt verilen grupta görülmüştür. Kısaca gruplar arasında kontrollere göre en düşükten en yükseğe doğru etki şöyle sıralanmaktadır; 25 mg/kg *H. perforatum* < 100 mg/kg *H. perforatum* < Ranitab < 50 mg/kg *H. perforatum*(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. *H. perforatum* özütlerinin ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine etkilerinin morfolojik lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Kontrol I	Kontrol II	25 mg/kg <i>H. perforatum</i>	50 mg/kg <i>H. perforatum</i>	100 mg/kg <i>H. perforatum</i>	Ranitab
1	4	4	0	0	1	0
2	2	2	1	0	0	1
3	2	1	0	1	1	1
4	2	2	1	0	0	0
5	2	1	1	0	1	0
6	2	2	1	0	0	0
7	2	2	1	0	1	0
8	2	1	1	0	0	1
9	2	2	0	0	1	0
10	4	4	1	0	0	0
Ortalama	2,40 $\pm$ 0,21	2,10 $\pm$ 0,30	0,70 $\pm$ 0,15	0,10 $\pm$ 0,10	0,50 $\pm$ 0,30	0,30 $\pm$ 0,15

Ülserler Das ve Banerjee'nin belirttiği şekilde 0: patoloji yok, 1: küçük ülser (1-2 mm), 2: orta boy ülser (3-4 mm), 4: büyük ülser (5-6 mm), 8: çok büyük ülser (>6 mm) olarak skorlanmıştır.

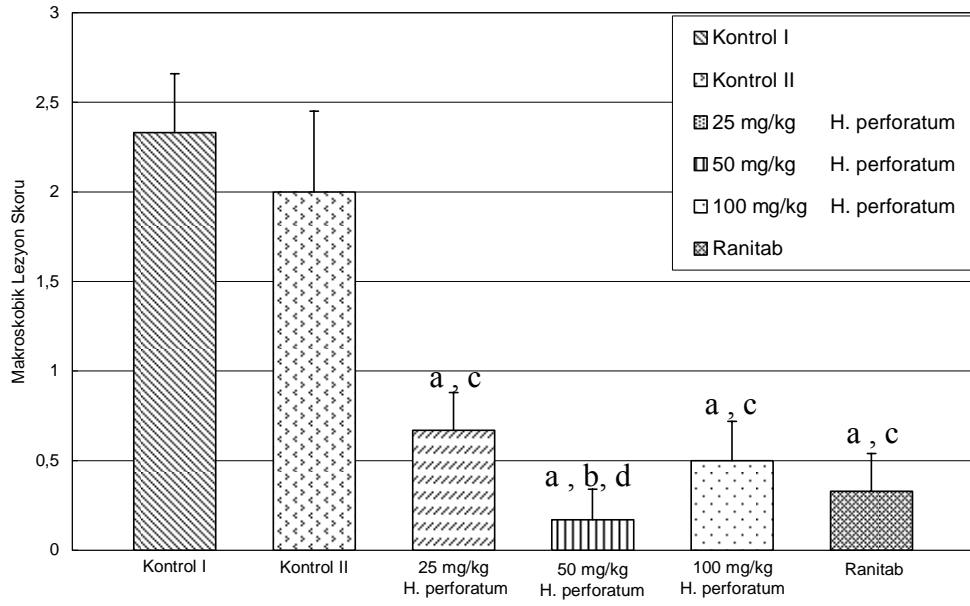


Şekil 4.1 Kontrol grubu hayvanların midelerinin makroskobik görüntüleri

a. Kontrol I b. Kontrol II

Soğuk-hareketsizlik stresi uygulanıp hemen sakrifiye edilen kontrol I grubu ile diğer grupların tedavisi süresi boyunca yaşayan ve hiçbir tedavi edici madde uygulanmayan kontrol II grubuna ait makroskobik lezyon skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda 25, 50 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütleri ve Ranitab uygulanan grupların morfolojik ülser skorlarının kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür

( $p<0,01$  ve  $p<0,05$ ). Diğer taraftan 50 mg/kg özüt uygulanan grubun lezyon skorunun *H. perforatum* özütü verilen diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ancak bu grubun skorları Ranitab uygulanan gruptan anlamlı olarak farklı değildir ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte 25 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütleri ve Ranitab uygulanan grupların lezyon skorlarının kendi aralarında da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. *H. perforatum* özütlerinin ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine ortalama etkilerinin morfolojik lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol I'e göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,01$ )

<sup>b</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,01$ )

<sup>c</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ )

<sup>d</sup> 25 ve 100 mg/kg özüt verilen gruplara göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p<0,05$ )

Stres sonrası 0,2 ml *T. cubensis* özütü verilen grupta strese bağlı lezyonlarda gerileme gözlenmiştir. Bu grupta makroskobik lezyonlar Ranitab uygulanan gruba göre daha fazla

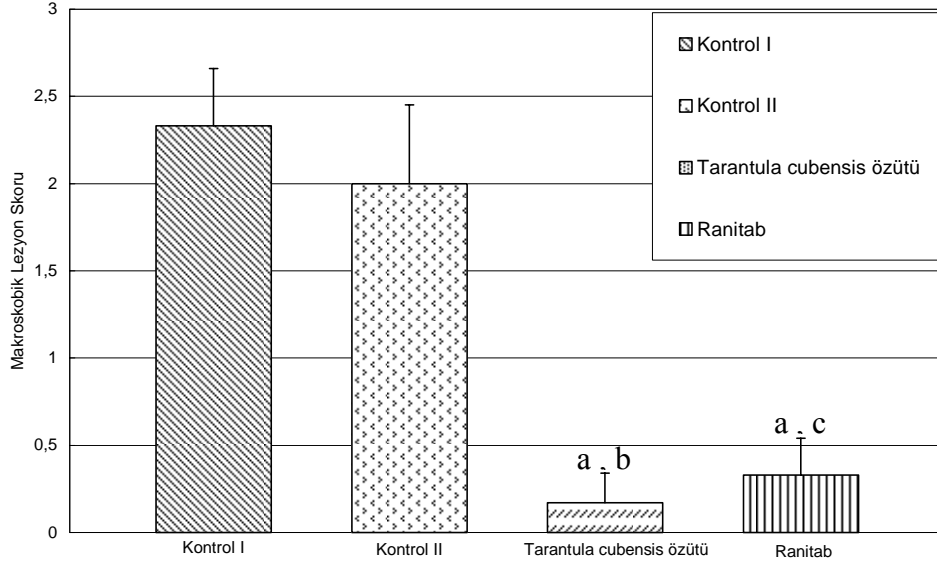
gerilemiştir. Kısaca gruplar arasında kontrollere göre düşükten yükseğe doğru etki Ranitab < *T. cubensis* özütü şeklindedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. *T. cubensis* özütünün ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine etkilerinin morfolojik lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Kontrol I	Kontrol II	0,2 ml <i>T. cubensis</i> özütü	Ranitab
1	4	4	0	0
2	2	2	1	1
3	2	1	0	1
4	2	2	0	0
5	2	1	0	0
6	2	2	0	0
7	2	2	0	0
8	2	1	0	1
9	2	2	0	0
10	4	4	0	0
Ortalama	2,40 $\pm$ 0,21	2,10 $\pm$ 0,30	0,10 $\pm$ 0,10	0,30 $\pm$ 0,15

Ülserler Das ve Banerjee'nin belirttiği şekilde 0: patoloji yok, 1: küçük ülser (1-2 mm), 2: orta boy ülser (3-4 mm), 4: büyük ülser (5-6 mm), 8: çok büyük ülser (>6 mm) olarak skorlanmıştır.

0,2 ml *T. cubensis* özütü verilen grubun morfolojik ülser skorunun, kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ( $p < 0,01$ ). Aynı grubun ve Ranitab uygulanan grupların lezyon skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. *T. cubensis* özütü ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine ortalama etkilerinin morfolojik lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol I'e göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,01$ )

<sup>b</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,01$ )

<sup>c</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ )

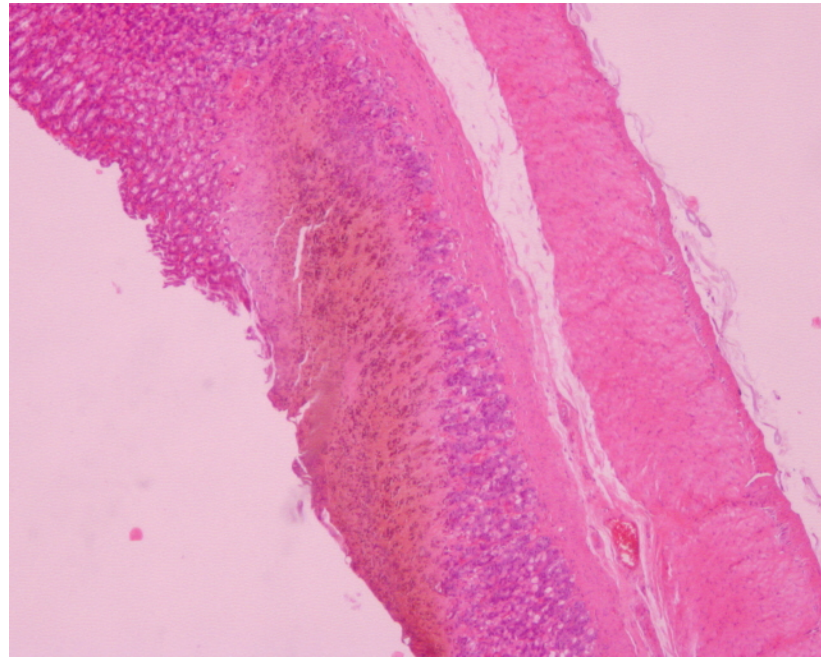
#### 4.2. Histolojik bulgular:

Kontrol gruplarında mukozal hasar gözlenirken (Şekil 4.4) , stres sonrası 25, 50 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütü verilen ve Ranitab uygulanan gruplarda mukozal hasarlarda gerileme gözlenmiştir (şekil 4.5 a, b). En fazla gerileme 50 mg/kg özüt verilen grupta saptanırken en az gerileme 25 mg/kg özüt verilen grupta görülmüştür. Kısaca gruplar arasında kontrollere göre en düşükten en yükseğe doğru etki şöyle sıralanmaktadır; 25 mg/kg *H. perforatum* < 100 mg/kg *H. perforatum* < Ranitab < 50 mg/kg *H. perforatum* (Tablo 4.3).

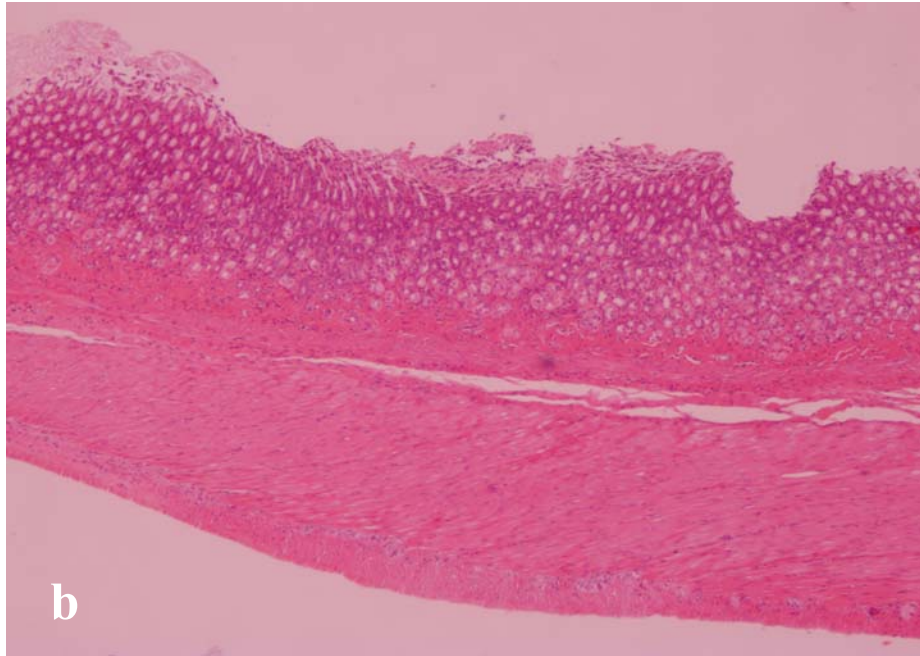
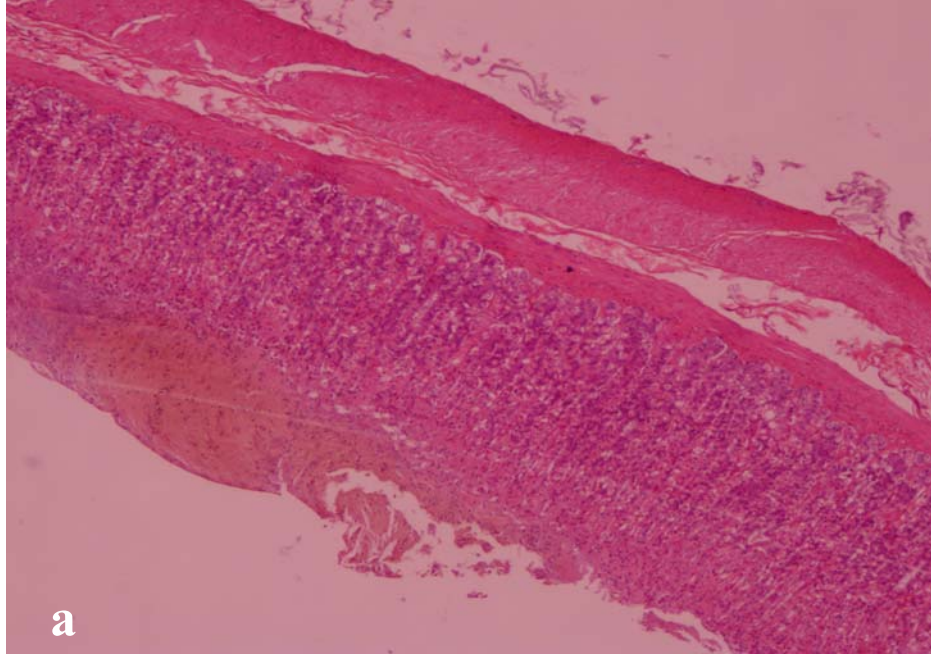
Tablo 4.3. *H. perforatum* özütlerinin ve Ranitab'ın mukozal hasar üzerine etkilerinin mukozal lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Kontrol I	Kontrol II	25 mg/kg <i>H. perforatum</i>	50 mg/kg <i>H. perforatum</i>	100 mg/kg <i>H. perforatum</i>	Ranitab
1	4	4	1	1	2	1
2	3	3	2	1	1	2
3	3	2	1	2	2	2
4	3	3	2	1	1	1
5	3	2	2	1	2	1
6	3	3	2	1	1	1
7	3	3	2	1	2	1
8	3	2	2	1	1	2
9	3	3	1	1	2	1
10	4	4	2	1	1	1
Ortalama	3,20 $\pm$ 0,13	2,90 $\pm$ 0,23	1,70 $\pm$ 0,15	1,11 $\pm$ 0,10	1,50 $\pm$ 0,17	1,30 $\pm$ 0,15

Lezyonlar Takeuchi ve arkadaşlarının belirttiği şekilde 1: hasar yok, 2: minimal hasar (mukozanın % 25'inden az), 3: orta derecede hasar (mukozanın %25'inden fazla % 75'inden az), 4: derin hasar (mukozanın %75'inden fazla) olarak skorlanmıştır.



Şekil 4.4 Kontrol gruplarında görülen mukozada 2/3 oranında ülser, kanama, ödem, konjesyon. H&E x40.



Şekil 4.5. 25 ve 50 mg/kg/gün *H. perforatum* verilen gruplarda tedavi sonrası mikroskopik görünüm H&Ex 40 a. 25 mg/kg/gün grubunda ülserasyon 1/3, konjesyon. b. 50 mg/kg/gün grubunda minimal erozyon, konjesyon.



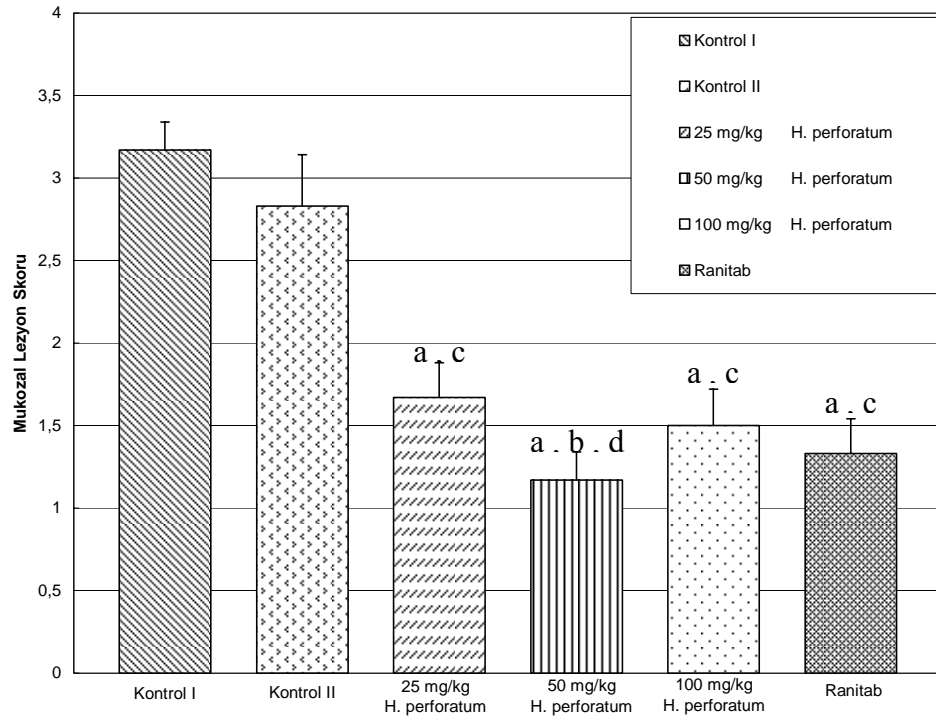
Histopatolojik inceleme sonunda, kontrol gruplarında mide mukozasında konjesyon (kan toplanması), ödem, hemoraji ve nekroz gözlenirken (Şekil 4.4), stres sonrası 25, 50 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütü verilen ve Ranitab uygulanan gruplarda konjesyon ve ödemde gerileme gözlenirken, hemoraji ve nekrozların tamamen bittiği görülmüştür (Şekil 4.5. a, b ve Tablo 4.4).

Tablo 4.4 *H. perforatum* özütlerinin ve Ranitab'ın mukozal hasar olguları üzerine ortalama etkileri.

Gruplar	Mukozal lezyonun olguları	Konjesyon	Ödem	Hemoraji	Nekroz
Kontrol I		++	+++	+++	+++
Kontrol II		++	++	++	++
25 mg/kg <i>H. perforatum</i>		+	+	-	-
50 mg/kg <i>H. perforatum</i>		+	+	-	-
100 mg/kg <i>H.perforatum</i>		+	+	-	-
Ranitab		+	+	-	-

-: normal, +: küçük etki, ++: kayda değer etki, +++: yaygın etki, ++++: çok yaygın etki

Soğuk-hareketsizlik stresi uygulanıp hemen sakrifiye edilen kontrol I grubu ile diğer grupların tedavisi süresi boyunca yaşayan ve hiçbir tedavi edici madde uygulanmayan kontrol II grubunun mikroskopik hasar skorları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda 25, 50 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütleri ve Ranitab uygulanan grupların mukozal hasar skorlarının kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ( $p<0,01$  ve  $p<0,05$ ). Diğer taraftan 50 mg/kg özüt uygulanan grubun hasar skorunun *H. perforatum* özütü verilen diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ancak bu grubun skorları Ranitab uygulanan gruptan anlamlı olarak farklı değildir ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte 25 ve 100 mg/kg *H. perforatum* özütleri ve Ranitab uygulanan grupların hasar skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. *H. perforatum* özütlerinin ve Ranitab'ın mukozal hasar üzerine ortalama etkilerinin mikroskopik lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol I'e göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,01$ )

<sup>b</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,01$ )

<sup>c</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ )

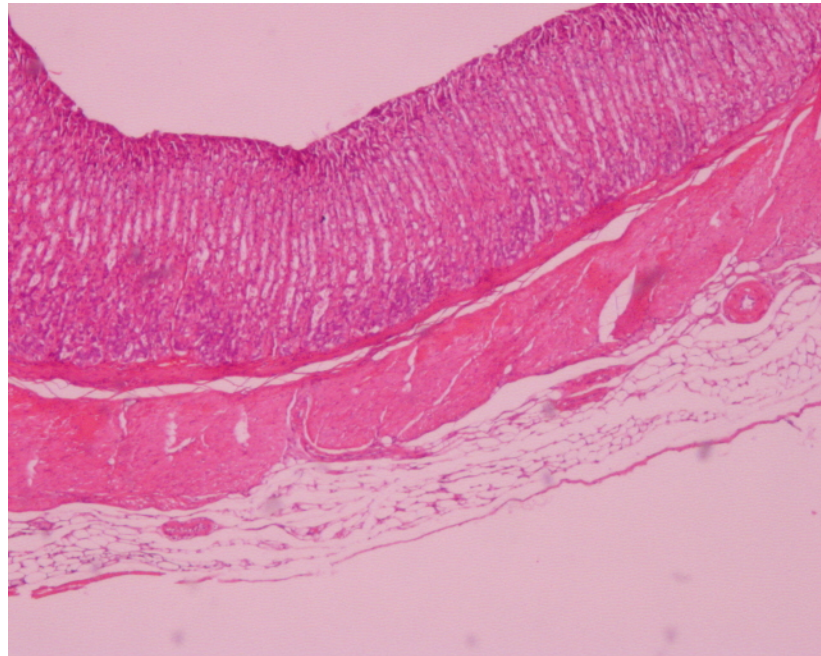
<sup>d</sup> 25 ve 100 mg/kg özüt verilen gruplara göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ )

Stres sonrası 0,2 ml *T. cubensis*'in alkoldeki özütü uygulanan grupta mukozal hasarda gerileme gözlenmiştir (Şekil 4.7). Bu grupta mikroskopik lezyonlar Ranitab uygulanan gruba göre daha fazla gerilemiştir. Kısaca gruplar arasında kontrollere göre düşüğe doğru etki Ranitab  $<$  *T. cubensis* özütü şeklindedir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. *T. cubensis* özütünün ve Ranitab'ın gastrik ülser üzerine etkilerinin mukozal lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

Gruplar Hayvan no	Kontrol I	Kontrol II	0,2 ml <i>T. cubensis</i> 'in alkoldeki özütü	Ranitab
1	4	4	1	1
2	3	3	2	2
3	3	2	1	2
4	3	3	1	1
5	3	2	1	1
6	3	3	1	1
7	3	3	1	1
8	3	2	1	2
9	3	3	1	1
10	4	4	1	1
Ortalama	3,20 $\pm$ 0,13	2,90 $\pm$ 0,23	1,10 $\pm$ 0,10	1,30 $\pm$ 0,15

Lezyonlar Takeuchi ve arkadaşlarının belirttiği şekilde 1: hasar yok, 2: minimal hasar (mukozanın % 25'inden az), 3: orta derecede hasar (mukozanın %25'inden fazla % 75'inden az), 4: derin hasar (mukozanın %75'inden fazla) olarak skorlanmıştır.



Şekil 4.7 *T. cubensis* grubunda minimal ödem, konjesyon. H&E x 40

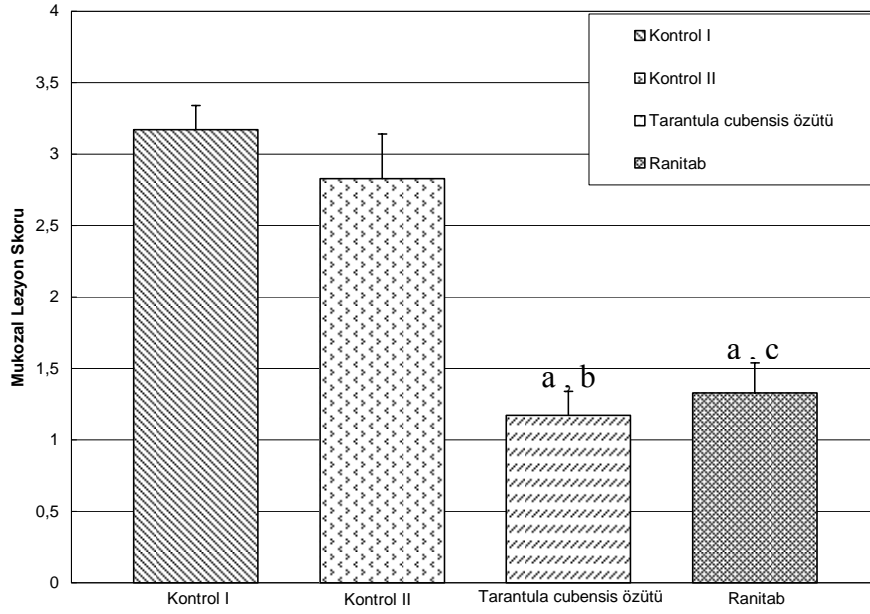
Stres sonrası *T. cubensis*'in alkoldeki özütü uygulanan grupta konjesyon ve ödemde gerileme gözlenirken, hemoraji ve nekrozların tamamen bittiği görülmüştür (şekil 4.7 ve Tablo 4.6).

Tablo 4.6 *T. cubensis*'in alkoldeki özütü ve Ranitab'ın mukozal hasar olguları üzerine ortalama etkileri.

Gruplar	Mukozal lezyonun olguları	Konjesyon	Ödem	Hemoraji	Nekroz
Kontrol I		++	+++	+++	+++
Kontrol II		++	++	++	++
<i>T. cubensis</i> özütü		+	+	-	-
Ranitab		+	+	-	-

-: normal, +: küçük etki, ++: kayda değer etki, +++: yaygın etki, ++++: çok yaygın etki

0,2 ml *T. cubensis*'in alkoldeki özütü verilen grubun mikroskopik ülser skorunun kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ( $p < 0,01$ ). Aynı grubun ve Ranitab uygulanan grupların mukozal hasar skorları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. *T. cubensis* özütü ve Ranitab'ın soğuk-hareketsizlik stresiyle oluşturulan gastrik ülser üzerine ortalama etkilerinin morfolojik lezyon skorları. Değerler ortalama  $\pm$  SH olarak ifade edilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol I'e göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,01$ )

<sup>b</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,01$ )

<sup>c</sup> Kontrol II'ye göre anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0,05$ )

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızdan elde edilen morfolojik ve histopatolojik verilere göre, sıçanlarda deneysel olarak soğuk-hareketsizlik stresi ile oluşturulmuş mide ülseri, *H. perforatum* bitkisinin hidroalkolik özütü ve *T. cubensis* örümceğinin alkoldeki özütü ile tedavi sonucunda önemli ölçüde gerilemiştir.

Çalışmamızda soğuk-hareketsizlik stresi ile oluşturulan gastrik ülser, *H. perforatum* bitkisinin özütünün 50mg/kg verildiği dozda kontrol grubuna göre anlamlı olarak gerilemiştir. Hatta bu grupta ülserlerde iyileşme saptanmıştır. Diğer bitki özütü gruplarında da kontrol grubuna göre ülserler anlamlı olarak gerilemiştir fakat iyileşme saptanmamıştır.

Marrone ve Silen tarafından soğuk-hareketsizlik stresinin sıçanlarda gastrik mukozal ülserasyona neden olduğu bildirilmiştir [61]. Bu ülserlerin gelişme mekanizmasının oldukça kompleks olduğu ve birçok etkenin bu işe karıştığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir [61, 64, 79, 80, 86]. Asit salınımının ve pepsin aktivitesinin artması, mukus ve bikarbonat salınımının azalması, gastrik duvarın kasılabilirliğinin artması ve gastrik mukozal kan akışının azalması bazı patojenik gastrik ülserasyon faktörleri olarak kabul edilmektedir [68, 129, 130, 131, 132]. Reaktif oksijen ürünleri atomik yada moleküler yapılarında çiftleşmemiş, bir yada daha fazla sayıda elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen, oldukça reaktif özelliğe sahip zararlı bileşiklerdir [177, 178, 179, 180]. Fiziksel ve kimyasal kaynaklı stres yapıcılarının oksidatif stresi ve oksijen türlerinin üretimlerinin artışı da gastrik mukozada hasar meydana getirir. Halliwell ve Gutteridge yapmış oldukları çalışmada soğuk hareketsizlik stresinin stres uygulanmamış sıçanlara oranla ülser miktarını, lipid peroksidasyonunu ve plazma kortikosteron miktarını arttırdığını göstermiştir [193]. Bunu, diğer araştırmacılar da sonradan yapmış oldukları çalışmalarla desteklemektedirler [86, 133, 134, 135, 136].

Serbest oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonu yoluyla doku yaralanmasına yol açtığı [181, 186, 187, 188, 189] ve bu serbest radikallerin temizlenmesi bu ülserlerin iyileşmesinde ve gastrik mukozanın korunmasında etkin rol oynadığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir [25, 135, 190, 191, 192].

Alkoloidler, flavonoidler ve polifenoller içeren bitkilerin antioksidan etki gibi bir çok koruyucu etkisi ve bir çok biyolojik özellikleri olduğu bildirilmiştir [47]. Antioksidan özelliklerini lipid peroksidasyonu ile açığa çıkan yüksek aktiviteli oksijen türlerinden  $\cdot\text{OH}$  [304] ve  $\text{O}_2\cdot^-$  [305, 306] üzerine gösterirler. Çalışmamızda kullanılan bitki olan *H. perforatum*'da bu bileşiklerden bol miktarda bulunmaktadır. Bitkide yer alan doğal bir flavonoid olan quersetinin

değişik metodlarla yapılmış ülser modellerinde koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir [190, 307, 308, 309]. Bu flavonoid ksantinoksidaz ve lipid peroksidasyonu engelleyerek  $O_2^- \cdot$  ve  $\cdot OH$  yi temizler [310]. Quersetin aynı zamanda gastrik mast hücrelerinden histamin salınmasını engeller. Bu nedenlerle bu bitki potansiyel bir antiülserojenik ajandır [311, 312, 313, 314]. Ayrıca gastrik mukozal koruyucu faktörleri aktive ettiğine dair deliller de vardır [309]. Myeloperoksidaz aktivitesinin artışı engelleyerek nötrofil infiltrasyonu ile oluşan etkilerden gastrik mukozayı korur ve böylece antienflamatuar etki gösterir [315]. Doğal flavonoidlerin *in vivo* ve *in vitro* olarak oksijen radikalleri üzerine araşidonat mekanizmasının siklooksijenaz veya lipoksijenaz yollarında herhangi bir basamakta etkili olarak temizleyici özellikleri olduğu bilinmektedir [303, 316]. Bu önemli etkinin yanında membran sabitleyici etkileri ve metabolizmada bazı düzenleyici rolleri de bulunmaktadır [317]. Bazılarının mukozal prostaglandinleri ve gastrik mukozadaki mukusu arttırdığı gösterilmiştir. Birçoğu çeşitli deneysel ülser metodlarında gastrik mukozal lezyonu önlemiştir ve değişik nekrotik ajanlara karşı gastrik mukozayı korumuştur [307, 318, 319, 320]. Quersetin'in ayrıca, antiviral, antitrombotik, antiiskemik, antihistaminik ve antienflamatuar özellikleri olduğu da bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir [294, 301, 302, 303]. Kullanılan bitkide yer alan doğal bir flavon türevi olan rutin antiinflamatuar ve vasoaktif özellikleri bilinmektedir [321, 322], bu flavon kapiller geçirgenliği azaltır, periferik kan damarlarını büzücü etki gösterir ve trombosit-aktive edici faktörün mukozadaki miktarını azaltır [319]. Hayvan modellerinde hareketsizlik stresine bağlı gastrik mukozal ülserasyonu önler [323]. Bu flavonoid önemli bir antilipoperoksidant ajandır [324] ve hidroksil superoksit radikalleri için kuvvetli bir temizleyici olduğu bulunmuştur [317, 325, 326]. Bütün superoksit ve hidroksit radikalleri lipid peroksidasyonunu başlatarak ve interstitial matrisi bozarak doku hasarına neden olurlar [327]. Bunların oluşumlarını engelleyen veya oluşmuş serbest oksijen radikallerini temizleyen maddeler potansiyel antiülserojenik ajandırlar [308].

Tanninler bir takım fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir; bu özellikler onların fizyolojik ve farmakolojik faaliyetlerinin temelini oluşturur; bunlar antioksidan ve radikal temizleyici özellikleri ve proteinler ve polisakkaritler gibi diğer moleküllerle kompleks yapabilmeleridir [333]. Bitki tanninlerinin lipid peroksidasyonunu engellediği ve hidroksit, superoksit ve peroksit gibi radikalleri temizleyebildiği bilinmektedir [334].

Çalışmamızda hayvanlara *H. perforatum* verilen gruplarda ülserin gerilemesi veya iyileşmesi sağlayan mekanizmalardan birisinin bitkide yer alan flavonoidlerden ve tanninlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bitkinin içeriğinde birçok etken madde bulunması nedeniyle

ülserin iyileşmesine bitkinin antioksidan özelliği haricinde birçok mekanizmanın katıldığı fikrindeyiz. Bu mekanizmalar şunlar olabilir:

1. Bitkinin içeriğinde bulunan hiperforin'in, dopamin ve serotonin'in sinaptosomal reuptake'ini inhibe ettiği bir çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir [258, 259, 260, 261, 262]. Aynı zamanda kronik altı uygulamalarda sıçanlarda  $\beta$ -reseptör down regülasyonunu uyardığı ve 5-HT<sub>2</sub> reseptör yoğunluğunu azalttığı da bildirilmektedir [241, 252, 261, 267]. Sıçanlarda stresle uyarılmış gastrik patolojide merkezi dopamin faaliyetinin korucuyu rolü olduğu da bildirilmektedir [120]. Dopamin ve agonistlerinin strese bağlı gastrik lezyonları azalttığı da gösterilmiştir [121, 122]. Sutoo ve arkadaşları soğuk stresine maruz hayvanlarda gastrik ülser gelişiminin beyinde kalsiyum/kalmodulin bağımlı dopamin sentezinin artmasına bağlı olduğunu düşünmektedirler [36]. Bu bir olasılık olsa bile Bhargava ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada normal albino sıçanlarda hipotalamus içine dopamin ve 5-HT enjeksiyonundan sonra gastrik ülserasyon meydana gelmemiştir [119]. Biz bitkide bol miktarda bulunan hiperforinin antiülserojenik etkiye beyinde dopamin miktarını arttırarak katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

2. Bitkide bulunan hiperforin önemli antieflamatuar özellikler gösterir ki bu karışık yollardan olabilir, eikozanoid biyosentezinin inhibisyonu bunlardan biri olabilir [271]. Hiperforin doğal siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenaz inhibitörlerinden biridir [271]. Bundan başka, hiperforin bu antieflamatuar profili spesifik siklooksijenaz ve lipoksijenaz inhibitörlerinin gastrik yan etkileri görünmeden göstermektedir. Lipoksijenaz ürünleri gastrik mukozal bütünlüğü zayıflatır ve zararlı ajanların hasar yapıcı etkilerini arttırır [165]. 5-lipoksijenaz yolağıyla üretilen lökotrienler enflamasyonda kısmen önemlidirler, bunlar mikrovasküler geçirgenliği arttırırlar ve potansiyel kemotaksik ajanlardır [166]. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ve LTE<sub>4</sub> başlıca eosinofillerden, mast hücrelerinden, mukositlerden ve makrofajlardan salınır ve enflamasyon bölgesinde önemli patojenik madde olarak bulunurlar [167, 168, 169, 170]. Konturek ve arkadaşları LTC<sub>4</sub> ün stresle uyarılan ülserde mukozal lezyonları arttırdığını belirtmiştir [171]. Diğer taraftan LTC<sub>4</sub> reseptör antagonistlerinin gastrik hasarı küçülttüğü belirtilmiştir [172]. Lökotrienlerin asit salınımını arttırdığı bilinmektedir [173, 174]. Son çalışmalarda lökotrien sentezinin engellenmesinin değişik deneysel modellerde gastrik mukozal hasarı azalttığı gösterilmiştir [175, 176]. Bitkinin içeriğinde bulunan hiperforinin siklooksijenaz-1 ve 5-lipoksijenaz inhibisyonu özelliğiyle bitkinin antiülserojenik etkisine katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

3. Strese bağlı ülser mekanizmasında mide mukoza tabakasındaki mast hücrelerinin



önemli rol oynadığı ve mast hücre degranülasyonu ile salınan histaminin olaya katıldığı bildirilmektedir [63, 158, 159, 160, 161]. Çeşitli mast hücre stabilizator ajanlar kullanıldığında strese bağlı oluşan mide ülserlerinin önemli derecede engellendiği bildirilmektedir [160, 161, 162]. Flavonoidler doğal olarak mide koruyucu etkiye sahiptir [298, 299]. Flavonoidlerin biyolojik etkisini açıklamak için birçok mekanizma düşünülmektedir; mukozal prostaglandin içeriğinde artış, mast hücrelerinden histamin salgılanmasının azalması, asit salgılanmasının engellenmesi ve *Helicobacter pylori* büyümesinin engellenmesi gibi. Kullanılan bitkinin içeriğinde bol miktarda flavonoid bulunmaktadır ki bunlar mast hücre degranülasyonunu, asit salınımını ve *H. pylori* büyümesini engelleyerek bitkinin antiülserojenik etkisine katkıda bulunabilirler.

4. Ayrıca tannin içeren bir çok bitkinin antiülserojenik özelliği olduğu bildirilmiştir. Tanninlerin gastrik mukozanın dış yüzeyini bir nevi katranladığı ve daha az geçirgen hale getirdiği ve kimyasal ve mekanik yaralanmaya veya bozulmaya karşı dirençli hale getirdiği bildirilmektedir [329]. Kanamayı kesici etkileri, ülser bölgesinde mikroprotein çökmesine neden olur ve böylece yara üzerine salgılardan etkilemesini önleyici katman oluşturur ve altta kalan mukozayı toksinlerden ve diğer zarar vericilerden korur [330, 331, 332]. Diğer taraftan tanninler ülser gelişimini protein çökeltme ve damar kastırıcı etkileriyle de önleyebilir [335]. Kullanılan bitkide yer alan tanninlerin bu yolla antiülserojenik etkiye katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.

5. Soğuk stresi sıçan beyinde Ca artışını uyarır. Soğuk stresi kalsiyum seviyesini serumdakine göre beyinde daha geç ama daha fazla arttırır. Sonuçlar soğuk stresiyle önce serum kalsiyumunun arttığını ve artmış serum kalsiyumun beyine transfer olduğunu ve çeşitli merkezi sinir sistemi fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir [115, 116]. Feißt ve Werz tarafından hiperforinin G-protein sinyallerini engelleyerek reseptörle düzenlenen kalsiyum mobilizasyonu baskıladığı bildirilmiştir [263]. Glavin tarafından kalsiyum kanal antagonistleriyle yapılmış çalışmada soğuk-hareketsizlik stresi gastrik lezyonlarının hepsinin azaldığı veya tamamen ortadan kaybolduğu bildirilmiştir [118]. Buna göre bitkide yer alan hiperforinin soğuk stresiyle artan Ca'un etkilerini azaltabileceği veya durdurabileceği düşünülebilir.

6. Ayrıca hiperforinin antibakteriyel aktivite gösterdiği [272, 273], periferik kan mononükleer hücrelerinin ve tümör hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ve apoptosisi uyardığı [274, 275] birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir ki bütün bunlara göre bitki, normal gastrik florada yer aldığı belirtilen *H. pylori*'nin [71, 72] etkilerini de önleyecektir.

Abdel-Salam yapmış olduğu çalışmada *H. perforatum*'un gastrik asidi inhibe ettiğini fakat gastrik lezyonları kötüleştirdiğini bildirmiştir [18]. El-Sherbiny ve arkadaşları Hypericum özütünün düşük dozlarının antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmektedirler [20]. Fakat Abdel-Salam çalışmasında hayvanlara bitki özütünü yüksek dozda verilmiştir. Yüksek dozlarda bitkinin antioksidan etkileri gözlenememektedir ki bizim çalışmamızda da yüksek dozda (100 mg/kg) ve düşük dozda (25mg/kg) özüt verilen gruplarda ülserlerin iyileşmesinin 50 mg/kg dozuna göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bunun nedeni düşük dozajda bitkideki etken maddelerin ortamda yeterli miktarda olmaması, yüksek dozajda ise fazla miktarda olması nedeniyle bitkinin antioksidan özelliğini gösterememesi olabilir. Bu sonuçlar bize bitkinin antiülserojenik etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde soğuk-hareketsizlik stresi ile oluşturulan gastrik ülser, *T. cubensis* özütünün verildiği grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak gerilemiştir ve ülserlerde iyileşme saptanmıştır.

*T. cubensis*'in terapötik kullanımı bulaşıcı deri hastalıkları içindir, klinik uygulamaları genişletilecek olursa uyuşukluk, tifo, öldürücü difteri, solunum problemleri (boğmaca, akciğer vereminin son safhaları), kangren ve sol taraf koreası (vücudu titreten ve sıçratan sinir hastalığı) için kullanılır [369]. *T. cubensis* özütü sığır, at, koyun, keçi ve köpeklerde ayak ve tırnak çürükleri, doğum kanalı ülser ve apseleri, her türlü yangılı ve nekrotik olgularda, veterinerler tarafından kullanılan bir maddedir [24].

*T. cubensis* özütünün demarkasyon, rejenerasyon, rezorpsiyon ve antiflojistik olmak üzere 4 ayrı ve önemli özelliği olduğu bildirilmektedir [24]. Madde demarkasyon özelliği sayesinde hasarlı bölgedeki canlı ve ölü dokuların, hücresel düzeyde birbirinden ayrılmasını ve her türlü ölü, yabancı ve patolojik dokuların vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar. Rejenerasyon özelliğiyle atılan ölü dokuların yerinde veya iyileştirme gerektiren tüm dokularda hızlı düzelme ve epitelizasyon ile şaşırtıcı bir canlanma ve iyileşme sağlar. Rezorpsiyon özelliğiyle dokularda biriken her türlü ödem, şişlik, sıvı ve iltihap birikiminin eliminasyonunu sağlayarak iyileşmeyi hızlandırır. Antiflojistik özelliğiyle şiddetli enflamasyon oluşumunu engeller ve enflamasyonlu dokuların normale dönmesini sağlar [24]. Biz bu özütü verdiğimiz gruplardaki iyileşmenin bu maddenin belirtilen dört özelliği sayesinde olduğunu düşünmekteyiz. Richardson-Boedler tarafından belirtilmiş olan kangren için kullanılır [369], düşüncesi de bizi bu düşünceye sevketmektedir.

Çalışmamızın sonuçları incelendiğinde 50 mg/kg bitki özütüyle örümcek özütünün sonuçlarının birbirine oldukça benzer olduğu görülmektedir. Lakin bu sonuçlara bakarak aynı mekanizma üzerinden etkide bulduklarını kesinlikle söyleyemeyiz.

Sonuç olarak, *H. perforatum* ve *T. cubensis* özütleri soğuk-hareketsizlik stresiyle oluşturulan gastrik ülseri doza bağlı olarak iyileştirmekte veya gerilemesini sağlamaktadır. Mekanizmaya çok farklı yolların katıldığı da göz önüne alınarak, çeşitli klinik uygulamaların yapılması büyük önem taşımaktadır. Hem *H. perforatum*'un hem de *T. cubensis*'in fizyolojik mekanizmaların modülasyonu üzerindeki etkileri moleküler düzeyde birçok araştırmayı gerektirmektedir.

### KAYNAKLAR DİZİNİ

- [1] Natelson, B.H., 2004, Stress, hormones and disease, *Physiol. Behav.*, 82, 139-143.
- [2] Büyükçöşkun, N.İ., 2002, Stres Ülseri ve Nöropeptidler, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 28, 3, 109-113
- [3] Suzuki, H. and Rhim, J.H. , 2000, Effect of samgyetang feeding on plazma lipids, glucose, glycosylated hemoglobin and stress-induced gastric ulcers in mice, *Nutrition Research*, 20, 4, 575-584.
- [4] Vermetten, E., Vythilingam, M., Southwick, S.M., Charney, D.S. and Bremner, J.D., 2003, Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder, *Biol. Psychiatry*, 54, 693-702.
- [5] Praag, H.M., 2004, Can stress cause depression?, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 891-907.
- [6] Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Tsukasaki, T., Nakama, D., Tanida, S. and Kameda, T., 2004, Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans, *Neurosci. Lett.*, 363, 125-130.
- [7] Ricart-Jané, D., Rodríguez-Sureda, V., Benavides, A., Peinado-Onsurbe, J., López-Tejero, M.D. and Llobera, M., 2002, Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in rat, *Metabolism*, 51, 7, 925-931.
- [8] Tuncel, N., Aydin, Y, Koşar, M. and Tuncel, M., 1997, The Effect of Vasoactive intestinal Peptide (VIP) on the Testicular Tissue Histamine Level of Immobilized / Cold Stressed Rats, *Peptides*, 18, 6, 913-915
- [9] Tuncel, N., Tuncel, M. and Aboul-Enein, H.Y., 2003, Effects of the vasoactive intestinal peptide on stress-induced mucosal ulcers and modulation of methylation of histamine in gastric tissue of the rats, *II Farmaco*, 58, 449-454
- [10] Lau, W.L. and Lam, P.Y., 1992, Stress induced gastric ulceration: It's aetiology and clinical implications. *Scand. J Gastroenterol.*, 27, 257-262
- [11] Cheung, L.Y., 1991, The pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis, in: *Textbook of Surgery*, (Ed.) D.C. Sabiston Jr., Saunders, Philadelphia, 797.
- [12] Baki, A., Arslan, M ve Reis, A., 2000, Sıçanlarda stres ülserinde antioksidan E vitamini etkisi, *T. Klin. Gastroenterohepatol.*, 11, 1-4
- [13] Bülbüller, N., Akkuş, M. A., İlhan, Y. S, Baysal, F, Özercan, L Aygen, E. ve Kırkıl, C., 2003, L-Triptofan ve Pentoksifilin Stres Ülseri Üzerine Etkisi, *Ulus. Travma Derg.*, 9, 2, 90-95
- [14] Ernst, E., 1995, St. John's wort, an antidepressant? A systematic criteria-based review, *Phytomedicine*, 2, 67-71.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [15] Linde, K., Ramirez, G., Mulrow, C.D., Pauls, A., Weidenhammer, W. and Melchart, D., 1996, St. John's wort for depression — an overview and meta-analysis of randomized clinical trials, *British Medical Journal*, 313, 253–258.
- [16] Volz, H.P., 1997, Controlled clinical trials of Hypericum extracts in depressed patients — an overview, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 72 –6
- [17] Greeson, J.M., Sanford B. and Monti D.A., 2001, St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature, *Psychopharmacology*, 153, 402–414
- [18] Abdel-Salam, O.M.E., 2005, Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *The Scientific World Journal*, 5, 586–595.
- [19] Tedeschi, E., Menegazzi, M., Margotto, D., Suzuki, H., Forstermann, U. and Kleinert, H., 2003, Anti-inflammatory actions of St. John's wort: inhibition of human inducible nitric-oxide synthase expression by down-regulating signal transducer and activator of transcription-1alpha (STAT-1alpha) activation, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307, 1, 254-261.
- [20] El-Sherbiny, D.A., Khalifa, A.E., Attia, A.S. and Eldenshary, Ezz El-Din S., 2003, *Hypericum perforatum* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnesic dose of scopolamine, *Pharm. Biochem. and Behav.*, 76, 525-533.
- [21] Tripathi, Y.B. and Pandey, E., 1999, Role of alcoholic extract of shoot of *Hypericum perforatum* Linn. on lipid peroxidation and various species of free radicals in rats, *Indian J. Exp. Biol.*, 37, 56–71.
- [22] Conforti, F., Statti, G.A., Tundis, R., Menichini, F. and Houghton, P., 2002, Antioxidant activity of methanolic extract of *Hypericum triquetrifolium* Turra aerial part, *Fitoterapia*, 73, 479–483.
- [23] Benedi, J., Arroyo, R., Romero, C., Martin-Aragón, S. and Villar, A.M., 2004, Antioxidant properties and protective effects of a standardized extract of *Hypericum perforatum* on hydrogen peroxide-induced oxidative damage in PC12 cells, *Life Sciences*, 75, 1263-1276.
- [24] <http://www.interhas.com/interhas/index-2.html>
- [25] Gupta, M., Mazumder, U.K., Manikandan, L., Bhattacharya, S., Senthilkumar, G.P. and Suresh, R., 2005, Anti-ulcer activity of ethanol extract of *Terminalia pallida* Brandis. in Swiss albino rats, *J Ethnopharm.*, 97, 405-408
- [26] Bafna, P.A. and Balaraman, R., 2004, Anti-ulcer and antioxidant activity of DHC-1, a herabl formulation, *J Ethnopharm.*, 90, 123-127

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [27] Bandyopadhyay, S.K., Pakrashi, C.S. and Pakrashi, A., 2000, The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer, *J Ethnopharm.*, 70, 171-176
- [28] Ohta, Y., Kobayashi, T., Nishida, K., Sasaki, E. and Ishiguro, I., 1999, Preventive effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jie-Du-Tang) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats, *J Ethnopharm.*, 67, 377-384
- [29] Sen, T., Abdul-Selam, C.A., Siddhartha, P., Sen, S. and Nag-Chaudhuri, A.K., 2000, Effect of dothiepin on gastric ulceration mediated by lipid derived eicosanoids, *Life Sciences*, 66, 23, 325-330
- [30] Alkofahi, A. and Atta, A.H., 1999, Pharmacological screening of the anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats, *J Ethnopharm.*, 67, 341-345
- [31] Gonzalez, F.G., Portela, T.Y., Stipp, E.J. and Di Stasi L.C., 2001, Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*, *J Ethnopharm.*, 77, 41-47
- [32] Tan, P.V., Dimo, T. And Dongo, E., 2000, Effects of methanol, cyclohexane and methylene chloride extracts of *Bidens pilosa* on various gastric ulcer models in rats, *J Ethnopharm.*, 73, 415-421
- [33] Petrovic, S.D., Dobric, S., Bokonjic, D., Niketic, M., Garcia-Piñeres, A. and Merfort, I., 2003, Evaluation of *Tanacetum larvatum* for an anti-inflammatory activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats, *J Ethnopharm.*, 87, 109-113
- [34] Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Chattopadhyay, I., Varadaraj, A., Ali, E., and Banerjee, R.K., 2003, A Novel Antioxidant and Antiapoptotic Role of Omeprazole to Block Gastric Ulcer through Scavenging of Hydroxyl Radical, *J Biol. Chem.*, 278, 13, 10993–11001
- [35] Hiruma-Lima, CA, Gracioso, JS, Rodriguez, JA, Haun, M, Nunes, DS and Souza Brito, AR., 2000, Gastroprotective effect of essential oil from *Croton cajucara* Benth. (Euphorbiaceae), *J Ethnopharmacol.*, 69, 3, 229-34
- [36] Sutoo, D., Akiyama, K. and Matsui, A., 1998, Gastric ulcer formation in cold-stressed mice related to a central calcium-dependent-dopamine synthesizing system, *Neurosci Lett.*, 249, 9–12
- [37] Toma, W., Trigo, J.R., de Paula, A.C.B. and Brito, A.R.M.S., 2004, Preventive activity of pyrrolizidine alkaloids from *Senecio brasiliensis* (Asteraceae) on gastric and duodenal induced ulcer on mice and rats, *J Ethnopharm.*, 95, 345-351
- [38] Antonio, J.M., Gracioso, J.S., Toma, W., Lopez, L.C., Oliveira, F. and Brito, A.R.M.S., 2004, Antiulcerogenic activity of ethanol extract of *Solanum variabile* (false “jurubeba”), *J Ethnopharm.*, 93, 83-88

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [39] Sartori, N.T., Canepelle, D., de Sousa, P.T. Jr. and Martins, D.T.O., 1999, Gastroprotective effect from *Calophyllum brasiliense* Camb. Bark on experimental gastric lesions in rats and mice, *J Ethnopharm.*, 67, 149-156
- [40] Yeşilada, E., Gürbüz, İ. and Shibata, H., 1999, Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity, *J Ethnopharm.*, 66, 289-293
- [41] Singh, S. and Majumdar, D.K., 1999, Evaluation of the gastric antiulcer activity of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holy Basil), *J Ethnopharm.*, 65, 13-19
- [42] Sairam, K., Rao, Ch.V., Babu, M.D., Kumar, K.V., Agrawal, V.K. and Goel, R.K., 2002, Antiulcerogenic effect of methanolic extract of *Embllica officinalis*: an experimental study, *J Ethnopharm.*, 82, 1-9
- [43] Sairam, K., Priyambada, S., Aryya, N.C. and Goel, R.K., 2003, Gastroduodenal ulcer protective activity of *Asparagus racemosus*: an experimental, biochemical and histological study, *J Ethnopharm.*, 86, 1-10
- [44] Demirbilek, S., Gürses, İ., Sezgin, N., Karaman, A., and Gürbüz, N., 2004, Protective Effect of Polyunsaturated Phosphatidylcholine Pretreatment on Stress Ulcer Formation in Rats, *J Pediatr. Surg.*, 39, 57-62.
- [45] Rao, Ch.V., Ojha, S.K., Radhakrishnan, K., Govindarajan, R., Rastogi, S., Mehrotra, S., and Pushpangadan, P., 2004, Antiulcer activity of *Utleria salicifolia* rhizome extract, *J Ethnopharm.*, 91, 243-249
- [46] Pandian, R.S., Anuradha, C.V. and Viswanathan, P., 2002, Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*Trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ulcer in rats, *J Ethnopharm.*, 81, 393-397.
- [47] Ajaikumar, K.B., Asheef, M., Babu, B.H. and Padikkala, J., 2005, The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract, *J Ethnopharm.*, 96, 171-176.
- [48] Solomon, E.P., 1997, İnsan Anatomisi ve Fizyolojisine Giriş, Birol Basın Yay. Dağ. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, 142.
- [49] Aktümsek, A., 2001, Anatomi ve Fizyoloji, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 200-201.
- [50] Capes, S.E., Hunt, D., Malmberg, K. and Gerstein, H., 2000, Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview, *The Lancet*, 355, 773-778
- [51] Silberman, D.M., Wald, M.R. and Genaro, A.M., 2003, Acute and chronic stress exert opposing effect on antibody responses associated with changes in stress hormone regulation of T-lymphocyte reactivity, *Journal of Neuroimmunology*, 144, 53-60
- [52] Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. ve Rodwell, V.W., 1996, Harper'ın Biyokimyası, Barış Kiyabevi, 579-593

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [53] Arıncı K. ve Elhan A., 2001, Anatomi, I. Cilt, Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç Organlar, 3. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 241-245
- [54] Vural, F., Özkuş, K., Akkın, S.M., Ertem, A.D., Tanyeli, E. ve Vural E.Z., 1995, Anatomi Atlası, 3. Baskı, Birol Basın Yay. Dağ. ve Tic. A.Ş., İstanbul, 270-271
- [55] Kayaalp, S.O, 1998, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2. Cilt, 8. Baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 1592-1596
- [56] Ganong, W.F., 1996, Tıbbi Fizyoloji, 17. Baskı, Çev: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Barış Kitabevi, İstanbul, 602-610
- [57] Noyan, A., 2004, Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, 14. Baskı, Meteksan, Ankara, 868-874
- [58] Calam, J. and Baron, J.H., 2001, ABC of the upper gastrointestinal tract: pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer, *British Medical Journal*, 323, 980–982.
- [59] Glavin, G.B. and Szabo, S., 1992, Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies, *FASEB J.*, 6, 825-831
- [60] Sanyal, A.K., Mitra, P.K. and Goel, R.K., 1983, A modified method to estimate dissolved mucosubstances in gastric juice, *Indian J Exp Biol*, 21, 78–80.
- [61] Marrone, G.C. and Silen, W., 1984, Pathogenesis, diagnosis and treatment of acute gastric mucosal lesions, *Clin Gastroenterol.*, 13, 635-650
- [62] Dhuley, J.N. and Naik, S.R., 1998, Protection by Rhinax in various models of ulceration in rats, *J Ethnopharm.*, 63, 219-225.
- [63] Das D. and Banerjee, R.F., 1993, Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 125, 115-125.
- [64] Soll, A.H., 1990, Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy, *N Engl J Med*, 322, 909–916.
- [65] David, CH, 1974, Etiology and pathology of peptic ulcer, in: *Gastroenterology*, Henry L, Bockus M.D. (eds.), W.B. Saunders Company, 579-600.
- [66] Cheung, L.Y., 1988, Pathogenesis, prophylaxis and treatment of stress gastritis. *Am. J. Surg.*, 156, 437-440.
- [67] Fenton, A.H., Clark, T.W., Meyer, M.S. and Woorman, D.W., 1992, Prevention of stress gastritis with tissue preservation solution, *Am. Surg.*, 58, 250-254.
- [68] Rao, Ch.V., Sairam, K. and Goel, R.K., 2000, Experimental evaluation of *Bacopa monniera* on rat gastric ulceration and secretion, *Indian J Physiol. and Pharmacol.*, 44, 35–41.



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [69] Cushing, H., 1932, Peptic ulcer and the interbrain, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 5, 1-34
- [70] Mirsky, A., 1958, Physiologic, psychologic, and social determinants in the etiology of duodenal ulcer, *Am J Dig Dis.*, 3, 285-313.
- [71] Levenstein, S., Ackerman, S., Kiecolt-Glaser, J.K. and Dubois, A., 1999, Stress and peptic ulcer disease, *JAMA*, 281, 10-11.
- [72] Levenstein, S., 1998, Stress and peptic ulcer: life beyond helicobacter, *BJM*, 316, 538-541.
- [73] Spicer, C.C., Stewart, D.N. and Winsor, D.M.R., 1944, Perforated peptic ulcer during the period of heavy air raids, *Lancet*, 1, 14.
- [74] Aoyama, N, Kinoshita, Y and Fujimoto S, 1998, Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers, *Am J Gastroenterol.*, 93, 311-316.
- [75] Pomakov, P., Gueorgieva, S., Stantcheva, J., Tenev, T., Rizov, A., 1993, Ulceres gastro-duodenaux pendant la periode d'une crise economique aigue, *J Radiol.*, 74, 265-267.
- [76] Ray, A., Henke, P. and Sullivan, R., 1988, Opiate mechanisms in the central amygdala and gastric stress pathology in rats, *Brain Res.*, 442, 195-198.
- [77] Repello, M.G. and Llesuy, S.F., 2002, Antioxidant properties of natural compounds used in popular medicine for gastric ulcers, *Brazilian J Med. and Biol. Res.*, 35, 523-534.
- [78] Goel, R.K. and Bhattacharya, S.K., 1991, Gastroduodenal mucosal defense and mucosal protective agents. *Indian J Exp Biol*, 29, 701-714.
- [79] Haglund, U., 1990, Stress ulcer, *Scand J Gastroenterol.*, 25, 175, 27 -33.
- [80] Holzer, P., 2000, Gastroduodenal mucosal defense, *Current Opinion in Gastroenterology*, 16, 469-78.
- [81] Kitagawa, H., Fujiwara, M., Osumi, Y., 1979, Effect of water-immersion stress on gastric acid secretion and mucosal blood flow in rats, *Gastroenterology*, 77, 298-302.
- [82] Wallace, J.L., 2001, Mechanisms of protection and healing: Current knowledge and future research, *Am. J Med.*, 110, 1A, 195 -235
- [83] Brodie, D.A., 1962, Ulceration of the stomach produced by restraint in rats, *Gastroenterol.*, 43, 107-109
- [84] Senay, C.E. and Levine, R.J., 1967, Synergism between cold and restraint for rapid production of stress ulcer in rats, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 124, 1221-1223

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [85] Szabo, S. and Cho, C.H., 1988, Animals models for studying the role of eicosanoid in ulcer disease, in: Eicosanoids and the gastrointestinal tract, (Ed.) K.Hillier, Lancaster: MTP Press Ltd., 75-102
- [86] Miller, T.A., 1987, Mechanisms of stress-related mucosal damage, *Am. J Med.*, 83, 6A, 8-14
- [87] Cho, C.H. and Ogle, C.W., 1976, Cholinergic-mediated gastric mast cell degranulation with subsequent histamine H1 and H2-receptor activation in stress ulceration in rats, *Eur J Pharmacol.*, 35, 215-219
- [88] Stein, T.A., Keegan, L.M. and Auguste, L.J., 1991, Stress-induced gastric lesions and the synthesis of prostoglandis, and leukotriens, *J Surg Res.*, 51, 368-371
- [89] Shrock, C.J. and Rees, W.D.W., 1988 Overview of gastroduodenal mucosal protection, *Am J Med.*, 84, 2A, 25-34
- [90] Goldman, H. and Rosoff, C.B., 1968, Pathogenesis of acute gastric stress ulcer, *Am J Pathol.*, 52, 227-243
- [91] Cho, C.H., Koo, M.W.L., Garg, G.P. and Ogle, C.W., 1992, Stress-induced gastric ulceration: Its aetiology and clinical implications, *Scand J Gastroenterol.*, 27, 257-262
- [92] Guth, P.H., 1972, Gastric blood flow in restraint stress, *Am. J Dig Dis.*, 17, 807-813
- [93] Whittle, B.J.R., 1992, Protective mechanisms of the gastric mucosa, in: *The stomach*, Gustavsson S, Kumar D, Graham DY (eds.), New York, Churchill Livingstone, 81-101
- [94] Hernandez, D.E., Stanley, D.A., Melvin, J.A. and Prange, A.J., 1985, Role of brain neurotransmitters on neurotensin-induced gastric cytoprotection, *Pharmacol Biochem Behav*, 22, 509-513
- [95] Holzer, P. and Pabst, M.A., 1999, Visceral afferent neurons: role in gastric mucosal protection, *News in Physiology Sciences*, 14, 201–206.
- [96] Holzer, P., Livingston, E.H., Saria, A. and Guth, P.H., 1991, Sensory neurons mediate protective vasodilation in rat gastric mucosa, *Am. J Physiol.*, 260, G363–370.
- [97] Ren, J., Gao, J., Ojeas, H., Lightfoot, S., Kida, M., Brewer, K. and Harty, R.F., 2000, Involvement of capsaicin-sensitive sensory neurons in stress-induced gastroduodenal mucosal injury in rats, *Dig. Dis. Sci.*, 45, 830–836
- [98] Peskar, B.M., Respondek, M., Müller, K.M. and Peskar, B.A., 1991, A role for nitric oxide in capsaicin-induced gastroprotection, *Eur J Pharmacol*, 198, 113–114
- [99] Kang, J.Y., Teng, C.H., Chen, F.C. and Wee, A., 1998, Role of capsaicin-sensitive nerve in epidermal growth factor effects on gastric mucosal injury and blood flow, *Gut*, 42, 344–350.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [100] Konturek, S.J., Brzozowski, T., Majka, J., Dembinski, A., Slomiany, A. and Slomiany, B.L., 1992, Transforming growth factor alpha and epidermal growth factor in protection and healing of gastric mucosal injury, *Scand. J Gastroenterol.*, 27, 649–655.
- [101] Matsumoto, Y., Kanamoto, K., Kawakubo, K., Aomi, H., Matsumoto, T., Ibayaski, S. and Fujishinia, M., 2001, Gastroprotective and vasodilatory effects of epidermal growth factor: the role of sensory afferent neurons, *Am J Physiol.*, 280, G897–903.
- [102] Antoon, J.W. and Gregg, R.W., 1976, The influence of body temperature on the production of ulcers of restraint in the rat, *Gastroentorology*, 70, 747-750
- [103] Niida, H., Takeuchi, K., Ueshima, K. and Okabe, S., 1991, Vagally mediated acit hypersecretion and resion formation in anesthetized rat under hypothermic conditions., *Dig. Dis. Sci.*, 36, 441-448
- [104] Ito, M., Shichijo, K. and Sekine, I., 1993, Gastric motility and ischemic changes in occurence of linear ulcer formation induced by restraint-water immersion stress in rats., *Gastroenterol Jpn*, 28, 367-373
- [105] Guth, P.H. and Smith, E., 1975, Escape from vasoconstriction in the gastric microcirculation, *Am. J. Physiol.*, 228, 1893-1895
- [106] Oren-Wolman, N. and Guth, P.H., 1984, Adrenergic sensitivity of different-size gastric submukozal arterioles, *Microvasc. Res.*, 28, 345-351
- [107] Ito, M., Shichijo, K., Nakashima, M., Nakayama, T., Naito, S., Tsuchiya, K. and Sekine, I., 1994, Gastric mucosal blood flow in relation to stress-induced hypercontraction in spontaneously hypertensive rats, *Jpn J Physiol.*, 44, 6, 717-727.
- [108] Drew, G.M., 1978, Pharmacological characterisation of the presynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors regulating cholinergic activity in guinea-pig ileum, *Br. J. Pharmacol.*, 64, 293-300
- [109] Sutoo, D., Akiyama, K. and Takita, H., 1991, Behavioral changes in cold-stressed mice related to a central calcium-dependent-catecholamine synthesizing system, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 40, 423–428.
- [110] Saad, S.F., Agha, A.M. and Amrin Abd El-Naser, S., 2001, Effect Of Bromazepam On Stress-Induced Gastric Ulcer In Rats And Its Relation To Brain Neurotransmitters, *Pharmacol Res.*, 44, 6, 495-501.
- [111] Sutoo, D., Akiyama, K. and Iimura, K., 1985, Effect of calmodulin antagonists on calcium and ethanol-induced sleeping time in mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 23, 627–631
- [112] Sutoo, D., Akiyama, K. and Geffard, M., 1989, Central dopamine synthesis regulation by the calcium-calmodulin-dependent system, *Brain Res. Bull.*, 22, 565–569

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [113] Sutoo, D., Akiyama, K., Yabe, K. and Kohno, K., 1991, Multiple analysis of tyrosine hydroxylase and calmodulin distributions in the forebrain of the rat using a microphotometry system, *Brain Res. Bull.*, 26, 973–982
- [114] Sutoo, D., Matsukura, T. and Akiyama, K., 1988, The mechanism by which calcium reduces blood pressure, *Eur. J. Pharmacol.*, 155, 189–192
- [115] Chou, M.-Y., Watanabe, Y. and Shibuya, T., 1991, Neuropsychopharmacological studies of a  $\text{Ca}^{2+}$  channel blocker on the modulation of brain  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization of spontaneously hypertensive rats under mild stress, *Neurosci. Res.*, 12, 346–355
- [116] Sabbot, I. and Costin, A., 1974, Effect of stress on the uptake of radiolabelled calcium in the pituitary gland and the brain of the rat, *J. Neurochem.*, 22, 731–734
- [117] Sutoo, D. and Akiyama, K., 1997, Regulation of blood pressure with calcium-dependent dopamine synthesizing system in the brain and its related phenomena, *Brain Res. Rev.*, 25, 1–26
- [118] Glavin, G., 1989, Calcium channel modulators: effects on gastric function, *Eur. J. Pharmacol.*, 160, 323–330
- [119] Bhargava, K., Dass, M. and Gupta, M., 1980, Study of central neurotransmitters in stress-induced gastric ulceration in albino rats, *Br J Pharmacol.*, 68, 765–772.
- [120] Glavin, G.B., Murison, R., Overmier, J.B., Pare, W.P., Bakke, H.K., Henke, P.G. and Hernandez, D.E., 1991, The neurobiology of stress ulcers, *Brain Res. Rev.*, 16, 301–343
- [121] Glavin, G., and Szabo, S., 1990, Dopamine in gastro-intestinal disease: A review, *Dig. Dim. Sci.*, 35, 1153–1161
- [122] Szabo, S., Horner, H.C., Maull, H., Schnoor, J., Chiveh, C.C. and Palkovits, M., 1987, Biochemical changes in tissue catecholamines and serotonin in duodenal ulceration caused by cysteamine or propionitrile in the rat, *J Pharm Exp Ther.*, 3, 871–878.
- [123] Sikiric, P., Geber, J., Ivanovic, D., Suchanek, E., Gjuris, V., Tucan-Foretic, M., Mise, S., Cvitanovic, B. and Rotkvic I., 1986, Dopamine antagonists induce gastric lesions in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 131, 105–109.
- [124] Hernandez, D.E., 1990, The role of brain peptides in the pathogenesis of experimental gastric ulcers, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 597, 28–35.
- [125] Hernandez, D.E., Adcock, J.W., Orlando, R.C., Patrick, C.B., Nemeroff, R.C. and Prange, A.J., 1984, Prevention of stress induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat, *Life Sci.*, 35, 2453–2458.
- [126] Parmar, N.S., Tariq, M. and Ageel, A.M., 1984, Effect of bromocriptine, a dopamine receptor agonist, on the experimentally induced gastric ulcers in albino rats, *Life Sci.*, 35, 2035–2040.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [127] Sikiric, P., Rotkvic, I., Mise, S., Petek, M., Rucman, R., Seiwerth, S., Zjadic-Rotkvic, V., Duvnjak, M., Jagic, V., Suchanek, E., Grabarevic, Z., Anic, T., Brkic, T., Djermanovic, T., Dodig, M., Marovic, A. and Hernandez, D., 1991, Dopamine agonists prevent duodenal ulcer relapse. A comparative study with famotidine and cimetidine, *Dig. Dis. Sci.*, 36, 905–910.
- [128] Desai, J., Goyal, R. and Parmar, N., 1995, Gastric and duodenal anti-ulcer activity of SKF38393, a dopamine D<sub>1</sub>-receptor agonist in rats, *J Pharm. Pharmacol.*, 47, 734–738.
- [129] Galunska, B., Marazova, K., Yankova, T., Popov, A., Frangov, P., Krushkov, I. and Di Massa, A., 2002, Effects of paracetamol and propacetamol on gastric mucosal damage and gastric lipid peroxidation caused by acetylsalicylic acid (ASA) in rats, *Pharmacol. Res.*, 46, 2, 141-148
- [130] Osakabe, N., Sanbongi, C., Yamagishi, M., Takizawa, T. and Osawa, T., 1998, Effects of polyphenol substances derived from *Theobroma cacao* on gastric mucosal lesion induced by ethanol, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 62, 8, 1535-1538
- [131] Bettarello, A., 1985, Anti-ulcer therapy, past to present, *Dig. Dis. Sci.*, 30, 36S–42S.
- [132] Piper, D.W. and Stiel, D.D., 1986, Pathogenesis of chronic peptic ulcer, current thinking and clinical implications, *Medical Progress*, 2, 7–10.
- [133] Shian, W.M., Sasaki, I. and Kamiyama, Y., 2000, The role of lipid peroxidation on gastric mucosal lesions induced by water-immersion restraint stress in rats, *Surg Today*, 30, 49-53
- [134] Yegen, B., Dedeoglu, A., Aycac, I., Oktay, S. and Yalcin, A.S., 1990, Effect of cold restraint stress on glutathione and lipid peroxide level in the liver and glandular stomach of rat, *Pharmacol Res*, 22, 45–8.
- [135] Das, D., Bandyopadhyay, D., Bhattacharjee, M. and Banerjee, R.K., 1997, Hydroxyl radical is the major causative factor in stress induced gastric ulceration, *Free Radical Biology & Medicine*, 23, 1, 8-18
- [136] Rao, Ch.V., Maiti, R.N. and Goel, R.K., 1999, Effect of mild irritant on gastric mucosal offensive and defensive factors, *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 44, 185–191.
- [137] Afifi, F.U., Khalil, E., Tamini, S.O. and Disi, A., 1997, Evaluation of gastroprotective effect of *Laurus nobilis* seeds on ethanol induced gastric ulcer in rats. *J Ethnopharm.*, 58, 9–14.
- [138] Bandyopadhyay U., Biswas K., Sengupta A., Moitra P., Dutta P., Sarkar D., Debnath P., Ganguly C.K. and Banerjee R.K., 2004, Clinical studies on the effect of *Neem* (*Azadirachta indica*) bark extract on gastric secretion and gastroduodenal ulcer, *Life Sciences*, 75, 2867-2878.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [139] Goa, K.L. and Monk, J.P., 1987, Enprostil: a preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetics properties and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease, *Drugs*, 3, 539-559
- [140] Mersereau, W.A. and Hincliey, E.J., 1973, Effect of gastric acidity on gastric ulceration induced by heamorrhage in the rat utilizing a gastric chamber technique, *Gastroenterology*, 64, 1130-1135.
- [141] Hersey, S.J. and Sachs, G., 1995. Gastric acid secretion. *Physiological Reviews* 75, 155–189.
- [142] Sachs, G., Shin, J.M., Briving, C., Wallmark, B. and Hersey, S., 1995, The pharmacology of the gastric acid pump : The H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 35, 277–305.
- [143] Gürsoy, M.A., Kayabali, M., Hazar, H. ve Kotiloglu, E., 1992, Sıçanlarda oluşturulan Stress Ülserinde Serbest Oksijen Radikallerinin ve Radikal Temizleyicilerinin Rolü, *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 8, 1, 22-28
- [144] Klamut, M.J. and Keshavarzian, A., 1994, Stress Ulcer, *J. of the Ass. for Academic Minority Physicians.*, 3, 3, 89-94
- [145] Garrick, B.S. and Bass, P., 1986, Gastric motility is a factor in cold restraint-induced lesion formation in rats, *American Journal Society*, 250 (Gastrointest. Liver Physiol. 13), G191-G199
- [146] Galli, S., 1990, *Biology of Disease, Laboratory Investigation*, 62, 5-25
- [147] Irani, A.M.A. and Schwartz, L.B., 1989, Mast Cell Heterogeneity, *Clinical and Experimental Allergy*, 1, 143-1 55
- [148] Kitamura.Y., 1989, Heterogeneity of mast cells and phenotypic change between subpopulations, *Ann. R. Immunology*, 7, 59-76
- [149] Pearce, F.L., 1986, On the Heterogeneity of Mast Cells, *Pharmacology*, 32, 61-71
- [150] Saavedra-Delgado, A.M.P., Turpin, S. and Metcalfe, D.D., 1984, Typical and atypical mast cells of the rat gastrointestinal system: distribution and correlation with tissue histamine, *Agents and Actions*, 14, 1-7
- [151] Tıkız, H., Tunçel, N., Gürer, F. and Bayçu, C., 1991, Mast Cell Degranulation in Hemorrhagic Shock in Rats and the Effects of Vasoactive Intestinal Peptide, Aprotinin and H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> -Reseptor Blockers on Degranulation, *Pharmacology*, 43, 47-52
- [152] Tunçel, N., 1993, Mast cells, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), and the hemorrhagic shock: A possible Relationship?, *Biomedical Reviews*, 2, 37-46

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [153] Tunçel, N., Gürer, F., Aral, E., Uzuner, K., Aydın, Y. and Bayçu, C., 1995, The Effect of Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) on Mast Cell Invasion/Degranulation in Testicular interstitium of Immobilized+Cold Stressed and  $\beta$ -Endorphin-Treated Rats, *Peptides*, 17, 5, 817-824
- [154] Tunçel, N., Cingi, L, Uzuner, K., Gürer, F. and Fidan, M., 1991, The effect of Denuded Epithelium on Responsiveness of Stress-induced Guinea-Pig Isolated Trachea To (VIP) and Salbutamol, *Turk. J. Resc. Med. Sci.*, 9, 71-76
- [155] 155 Overmier, J.B. and Murison, R., 2000, Anxiety and helplessness in the face of stress predisposes, precipitates, and sustains gastric ulceration, *Behav Brain Res*, 110, 161–174
- [156] Tuncel, N., Erkasap, N., Sahinturk, V., Ak, D.D. and Tuncel, M., 1998, The protective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) on stress-induced gastric ulceration in rats, *Ann NY Acad Sci*, 865, 309–322
- [157] Yelken, B., Dorman, T., Erkasap, S., Dundar, E. and Tanriverdi, B., 1999, Clonidine pretreatment inhibit stress-induced gastric ulcer in rats, *Anesth Analg.*, 89, 159–162
- [158] Cho, C.H. and Ogle. C.W., 1989, Paracetamol potentiates stress-induced gastric ulceration in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, 42, 505-507
- [159] Coşkun, T., Alican, İ., Yegen, B. Ç., San, T., Cetnel, S. and Kurtel, H., 1994, Cyclosporin A Reduced the Severity of Cold-Restraint Induced Gastric Lesions Role of Leukocytes, *Digestion*, 336, 1-10
- [160] Karmeli, F., Eliakim, R., Okon, E. and Rachmilewitz, D., 1991, Gastric Mucosal Damage by Ethanol Is Mediated by Substance P and Prevented by Ketotifen. A Mast Cell Stabilizer, *The American Gastroenterological Association*, 100, 1206-1216
- [161] Tabuchi, Y. and Kurebayashi, Y., 1992, Effect of DS-4574, a Novel Peptidoleukotriene Antagonist with Mast Cell Stabilizing Action, on Gastric Lesions and Gastric Secretion in Rats, *Japan. J. Pharmacol.*, 60, 335-340
- [162] Goossens, J., Reempts, J.V. and Van Waume, J.P., 1987, Cytoprotective effects of disodium cromoglycate on rat stomach mucosa, *Br. J Pharm.*, 91, 165-169
- [163] Brown, P.A., Brown, T.H. and Vernikos-Danellis, J., 1976, Histamine H<sub>2</sub> Receptor: Involvement in Gastric Ulceration, *Life Sciences*, 18, 339-344
- [164] Bouclier, M., Jung, M. J. and Gerhart, F., 1983, Histamine receptor blockade (H<sub>2</sub>) versus inhibition of histamine synthesis in stress ulceration in rats, *Eur J Pharmacol.*, 90, 129-132
- [165] Guslandi, M., 1987, Gastric effects of leukotrienes. Prostaglandins Leukotrienes and Medicine, 26, 203–208.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [166] Wallace, J.L., MacNaughton, W.K., Morris, G.P. and Beck, P.L., 1989, Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease, *Gastroenterology*, 96, 29-36.
- [167] Damon, M., Chavis, C., Godard, P., Michel, F.B. and Crastes de Paulet A., 1983, Purification and mass spectrometry identification of leukotriene D<sub>4</sub> synthesized by human alveolar macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 111, 518-524.
- [168] Williams, J.D., Czop, J.K. and Austen K.F., 1984, Release of leukotrienes by human monocytes on stimulation of their phagocytic receptor for particulate activators, *J Immunol.*, 132, 3034-3040.
- [169] Jorg, A., Henderson, W.L., Murphy, R.C. and Klebanoff S.J., 1982, Leukotriene generation by eosinophils, *J Exp Med.*, 155, 390-402.
- [170] MacGlashan, D.W., Schleimer, R.P., Peters, S.P., Schulman, E.S., Adams III, G.K., Newball, H.H. and Lichtenstein, L.M., 1982, Generation of leukotrienes by purified human lung mast cells, *J Clin Invest.*, 70, 747-751.
- [171] Konturek, S.J., Brozozowski, T., Drozdowicz, D. and Beck, G., 1988, Role of leukotrienes in acute gastric lesions induced by ethanol, taurocholate, aspirin, platelet-activating factor and stress in rats, *Dig. Dis. Sci.*, 33, 806-813.
- [172] Gyomber E., Vattay P., Szabo S. and Rainsford K.D., 1996, Effect of lipoxigenase inhibitors and leukotriene antagonists on acute and chronic gastric haemorrhagic lesions in ulcer models in the rat, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, 922-927.
- [173] Tabuchi, Y. and Furuhashi, K., 1994, Inhibitory effect of DS-4574, a mast cell stabilizer with peptidoleukotriene receptor antagonism, on gastric acid secretion in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 255, 229-234.
- [174] Fiorucci, S., Distrutti, E., Santucci, L. and Morelli, A., 1995, Leukotrienes stimulate pepsinogen secretion from guinea pig gastric chief cells by a nitric oxide-dependent pathway, *Gastroenterology*, 108, 1709-1719.
- [175] Osada, T., Goto, H., Tsukamoto, Y., Nakazawa, S., Sugiyama, S. and Ozawa, T., 1990, Role of leukotrienes in hydrochloric acid-induced gastric lesions in rats. *Dig. Dis. Sci.*, 35, 186-192.
- [176] Whittle, B.J.R., Oren-Wolman, N. and Guth, P.H., 1985, Gastric vasoconstrictor actions of leukotrienes C. PCF and thromboxane mimetic U-46619 on rat submucosal microcirculation in vivo, *Am J Physiol.*, 248, 560-586.
- [177] Bast, A., Guido, R.M., Haenen, M. and Doelman, J. A. Cees., 1991, Oxidants and Antioxidants: State of the Art, *The American Journal of Medicine*, 91, 3C, 2S-13S
- [178] Halliwell, B., 1991 Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease, *The American Journal of Medicine*, 91, 3C, 14S-22S



### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [179] Saltman, P., 1989, Oxidative Stress: A Radical View, *Sem. in Hematology*, 26, 4, 249-258
- [180] Sies, H., 1991, Oxidative Stress: From Basic Research to Clinical Application, *The American Journal of Medicine*, 91, 3C, 31S-37S
- [181] Phull, P.S., Green, C.J. and Jacyna, M.R., 1995, A radical view of the stomach: the role of oxygen derived free radicals and antioxidants in gastroduodenal disease, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 7, 265–274
- [182] Bandyopadhyay, U., Das, D. and Banerjee, R.K., 1999, Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis, *Curr. Sci.*, 77, 658–666
- [183] Gotz, J.M.; Van Kan, C.I., Verspaet, H.W., Biemond, I., Lamers, C.B.H.W. and Veenendaal, R.A., 1996, Gastric mucosal superoxide dismutases in *Helicobacter pylori* infection, *Gut*, 38, 502–506
- [184] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. and Cross, C.E., 1992, Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now, *J Lab Clin Med*, 119, 598–620.
- [185] El-Habit, O.H., Saada, H.N., Azab, K.S., Abdel-Rahman, M. and El-Malah, D.F., 2000, The modifying effect of  $\beta$ -carotene on gamma radiation-induced elevation of oxidative reactions and genotoxicity in male rats, *Mutat Res*, 466, 179–186.
- [186] Zhang, Li.T.X.J., 1993, Role of oxygen-derived free radicals in stress-induced gastric ulceration, *Sheng Li Hsueh Pao-Acta Physiologica Sinica*, 45, 286-291
- [187] Fridovich, I., 1978, The biology of oxygen radical. *Science*, 201, 875-880.
- [188] Brown, K. and Fridovich, I., 1980, Superoxide radical and superoxide dismutase. Threat and defense, *Acta. Physiol. Scand.*, 492, 9-18.
- [189] Fridovich, I., 1986, Biological effects of superoxide radical, *Arch Biochem Biophys.*, 247, 1–11.
- [190] Mizui, T., Sato, H., Hirose, F. and Doteuchi, M., 1987, Effect of antiperoxidative drugs on gastric damage induced by ethanol in rats, *Life Science*, 41, 6, 755–763.
- [191] Szabo, S. and Bynum, T.E., 1988, Alternatives to the acid-oriented approach in ulcer disease: does 'cytoprotection' exist in man?, *Scand. J Gastroenterol.*, 23, 1–6.
- [192] Kurebayashi, Y., Tabuchi, Y. and Akasaki, M., 1989, Gastric cytoprotection by ebselen against the injury induced by necrotizing agents in rats, *Arzneimittel Forschung/Drug Research*, 39, 250–253.
- [193] Halliwell, B. and Gutteridge, J.M.C., 1985, Oxygen free radicals and the nervous system, *Trends in Neurosciences*, 8, 22–26.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [194] Shimada, T., Watanabe, N., Hiraishi, H. and Terano, A., 1999, Redox regulation of interleukin-8 expression in MKN28 cells, *Dig. Dis. Sci.*, 44:266–273
- [195] Yen, G.C. and Hsieh, C.L., 1998, Antioxidant activity of extracts from *Du-Zhong* (*Eucommia ulmoides*) toward various lipid peroxidation models in vitro, *J. Agric. Food. Chem.*, 46, 3952–3957.
- [196] Pietta, P., Simonetti, P. and Mauri, P., 1998, Antioxidant activity of selected medicinal plants, *J. Agric. Food. Chem.*, 46, 4487–4490.
- [197] Hidalgo, M.E., Quilhot, F.W. and Lissi, E., 1994, Antioxidant activity of depsides and depsidones, *Phytochemistry*, 37, 1585–1587.
- [198] El-Missiry, M.A., El-Sayed, I.H. and Othman, A.I., 2001, Protection by metal complexes with SOD-mimetic activity against oxidative gastric injury induced by indomethacin and ethanol in rats, *Ann. Clin. Biochem.*, 38, 694–700.
- [199] Kahraman, A., Erkasap, N., Koken, T., Serteser, M., Aktepe, F. and Erkasap, S., 2003, The antioxidative and antihistaminic properties of quersetin in ethanol-induced gastric lesions, *Toxicology*, 183, 133–142.
- [200] Watanabe, K., 1966, Some pharmacological factors involved in formation and prevention of stress ulcers in rats, *Chem. Pharm. Bull.*, 14, 101-107
- [201] Szabo, S., Trier, J.S. and Frankel, P.W., 1981, Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection, *Science*, 214, 200-202.
- [202] Livingstone, E.H., Howard, T.J., Garrick, T.R., Passaro, E.P. and Guth, P.H., 1991, Strong gastric contraction cause mucosal ischemia, *Am. J. Physiol.*, 260, G524-G530
- [203] Edlich, R.F., Borner, J.W. and Wangenstein, O.H., 1970, Gastric blood flow: Its distribution during systemic hypotermia, *Am. J. Surg.*, 120, 38-40
- [204] Kanuitz, J.D., 1999, Barrier function of gastric mucus, *Keio J. Med.*, 48, 63– 68.
- [205] Somasundaram, K. and Ganguly, A.K., 1985, Gastric mucosal protection during restraint stress in rats: alteration in gastric-adherent mucus and dissolved mucus ingastric secretion, *Hepatogastroenterology*, 32, 24-26.
- [206] Grisham, M.B., Von Ritter, C., Smith, B.F., LaMont, J.T. and Granger, D.N., 1987, Interaction between oxygen radicals and gastric mucin, *Am. J. Physiol.*, 253, G93– G96.
- [207] Suzuki, M. and Ishii, H., 1996, Pathophysiology of *Helicobacter pylori* induced gastric mucosal injury, *Asian Medical Journal*, 39, 186-191.
- [208] Hogan, D.L., Ainsworth, M.A. and Isenberg, J.I., 1994, Gastro-duodenal bicarbonate secretion, *Alimentary Tract Pharmacological Therapeutics*, 8, 475-488.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [209] Koo, M.W.L., Ogle, C.W. and Cho, C.H., 1986, Effect of verapamil, carbenoxolone and *N*-acetyl-cysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats, *Pharmacology*, 32, 326-334.
- [210] Cho, C.H. and Ogle, C.W., 1990, Modulatory action of adenosine on gastric function and ethanol-induced mucosal damage in rats, *Dig. Dis. Sci.*, 35, 11, 1334–1339.
- [211] Bregonzio, C., Armando, I., Ando, H., Jezova, M., Baiardi, G. and Saavedra, J.M., 2003, Antinflammatory effects of angiotensin II AT<sub>1</sub> receptor antagonism prevent stress-induced gastric injury, *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol.*, 285, G414-G423.
- [212] Durham, R.M. and Shapiro, M.J., 1991, Stress gastritis revisited, *The Surgical Clinics of North America*, 71, 4, 791–810.
- [213] Hase, T. and Moss, B. J., 1973, Microvascular changes of gastric mucosa in the development of stress ulcer in rats, *Gastroenterology*, 65, 224-234.
- [214] Hirota, M., Inoue, M., Ando, Y. and Morivo, Y., 1990, Inhibition of stress-induced gastric mucosal injury by a long acting superoxide dismutase that circulates bound to albumin, *Arch. Biochem. Biophys.*, 280, 269–273
- [215] Takeuchi, K., Furukawa, O., Okada, M., Niida, H. and Okabe, S., 1990, Influence of stress on gastric alkaline secretion in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 252, 1228–1233
- [216] Goel, R.K., Chakrabarti, A. and Sanyal, A.K., 1985, The effect of biological variables on the antiulcerogenic effect of vegetable plantain banana, *Planta Medica*, 2, 85-88.
- [217] Chaudhury, T.K. and Robert, A., 1980, Prevention by mild irritants of gastric necrosis produced in rats by sodium taurocholate, *Dig. Dis. and Sci.*, 25, 830– 836.
- [218] Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Davis, J.P., Field, S.O. and Hancher, A.J., 1983, Mild irritants prevent gastric necrosis through “adaptive cytoprotection” mediated by prostaglandins, *American Journal of Physiology*, 245, G113–G121.
- [219] Miller, T.A., 1983, Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms, *American Journal of Physiology*, 245, G601–G623.
- [220] Basso, N., Materia, A. and Jaffe, B.M., 1983, Prostaglandin generation in the gastric mucosa of rats with stress ulcer, *Surgery*, 94, 1, 104-108.
- [221] Sumangala, P.R., Dilip, M.K., Shivanand, N.B. and Sathiamoorthy, S.S., 1998, Prostaglandin mediated acid secretion inhibitory effect as a possible mechanism for the antiulcer effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (Captopril) in pylorus ligated rats, *Indian Journal of Pharmacology*, 30, 385-389.
- [222] Peskar, B.M., Maricic, N., Gretzera, B., Schuligoi, R. and Schmassmann, A., 2001, Role of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal defense, *Life Sciences*, 69, 2993–3003.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [223] Toma, W., Gracioso, J.S., de Andrade, F.D.P., Hiruma-Lima, C.A., Vilegas, W. and Souza Brito, A.R.M., 2002, Antiulcerogenic activity of four extracts obtained from the bark wood of *Quassia amara* L. (Simaroubaceae), *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 25, 1151– 1155.
- [224] Germanó, M.P., Sanogo, R., Guglielmo, M., De Pasquale, R., Crisafi, G. and Bisignano, G., 1998, Effects of *Pteleopsis suberosa* extracts on experimental gastric ulcers and *Helicobacter pylori* growth, *J Ethnopharm.*, 59, 167-172.
- [225] Rates, S.M.K., 2001, Plants as source of drugs, *Toxicon*, 39, 603–613.
- [226] Schubert, M.L. and Shamburek, R.D., 1990, Control of acid secretion, *Gastroenterology Clinics of North America*, 19, 1–25.
- [227] Blair, A.J., Richardson, C.T., Walsh, J.H. and Feldman, M., 1987, Variable contribution of gastrin to gastric acid secretion after a meal in humans, *Gastroenterology*, 92, 944–949.
- [228] Bilski, J., Sarosiek, J., Murty, V.L.N., Aono, M., Moriga, M., Slomiany, A. and Slomiany, B.L., 1987, Enhancement of the lipid content and physical properties of gastric mucus geranylgeranylacetone, *Biochemical Pharmacology*, 36, 4059–4065.
- [229] Goel, R.K. and Sairam, K., 2002. Antiulcer drugs from indigenous sources with emphasis on *Musa sapientum*, *Tamrabhasma*, *Asparagus racemosus* and *Zingiber officinale*, *Indian Journal of Pharmacology*, 34, 100–110.
- [230] Baytop, T., 1999, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), Nobel Tıp Kitabevleri, 166
- [231] Çakmak H.E. ve Bayram E., 2003, Muğla Orijinli Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarının Bazı Agronomik ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi, *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 40, 1, 57-64
- [232] Bayram E., Geren H., Avcı A.B. ve Arabacı O., 2004, Farklı Kökenli Bazı Sarı kantaron (*Hypericum perforatum* L.) Populasyonlarının Verim ve Kalite Özellikleri, *Ege Üniv. Ziraat Fak. Der.*, 41, 2, 49-58
- [233] Meral G. and Karabay N.Ü, 2002, In vitro antibacterial activities of three *Hypericum* species from west Anatolia, *Turkish Electronic Journal of Biotechnology Special Issue*, 6-10
- [234] Miller, A.L., 1998, St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*): clinical effects on depression and other conditions, *Alt. Med. Rev.*, 3, 18–26
- [235] Butterweck, V., Christoffel, V., Nahrstedt, A., Petereit, F., Spengler, B. and Winterhoff, H., 2003, Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models, *Life Sciences*, 73, 627–639
- [236] Di Carlo, G., Borrelli, F., Ernst, E. and Izzo, A.A., 2001, St John’s wort: Prozac from the plant Kingdom, *Trends in Pharmacological Sciences*, 22, 6, 292-297

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [237] Hunt, E.J., Lester, C.A.E., Lester, E.A. and Tackett, R.L., 2001, Effect of St. John's wort on free radikal production, *Life Sciences*, 69, 181-190.
- [238] Cingi, M.İ., 1991, Sarı kantaron yağının yara iyileştirmesindeki yeri, *Anadolu Tıp Dergisi*, 13, 35-39.
- [239] Bombardelli, E. and Morazzoni, P., 1995, *Hypericum perforatum*, *Fitoterapia*, 66, 43-68.
- [240] Başer, K.H.C., 2003, *Industrial Plants as Sources of Dietary Supplements in: Dietary Supplements of Plant Origin*, (Ed.) M. Maffei, Taylor and Francis, London, 31-42
- [241] Bhattacharya, S.K., Chakrabarti, A. and Chatterjee, S.S., 1998, Activity profiles of two Hyperforin-containing *Hypericum* extracts in behavioral models, *Pharmacopsychiatry*, 31, 1, 22 -29.
- [242] Butterweck, V., Petereit, F., Winterhoff, H. and Nahrstedt, A., 1998, Solubilized Hypericin and pseudohypericin from *Hypericum perforatum* exert antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta Medica*, 64, 291-294.
- [243] Panocka, I., Perfumi, M., Angeletti, S., Ciccocioppo, R. and Massi, M., 2000, Effects of *Hypericum perforatum* extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66, 105-111.
- [244] Nahrstedt, A. and Butterweck, V., 1997, Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 129-134.
- [245] Wheatley, D., 1998, *Hypericum* extract-Potential in the treatment of depression, *CNS Drugs*, 9, 431-440.
- [246] Wong, A.H.C., Smith, M. and Boon, H.S., 1998, Herbal remedies in psychiatric practice, *Arch Gen Psychiatry*, 55, 1033-1044.
- [247] Wagner, H. and Bladt, S., 1994, Pharmaceutical quality of *Hypericum* extracts, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7, S65-S68
- [248] Erdelmeier, C.A.J., 1998, Hyperforin, possibly the major non-nitrogenous secondary metabolite of *Hypericum perforatum* L., *Pharmacopsychiatry*, 31, S2-S6
- [249] Schulte-Löbber, S., Westerhoff, K., Wilke, A., Schubert-Zsilavec, M. and Wurglics, M., 2003, Development of a high-performance-liquid chromatographic method for the determination of biapigenin in biorelevant media, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 33, 53-60
- [250] Paulke, A., Schubert-Zsilavec, M. and Wurglics, M., 2006, Determination of St. John's wort flavonoid-metabolites in rat brain through high performance liquid chromatography coupled with fluorescence detection, *Journal of Chromatography B*, 832, 109-113

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [251] Alternative Medicine Review, 2004, Hypericum perforatum, Monograph, Thorne Research, Inc., 9, 3, 318-325
- [252] Chatterjee, S.S., Bhattacharya, S.K., Wonnemann, M., Singer, A. and Muller, W.E., 1998, Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts, Life Sciences, 63, 6, 499–510.
- [253] Guilhermano, L.G., Ortiz, L., Ferigolo, M. and Barros, H.M.T., 2003, Commercially available Hypericum perforatum extracts do not decrease immobility of rats in the forced swimming test, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 28, 1, 49-55
- [254] Eckert, G.P., Keller, J.H., Jourdan, C., Karas, M., Volmer, D.A., Zsilvecz, M.S. and Müller W.E., 2004, Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo, Neuroscience Letters 367, 139-143
- [255] Chatterjee, S.S., Filippov, V., Lishko, P., Maximyuk, O., Nöldner, M. and Krishtal, O., 1999, Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat, Life Sci., 65, 2395- 2405
- [256] Müller, W.E., Rolli, M., Schäfer, C. and Hafner, U., 1997, Effects of hypericum extract (LI160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry, 30, 2, 102–107.
- [257] Wonnemann, M., Singer, A. and Müller, W.E., 2001, Evaluation of synaptosomal uptake inhibition of most relevant constituents of St. John's wort, Pharmacopsychiatry, 34, S148-S151
- [258] Kaehler, S.T., Sinner, C., Chatterjee, S.S. and Phillippu, A., 1999, Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus, Neuroscience Letters, 262, 199–202.
- [259] Perovic, S. and Muller, W.E., 1995, Pharmacological profile of hypericum extract: Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors, Arzneimittel-Forschung/Drug Res., 45, 1145–1148.
- [260] Neary, J.T. and Bu, Y., 1999, Hypericum LI 160 inhibits uptake of serotonin and norepinephrine in astrocytes, Brain Research, 816, 358–363.
- [261] Müller, W.E., Singer, A., Wonnemann, M., Hafner, U., Rolli, M. and Schafer, C., 1998, Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract, Pharmacopsychiatry, 31, S16–S21.
- [262] Singer, A., Wonnemann, M. and Müller, W.E., 1999, Hyperforin, a Major Antidepressant Constituent of St. John's Wort, Inhibits Serotonin Uptake by Elevating Free Intracellular  $\text{Na}^+$ , J Pharmacol. Exp. Ther., 290, 1363–1368
- [263] FeiBt, C. and Werz, O., 2004, Suppression of receptor-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization and functional leukocyte responses by hyperforin, Biochem. Pharmacol., 67, 1531–1539.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [264] Treiber, K., Singer, A. and Müller, W.E., 2003, Activation of nonselective cation channels by Hyperforin—a novel mechanism of antidepressant activity, *Soc. Neurosci. Abstr.*, 29, 851.
- [265] Chatterjee, S.S., Biber, A. and Weibezahn, C., 2001, Stimulation of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid release from synaptosomes by hyperforin, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, S11-S19.
- [266] Marsh, W.L. and Davies, J.A., 2002, The involvement of sodium and calcium ions in the release of amino acid neurotransmitters from mouse cortical slices elicited by hyperforin, *Life Sci.*, 71, 2645–2655.
- [267] Butterweck, V., Wall, A., Liefländer-Wulf, U., Winterhoff, H. and Nahrstedt, A., 1997, Effects of the total extract and fractions of *Hypericum perforatum* in animal assays for antidepressant activity, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 117–124.
- [268] Müller, W.E., 2003, Current St. John's wort research from mode of action to clinical efficacy, *Pharmacol. Res.*, 47, 209-218
- [269] Buchholzer, M.L., Dvorak, C., Chatterjee, S.S. and Klein, J., 2002, Dual modulation of striatal acetylcholine release by hyperforin, a constituent of St. John's wort, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 301, 714–719.
- [270] Mennini, T. and Gobbi, M., 2004, The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*, *Life Sciences*, 75, 1021-1027.
- [271] Albert, D., Zundorf, I., Dingermann, T., Müller, W.E., Steinhilber, D. and Werz, O., 2002, Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase, *Biochemical Pharmacology*, 64, 12, 1767-1775.
- [272] Schempp, C.M., Pelz, K., Wittmer, A., Schopf, E. and Simon, J.C., 1999, Antibacterial activity of hyperforin from St John's wort, against multi-resistant *Staphylococcus aureus* and Gram-positive bacteria, *Lancet*, 353, 9170, 2129.
- [273] Fiebich, B.L., Heinrich, M., Langosch, J.M., Kammerer, N. and Lieb, K., 1999, Antibacterial activity of hyperforin from St. John's wort, *Lancet*, 354, 9180, 777.
- [274] Simon, J., Schempp, C., Schoepk, E. and Simon-Haarhaus, B., 2000, Hyperforin as cytostatic agent and hyperforin ointment or cream as application form, *PCT Int Appl*, 39.
- [275] Schempp, C.M., Winghofer, B., Ludtke, R., Simon-Haarhaus, B., Schopf, E. and Simon, J.C., 2000, Topical application of St John's wort (*Hypericum perforatum* L.) and of its metabolite hyperforin inhibits the allostimulatory capacity of epidermal cells, *Br J Dermatol.*, 142, 5, 979-984.
- [276] Suzuki, O., Katsumata, Y., Oya, M., Bladt, S. and Wagner, H., 1984, Inhibition of monoamine oxidase by hypericin, *Planta Medica*, 50, 3, 272–274.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [277] Cott, J.M., 1997, In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 108–112.
- [278] Bladt, S. and Wagner, H., 1994, Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7, 1, S57–S59.
- [279] Thiede, H.M. and Walper, A., 1994, Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 7, 1, S54–S56.
- [280] Fox, E., Murphy, R.F., McCully, C.L. and Adamson, P.C., 2001, Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid penetration of hypericin in non-human primates, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 47, 41–44.
- [281] Müller, W.E. and Kasper, S., 1997, Clinically used antidepressant drugs, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 71.
- [282] Lavie, G., Kaplinsky, C., Toren, A., Aizman, I., Meruelo, D., Mazur, Y. and Mandel, M., 1999, A photodynamic pathway to apoptosis and necrosis induced by dimethyl tetrahydroxy-helianthron and hypericin in leukemic cells: possible relevance to photodynamic therapy, *Br. J. Cancer*, 79, 423–432.
- [283] Miccoli, L., Beurdeley-Thomas, A., De Pinieux, G., Sureau, F., Oudard, S., Dutrillaux, B. and Poupon, M.F., 1998, Light-induced photoactivation of hypericin affects the energy metabolism of human glioma cells by inhibiting hexokinase bound to mitochondria, *Cancer Res.*, 58, 5777–5786.
- [284] Medina, J.H., Viola, H., Wolfman, C., Marder, M., Wasowski, C., Calvo, D. and Paladini, A.C., 1997, Overview—flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands, *Neurochem. Res.*, 22, 419–425.
- [285] Marder, M. and Paladini, A.C., 2002, GABAA-receptor ligands of flavonoid structure, *Curr. Med. Chem.*, 2, 853–867.
- [286] Butterweck, V., Nahrstedt, A., Evans, J., Hufeisen, S., Rauser, L., Savage, J., Popadak, B., Ernsberger, P. and Roth, B.L., 2002, In vitro receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs, *Psychopharmacology*, 162, 193–202.
- [287] Nielson, M., Frøkær, S. and Braestrup, C., 1988, High affinity of the naturally-occurring biflavonoid, amentoflavone, to brain benzodiazepine receptors in vitro, *Biochem Pharmacol.*, 37, 3285–3287
- [288] Cracchiolo, C., 1998, Pharmacology of St. John's wort: botanical and chemical aspects, *Sci Rev Alt Med*, 2, 29–35
- [289] Baureithel, K.H., Buter, K.B., Engesser, A., Burkard, W. and Schaffner, W., 1997, Inhibition of benzodiazepine binding in vitro by amentoflavone, a constituent of various species of *Hypericum*, *Pharm Acta Helv.*, 72, 153–157



**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [290] Ishige, K., Schubert, D. and Sagara, Y., 2001, Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms, *Free Radic Biol Med*, 30, 433–446.
- [291] Saija, A., Scalese, M., Lanza, M., Marzullo, D., Bonina, F. and Castelli, F., 1995, Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radic Biol Med*, 19, 481–486.
- [292] Abd El-Gawad, H.M. and Khalifa, A.E., 2001, Quersetin, coenzyme Q10, and L-canavanine as protective agents against lipid peroxidation and nitric oxide generation in endotoxin-induced shock in rat brain, *Pharmacol Res*, 43, 257–263.
- [293] Moon, J.K., Tojiro, T., Kazuhiko, N. and Junji, T., 2001, Identification of quersetin 3-O-d-glucuronide as an antioxidative metabolite in rat plasma after oral administration of quersetin, *Free Radical Biology & Medicine*, 30, 1274–1285.
- [294] Formica, J.V. and Regeison, W., 1995, Review of the biology of quersetin and related bioflavonoids, *Food Chemical Toxicology*, 33, 1061–1080.
- [295] Luo, L., Sun, Q., Mao, Y.Y., Lu, Y.H. and Tan, R.X., 2004, Inhibitory effects of flavonoids from *Hypericum perforatum* on nitric oxide synthase, *J Ethnopharm.*, 93, 221–225.
- [296] Kang, T.B. and Liang, N.C., 1997, Studies on the inhibitory effects of quersetin on the growth of HL-60 leukemia cells, *Biochem. Pharmacol.*, 54, 1013–1018.
- [297] Uddin, S. and Choudhry, M.A., 1995, Quersetin, a bioflavonoid, inhibits the DNA synthesis of human leukemia cells, *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 36, 545–550.
- [298] Villar, A., Gasco, M.A. and Alcaraz, M.J., 1984, Anti-inflammatory and anti-ulcerproperties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid, *J Pharm Pharmacol*, 36, 820–823.
- [299] Alarcón de la Lastra, C., Martín, M.J., Casa, C. and Motilva, V., 1994, Antiulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Bidens aurea*. Comparison with ranitidine and omeprazole. *J Ethnopharm.*, 42, 161–168.
- [300] Borrelli, F. and Izzo, A.A., 2000, The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies, *Phytotherapy Research*, 14, 581–591.
- [301] Inal, M.E. and Kahraman, A., 2000, The protective effect of flavonol quersetin against ultraviolet a induced oxidative stress in rats, *Toxicology*, 154, 21–29.
- [302] Inal, M.E., Kahraman, A. and Koken, T., 2001, Beneficial effects of quersetin on oxidative stress induced by ultraviolet A, *Clin. Exp. Dermatol.*, 26, 6, 536–539.
- [303] Robak, J. and Gryglewski, R.J., 1996, Bioactivity of flavonoids. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 48, 555–564.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [304] Husain, S.R., Cillard, J. and Cillard, P., 1987, Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids, *Phytochemistry*, 26, 2489-2491.
- [305] Bors, W., Heller, W., Michel, C. and Saran, M., 1990, Flavonoid as antioxidants: determination of radical-scavenging efficiencies, *Methods Enzymol.*, 186, 143-155.
- [306] Robak, J. and Gryglewski, R.J., 1988, Flavonoids are scavengers of superoxide anions, *Biochem. Pharmacol.*, 37, 837-841.
- [307] Alarcón de la Lastra, C., Martin, M.J. and Motilva, V., 1994, Antiulcer and gastroprotective effects of quersetin: a gross and histologic study, *Pharmacology*, 48, 1, 56-62.
- [308] La Casa, C., Villegas, I., Alarcón de la Lastra, C., Motilva, V. and Martín Calero, M.J., 2000, Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions, *J. Ethnopharmacol.*, 71, 45- 53.
- [309] Suzuki, Y., Ishihara, M., Segami, T. and Ito, M., 1998, Antiulcer effects of antioxidants, quersetin, alpha-tocopherol, nifedipine and tetracycline in rats, *Jpn. J. Pharmacol.*, 78, 4, 435-441.
- [310] Terao, J., Piskula, M. and Yao, Q., 1994, Protective effect of epicatechin, epicatechin gallate and quersetin on lipid peroxidation in phospholipid bilayers, *Arch. Biochem. Biophys.*, 308, 278-284.
- [311] Bronner, C. and Landry, Y., 1985, Kinetics of the inhibitory effect of flavonoids on histamine secretion from mast cells, *Agents Actions*, 16, 3-4, 147-151.
- [312] Kimata, M., Schichijo, M., Miura, T., Serizawa, I., Inagaki, N. and Nagai, H., 2000, Effects of luteolin, quersetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells, *Clin. Exp. Allergy*, 30, 4, 501-508.
- [313] Kimata, M., Inagaki, N. and Nagai, H., 2000, Effects of luteolin and other flavonoids on IgE-mediated allergic reactions, *Planta Med.*, 66, 1, 25-29.
- [314] Trnovsky, J., Letourneau, R., Haggag, E., Boucher, W. and Theoharides, T.C., 1993, Quersetin induced expression of rat mast cell protease II and accumulation of secretory granules in rat basophilic leukemia cells, *Biochem. Pharmacol.*, 46, 12, 2315-2526.
- [315] Stavric, B., 1994, Quersetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen, *Clin. Biochem.*, 27, 4, 245-248.
- [316] Abad, M.J., Bermejo, P. and Villar, A., 1995, The activity of flavonoids extracted from *Tanacetum microphyllum* DC (Compositae) on soybean lipoxygenase and prostaglandin synthetase, *Gen. Pharmacol.*, 26, 815-819.
- [317] Bombardelli, E. and Morazzoni, P., 1993, The flavonoids: new perspectives in biological activities and therapeutics, *Chim. Oggi*, 11, 25-28.

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [318] Alarcón de la Lastra, C., López, A. and Motilva, V., 1993, Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*, *Planta Med.*, 59, 497–501.
- [319] Izzo, A.A., Di Carlo, G., Mascolo, N., Capasso, F. and Autore, G., 1994, Antiulcer effects of flavonoids. Role of endogenous PAF, *Phytother. Res.*, 8, 179–181.
- [320] Motilva, V., Alarcón de la Lastra, C. and Martín, M.J., 1994, Ulcer-protecting effects of naringenin on gastric lesions induced by ethanol in rats: role of endogenous prostaglandins, *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 91–94.
- [321] Ihme, N., Kiesewetter, H., Hoffman, K.H., Birk, A., Muller, A. and Grutzner, K.I., 1996, Leg edema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency. A single-center, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 50, 443–447.
- [322] Lindahl, M. and Tagesson, C., 1997, Flavonoids as phospholipase A2 inhibitors: importance of their structure for selective inhibition of group II phospholipase A2, *Inflammation*, 21, 347–356.
- [323] Barnaulow, O.D., Machineva, O.A. and Kamissarenko, N.F., 1983, Comparative evaluation of the effect of some flavonoids on change in the gastric wall of reserpine treated or immobilized mice, *Khim. Farmatserticheskii Zh.*, 17, 946–951.
- [324] Negré-Salvayre, A., Affany, A. and Hariton, C.R., 1991, Additional antilipoperoxidant activities of alpha-tocopherol and ascorbic acid on membrane-like systems are potentiated by rutin, *Pharmacology*, 42, 262–272.
- [325] Oomah, B.D. and Mazza, G., 1996, Flavonoids and antioxidative activities in buckwheat, *J. Agric. Food Chem.*, 44, 1746–1750.
- [326] Metodiewa, D., Kochman, A. and Karolczak, S., 1997, Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active *N,N*-diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (rutin) action, *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 41, 1067–1075.
- [327] Hogg, N., Darley-Usmar, V.M., Wilson, M.T. and Moncada, S., 1992, Production of hydroxyl radicals from the simultaneous generation of superoxide and nitric oxide, *Biochem. J.*, 281, 419–424.
- [328] Suzuki, O., Katsumata, Y. and Chari, M., 1981, Inhibition of type A and type B monoamine oxidase by naturally occurring xanthenes, *Planta Med*, 42, 17–21
- [329] Asuzu, I.U. and Onu, O.U., 1990, Anti-ulcer activity of the ethanolic extract of *Combretum dolichopetalum* root, *International Journal of Crude Drug Research*, 28, 1, 27–32.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [330] Nwafor, P.A., Effraim, K.D. and Jacks, T.W., 1996, Gastroprotective effects of aqueous extract of *Khaya senegalensis* bark on indomethacin-induced ulceration in rats, *West African Journal of Pharmacology and Drug Research*, 12, 46–50.
- [331] Nwafor, P.A., Okwuasaba, F.K. and Binda, L.G., 2000, Antidiarrhoeal and antiulcerogenic effects of methanolic extract of *Asparagus pubescens* root in rats, *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 421–427.
- [332] Al-Rehaily, A.J., Al-Howiriny, T.A., Al-Sohaibani, M.O. and Rafatullah, S., 2002, Gastroprotective effects of ‘Amla’ *Emblica officinalis* on in vivo test models in rats, *Phytomedicine*, 9, 515–522.
- [333] Haslam, E., 1996, Natural polyphenols (vegetable tannins) as drugs: possible modes of action, *Journal of Natural Products*, 59, 205–215.
- [334] Berenguer B., Sánchez L.M., Quílez A., López-Barreiro M., de Haro O., Gálvez J. and Martín M.J., 2006, Protective and antioxidant effects of *Rhizophora mangle* L. Against NSAID-induced gastric ulcers, *Journal of Ethnopharmacology*, 103, 2, 194-200.
- [335] Aguwa, C.N. and Nwako, S.O., 1988, Preliminary studies of the root extracts of *Nauclea latifolia* Smith, for anti-ulcer properties, *Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4, 16–23.
- [336] Serdarevic, N., Eckert, G.P. and Müller, W.E., 2001, The effects of extracts from *St. John's Wort* and *Kava Kava* on brain neurotransmitter levels in the Mouse, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, S134-S136
- [337] Biber, A., Fischer, H., Romer, A. and Chatterjee, S.S., 1998, Oral bioavailability of hyperforin from hypericum extracts in rats and human volunteers, *Pharmacopsychiatry*, 31, 1, 36-43
- [338] Calapai, G., Crupi, A., Firenzuoli, F., Constantino, G., Inferrera, G., Campo, G.H. and Caputi, A.P., 1999, Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat, *J Pharmacy Pharmacol.*, 51, 723–8.
- [339] Teufel-Mayer, R. and Gleitz, J., 1997, Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the neutral serotonergic 5HT1A and 5HT2A receptors, *Pharmacopsychiatry*, 30, 2, 113–116.
- [340] Müller, W.E., Singer, A. and Wonnemann, M., 2001, Hyperforin—antidepressant activity by a novel mechanism of action, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, S98-S102.
- [341] Calapai, G., Crupi, A., Firenzuoli, F., Inferrera, G., Squadrito, F. and Parisi, A., 2001, Serotonin, norepinephrine and dopamine involvement in the antidepressant action of *hypericum perforatum*, *Pharmacopsychiatry*, 34, 45-49.
- [342] Butterweck, V., 2003, Mechanism of action of *St John's wort* in depression: what is known?, *CNS Drugs*, 17, 539-562.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [343] Denke, A., Schempp, H., Weiser, D. and Elstner, E.F., 2000, Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 5th communication: dopamine-beta-hydroxylase-product quantification by HPLC and inhibition by hypericins and flavonoids, *Arzneimittelforschung*, 50, 415-419.
- [344] Kleber, E., Obry, T., Hippeli, S., Schneider, W. and Elstner, E.F., 1999, Biochemical activities of extracts from *Hypericum perforatum* L. 1st Communication: inhibition of dopamine-beta-hydroxylase, *Arzneimittelforschung*, 49, 106-109.
- [345] Gobbi, M., Dalla Valle, F., Ciapparelli, C., Diomede, L., Morazzoni, P., Verotta, L., Caccia, S., Cervo, L. and Mennini, T., 1999, *Hypericum perforatum* L. extract does not inhibit 5-HT transporter in rat brain cortex, *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 360, 3, 262–269.
- [346] Yager, J., Susan, L., Siegfried, M.D. and Di Matteo, T.L., 1999, Use of alternative remedies by psychiatric patients: illustrative vignettes and a discussion of the issues, *Am J Psychiatr*, 156, 1432–1438.
- [347] Taylor, L.H. and Kobak, K.A., 2000, An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder, *J Clin Psychiatr*, 61, 575–578.
- [348] Maisenbacher, P. and Kovar, K.A., 1992, Analysis and stability of *Hyperici oleum*, *Planta Medica*, 58, 4, 351-354.
- [349] Bork, P.M., Bacher, S., Schmitz, M.L., Kaspers, U. and Heinrich, M., 1999, Hypericin as a non-antioxidant inhibitor of NF-kappa B, *Planta Med.*, 65, 297–300.
- [350] Agostinis, P., Donella-Deana, A., Cuveele, J., Vandenbogaerde, A., Sarno, S., Merlevede, W. and de Witte, P., 1996, A comparative analysis of the photosensitized inhibition of growth-factor regulated protein kinases by hypericin-derivatives, *Biochem Biophys Res Commun*, 220, 613–617.
- [351] Raso, G.M., Meli, R., Di Carlo, G., Pacilio, M. and Di Carlo, R., 2001, Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. 1, *Life Sci*, 68, 921–931.
- [352] Raso, G.M., Pacilio, M., Di Carlo, G., Esposito, E., Pinto, L. and Meli, R., 2002, In-vivo and in-vitro anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*, *J Pharm Pharmacol*, 54, 1379–1383.
- [353] Fiebich, B.L., Hollig, A. and Lieb, K., 2001, Inhibition of substance P-induced cytokine synthesis by St. John's wort extracts, *Pharmacopsychiatry*, 34, 1, S26–S28.
- [354] Thiele, B., Brink, I. and Ploch, M., 1994, Modulation of cytokine expression by *Hypericum* extract, *J Geriatr Psychiatry Neurol.*, 7, S60–S62
- [355] Peuchen, S., Bolanos, J.P., Heales, S.J.R., Almeida, A., Duchon, M.R. and Clark, J.B., 1997, Interrelationships between astrocyte function, oxidative stress and antioxidant status within the central nervous system, *Progress in Neurobiology*, 52, 261–281.

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- [356] Facchinetti, F., Dawson, V.L. and Dawson, T.M., 1998, Free radicals as mediators of neuronal injury, *Cellular and Molecular Neurobiology*, 18, 667–677.
- [357] Butterfield, D.A. and Kanski, J., 2001, Brain protein oxidation in age-related neurodegenerative disorders that are associated with aggregated proteins, *Mech. Ageing Dev.*, 122, 945–962.
- [358] Liu, F., Ng, T.B., 2000, Antioxidative and free radical scavenging activities of selected medicinal herbs, *Life Sci.*, 66, 725–735.
- [359] Schinella, G.R., Tournier, H.A., Prieto, J.M., Mordujovich, D. and Rios, J.L., 2000, Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts, *Life Sci.*, 70, 1023–1033.
- [360] Jang, J.H. and Surh, Y.J., 2001, Protective effects of resveratrol on hydrogen peroxide-induced apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells, *Mutat. Res.*, 496, 181–190.
- [361] Cakir, O.A., Mavi, A., Yildirim, A., Duru, M.E., Harmandar, M. and Kazaz, C., 2003, Isolation and characterization of antioxidant phenolic compounds from the aerial parts of *Hypericum hyssopifolium* L. by activity-guided fractionation, *J. Ethnopharmacol.*, 87, 73–83.
- [362] Capasso, R., Borrelli, F., Capasso, F., Mascolo, N. and Izzo, A.A., 2004, Inhibitory effect of the antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on rat bladder contractility in vitro, *Urology*, 64, 168–172.
- [363] Wonnemann, M., Singer, A. and Müller, W.E., 2000, Inhibition of synaptosomal uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by hyperforin, a major constituent of St. John's Wort: the role of amiloride sensitive sodium conductive pathways, *Neuropsychopharmacology*, 23, 188–197.
- [364] Franklin, M., Chi, J., McGavin, C., Hockney, R., Reed, A., Campling, G., Whale, R.W. and Cowen, P.J., 1999, Neuroendocrine evidence for dopaminergic actions of *Hypericum* extract (LI 160) in healthy volunteers, *Biol. Psychiatry*, 46, 581–584.
- [365] Franklin, M., Chi, J., Mannel, M. and Cowen, P.J., 2000, Acute effects of LI 160 (extract of *Hypericum perforatum*, St John's wort) and two of its constituents on neuroendocrine responses in the rat, *J. Psychopharmacol.*, 14, 4, 360–363.
- [366] Schüle, C., Baghai, T., Ferrera, A. and Laakmann, G., 2001, Neuroendocrine effects of hypericum extract WS 5570 in 12 healthy male volunteers, *Pharmacopsychiatry*, 34, S127–S133.
- [367] Franklin, M. and Cowen, P.J., 2001, Researching the antidepressant actions of *hypericum perforatum* (St. John's Wort) in animals and man, *Pharmacopsychiatry*, 34, 29–37.
- [368] Taylor, W. [http://www.wholehealthnow.com/homeopathy\\_pro/wt15g.html](http://www.wholehealthnow.com/homeopathy_pro/wt15g.html)
- [369] Richardson-Boedler C., 2002, The brown spider *Loxosceles laeta*: source of the remedy *Tarentula cubensis*?, *Homeopathy*, 91, 166–170 ve tüm kaynakları

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)**

- [370] Theranekron prospektüsü, Richter-Pharma AG, Wels, Austria
- [371] Ranitab prospektüsü, DEVA HOLDİNG A.Ş. İlaç Fabrikası İSTANBUL
- [372] Takeuchi, K., Ueshima, K., Ohuchi, T. and Okabe, S., 1994, The role of capsiacin sensitive sensory neurons in healing of HCl-induced mucosal lesions in rats, *Gastroenterology*, 104, 1524-1532.
- [373] Shirwaikar, A., Bhilegaonkar, P.M., Malini, S. and Kumar, J.S., 2003, The gastroprotective activity of the ethanol extract of *Ageratum conyzoides*, *J Ethnopharmacol.*, 86, 1, 117-121.

## ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında İstanbul'da doğdum. 1987 yılında Ankara Çankaya Dr. Reşit Galip İlkokulu'ndan, 1991 yılında Bursa Cumhuriyet Lisesi Ortaokul Kısmı'ndan, 1994 yılında İstanbul Kabataş Erkek Lisesi'nden mezun oldum.

1999 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü tamamladım. Aynı yıl Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda başladığım "**Sıçan Trakeası Düz Kası Kolinergic ve Adrenergic Yanıtları Üzerine Estrus Siklus Fazlarının Etkileri**" tez konulu yüksek lisans eğitimimi 2002 yılında bitirdim. 2001 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne Araştırma Görevlisi olarak atandım. 2002 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı'nda Doktora eğitimime başladım. Hayvan Fizyolojisi ve Fitoterapi üzerine çalışmaktayım. Evliyim.