



**SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE İNDÜKLENEN MİDE ÜLSERİ  
ÜZERİNE İDEBENON'UN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Vet. Hek. Cihangir KAYA**

**1208216151**

**VETERİNER FARMAKOLOJİSİ VE TOKSİKOLOJİSİ**

**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Nurcan YÜKSEL**

**Tez No: 2022/**

**2022 – TEKİRDAĞ**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE İNDÜKLENEN MİDE**  
**ÜLSERİ ÜZERİNE İDEBENON'UN ETKİLERİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Vet. Hek. Cihangir KAYA**  
**1208216151**

**VETERİNER FARMAKOLOJİSİ VE TOKSİKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Nurcan YÜKSEL**

**Tez No: 2022 /**

**2022-TEKİRDAĞ**

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca verdiği ciddi bir emek ve özveri ile konu seçimimden araştırmamın yürütülmesine dek bana inanan, destek olan ve akademik etik değerleri kazanmamı sağlayan danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Nurcan YÜKSEL'e,

Değerli mesleki bilgileri ve bilimsel katkıları ile yanımda olan anabilim dalı başkanım Sayın Doç. Dr. Nurullah ÖZDEMİR'e ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mustafa Necati MUZ'a,

Çalışmamın tüm aşamasında bilimsel desteği olan ve her türlü laboratuvar olanaklarını sunan Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Zekai HALICI ve Sayın Prof. Dr. Elif ÇADIRCI, Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem TOKTAY'a,

Tüm yaşamım boyunca hem maddi hem manevi olarak hiçbir zaman yalnız bırakmadan fedakârca destek olan sevgili annem Muhterem KAYA ve saygıdeğer babam Hasan KAYA'ya teşekkür ederim.

## ÖZET

Cihangir KAYA

### SIÇANLARDA İNDOMETAZİN İLE İNDÜKLENEN MİDE ÜLSERİ ÜZERİNE İDEBENON'UN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Tuğba Nurcan YÜKSEL

Bu çalışmanın amacı indometazin'in ile indüklenen ülserle ilgili hasara karşı İdebenon'un farklı dozlarının olası gastroprotektif etkilerinin hem makroskobik hem de mikroskobik olarak histopatolojik analizlerle değerlendirmektir. Çalışmada 36 adet dişi wistar albino cinsi sıçan; sağlıklı, ülser, idebenon 200, ülser+famotidin, ülser+idebenon 100 ve ülser+idebenon 200 olmak üzere rastgele altı eşit gruba ayrıldı. Sağlıklı grup hariç tüm sıçanlar altı torlu ülser kafeslerinde 24 saat aç bırakıldı. Sonrasında oral olarak idebenon ve famotidin uygulandıktan 5 dakika sonra yine oral olarak indometazin uygulandı. Daha sonra 6 saat tekrar aç bırakılan sıçanların mide dokuları alınarak histopatolojik olarak incelendi. İdebenon, doza bağlı olarak indometazin kaynaklı ülser hasarını önemli ölçüde iyileştirdi. İdebenon uygulanan sıçanların histopatolojik analizlerinde özellikle 200 mg/kg idebenon dozunun mide ülserinde koruyucu etki gösterdiği belirlendi. Çalışmamızın sonuçlarına göre; idebenon uygulamasının indometazin ile indüklenen gastrik ülser hasarına karşı gastroprotektif etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlar İdebenonun yeni bir potansiyel tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ülser, idebenon, indometazin, sıçan

**ABSTRACT**

Cihangir KAYA

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF IDEBENONE ON  
INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC ULCER IN RATS**

Tekirdağ Namık Kemal University Institute of Health Sciences

Department of Veterinary Pharmacology and Toxicology

MSc. Thesis

Supervisor: Asst. Prof. Tuğba Nurcan YÜKSEL

The aim of this study was to evaluate the possible gastroprotective effects of different doses of Idebenone against ulcer-related damage induced by indomethacin, both macroscopically and microscopically, with histopathological analyzers. In the study, 36 female wistar albino rats; randomly divided into six equal groups; healthy, ulcer, idebenon 200, ulcer+famotidine, ulcer+idebenon 100 and ulcer+idebenon 200. All rats except the healthy group were fasted in torlu ulcer cages for 24 hours. Then, 5 minutes after oral administration of idebenone and famotidine, indomethacin was administered orally again. The stomach tissues of the rats, which were fasted for another 6 hours, were taken and examined histopathologically. IDE significantly improved indomethacin-induced ulcer injury in a dose-dependent manner. In the histopathological analyzes of rats administered idebenone, it was determined that 200 mg/kg dose of Idebenone had a protective effect in gastric ulcer. In the results of our study; Administration of idebenone showed gastroprotective effect against indomethacin-induced gastric ulcer injury. In addition, our results suggest that idebenone may be a new potential treatment option.

**Keywords:** Ulcer, idebenone, indomethacin, rat

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Midenin Embriyolojisi .....	3
2.2 Midenin Anatomisi .....	4
2.3 Midenin Fizyolojisi .....	7
2.4 Midenin Histolojisi.....	8
2.4.1 Tunika Mukoza .....	8
2.4.1.1 Lamina Epitelyalis.....	8
2.4.1.2 Lamina Propria:.....	10
2.4.1.3 Lamina Muskularis: .....	10
2.4.2 Tunika Submukoza .....	11
2.4.3 Tunika Muskularis (muskularis propria): .....	11
2.4.4 Tunika Seroza .....	11
2.5 Mide ülseri .....	11
2.5.1 Mide ülser etyolojisi .....	12
2.5.2 Gastrik Ülser Histopatogenezi .....	12
2.6 Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ).....	15
2.6.1 NSAİİ'lerin İndüklediği Gastrik Ülser.....	16
2.6.2 İndometazin .....	16
2.7 İdebenon (İDE).....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1 Deney Hayvanları.....	20
3.2 Deney Grupları .....	20
3.3 Kullanılan İlaçlar .....	21
3.4 Deney Protokolü ve İndometazin ile indüklenen Ülser modeli.....	21
3.5 Uygulanan Yöntemler .....	22

4. BULGULAR .....	25
4.1 Hematoksilen-Eozin Boyama Sonuçları .....	25
5. TARTIŞMA .....	28
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
KAYNAKLAR.....	34
EK.....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	46



**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

CoQ10	KoenzimQ10
COX	Siklooksijenaz
FAM	Famotidin
H <sup>+</sup>	Hidrojen
H2RA	Histamin-2 Reseptör Antagonistleri
HCO3	Bikarbonat
İDE	İdebenon
İNDO	İndometazin
MAPK	Mitojenle Aktive Edilmiş Protein Kinazlar
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NSAİİ	Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
PG	Prostaglandin
PPARα	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama
ROS	Reaktif Oksijen Radikalleri



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1 Makroskobik ve mikroskobik histopatolojik bulgular .....26



**TABLÖLAR DİZİNİ**

<b>Tablo 3.1</b> Deneyde kullanılan hayvan grupları.....	20
<b>Tablo 3.2.</b> Deney Protokolü.....	22
<b>Tablo 4.1</b> Histopatolojik skorlama bulguları.....	27



## 1. GİRİŞ

Mide ülseri, gastrik mukozanın harabiyeti sonucu oluşan lezyonlar olarak tanımlanır. Midede mukozal bütünlüğün bozulması, savunma mekanizmalarının zayıflaması ve agrasif faktörlerin varlığıyla ilişkilidir (Harbison ve Dempsey 2005)

Hastalığın patofizyolojik temelinde mide asit sekresyonunda artış ve mukozal bariyerdeki bozulma yatmaktadır. Bunun yanı sıra *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu, sigara ve alkol tüketimi, stres, travma, NSAİİ kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve genetik yatkınlık etiyolojik nedenleri arasında yer alır (Mulholland ve Debas, 1987, Hunt ve diğ., 2015).

Aspirin, İNDO ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler gastrik ülserin en yaygın ikinci nedenidir. NSAİİ'lerin, COX yolunda PG sentetazı bloke ederek, PG'lerin, prostasiklinlerin ve tromboksanın sentezini önleyerek ülseri indüklediği bilinmektedir. NSAİİ'lerin COX inhibisyonu yoluyla PG üretimini azaltmaları ile gastrik mukozal hasar oluşur. PG'ler, bikarbonat ve mukus salgılanmasının uyarılması, mukozanın kan akışının sürdürülmesi ve mukozal hücre yenilenmesinin düzenlenmesi ile mide mukoza bütünlüğünün devamında önemli bir role sahiptir. Ek olarak, doku oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve apoptoz, NSAİİ kaynaklı mide lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir (Fulga ve diğ. 2019, Simões ve diğ. 2019).

NSAİİ grubunun önemli ilaçlarından birisi indometazindir ve araziidonik asit metabolizmasını, lipooksijenazı ve siklooksijenazı inhibe ettiği için antiinflamatuvar ve analjezik olarak kullanılmaktadır (Hilário ve diğ. 2006).

COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe eden indometazin, PG düzeylerinde azalmaya sebep olur. Böylelikle gastrointestinal ülserasyon ve kanama, trombosit disfonksiyonu ve böbrek komplikasyonları gibi yan etkiler ortaya çıkar (Zarghi ve Arfaei 2011, Kassab ve diğ. 2017). İndometazin mukus düzeyini ve bikarbonat salgılanmasını düşürerek (Suleyman ve diğ. 2010), pepsin ve asit sekresyonu faaliyetinde artışa sebep olur ve mide dokusunda yıkımı başlatarak ülser gelişimini sağlar (Vander 1998).

Bir benzokinon halkası içeren idebenon (İDE), koenzim Q10 (Co Q10)'un sentetik bir analogudur (Schulz ve diğ. 2009). Lipid peroksidasyonunu engelleyen ve hücreleri oksidatif hasara karşı koruyan güçlü bir antioksidandır (Muscoli ve diğ. 2002). İDE'nin benzokinon halkasının redoks reaksiyonlarına katılması nedeniyle İDE, lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve süperoksit, peroksil radikalleri gibi Reaktif Oksijen Radikallerini engelleyerek redoks dengesini korur (Di Prospero ve diğ. 2007). Önceki çalışmalar, İDE'nin oksidatif strese karşı koruyucu bir etki yaptığını ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini azalttığını göstermiştir (Shastri ve diğ 2020, Fadda ve diğ 2018).

Güçlü anti-inflamatuvar ve antioksidan özellikleri ile İDE'nin ülser ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif strese karşı koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bugüne kadar, İDE dünya çapında klinik deneylerde ve tedavide kullanılmıştır (Mejer ve Buyse 2009). Ancak literatürde İDE'nin mide üzerine protektif etkilerini araştıran herhangi bir çalışma mevcut değildir. Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada indometazin'in neden olduğu ülserle bağlı hasara karşı idebenon'un farklı dozlarının olası gastroprotektif etkilerinin hem makroskobik hem de mikroskobik olarak histopatolojik analizlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca İDE'nin gastroprotektif etkilerinin hem sağlıklı hem de ülserli gruplarda incelenmesi çalışmanın diğer bir amacını oluşturmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Midenin Embriyolojisi

Embriyo, erken dönemlerde öncül germ tabakalarından ektoderm, mezoderm ve endodermden meydana gelen üç tabakalı yassı şekildedir. Endodermlle kaplı alt yüzü vitellüs kesesiyle ilişkilidir (William ve Nahırbey 2009). Sindirim sistemindeki organlar kökenini, embriyonun alt yüzey bölgesinde, endodermin kıvrılması neticesinde oluşan primitif barsak kanalından alırlar (Odar 1979). Primitif barsak epitelinin çoğu bölümü ve sindirim kanalındaki bezler endodermden köken almaktadır. Kanal duvarına katılan bağ doku, kas ve diğer tabakalar ise splanknik mezenşimden gelişir (Özdamar 2001). Primitif barsak kanalı forgut (ön), midgut (orta) ve hindgut (son) olarak üç kısım olarak adlandırılmaktadır, üç bölümde de farklı yapılar gelişmektedir (Moore 1988). Forguttan (ön barsak); pharynx, ösophagus, mide, duodenumun proximal kısmı, karaciğer, safra kesesi ve pankreas gelişmektedir. Orta barsaktan duodenumun kalan parçası, jejenum, ileum, cecum, kolon ve proksimal transvers kolon gelişmektedir. Son barsaktan da transvers kolonun artan kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rectum ve anal kanalın proximal parçası şekillenir (William ve Nahırbey 2009). Kıvrılma esnasında yan ve alt vücut duvarı gelişir ve vitellüs kesesinin bir parçası orta barsağa (midgut) eklenerek embriyo içine alınır. Orta barsağın vitellüs kesesi ile bağı, vitellüs sapı şeklinde daralmaktadır (Şeftalioğlu 1991). İntrauterin sürecin 4'üncü haftasında özefagusu oluşturacak yapının hemen ventralinde primitif barsak kanalında, iğ şeklinde bir genişleme neticesinde ise mideyi oluşturacak taslak meydana gelmiş olur. (Sadler 1990). Primordial mide genişler ve ventrodorsal olarak genişlemektedir. Bu süratli gelişen bölge, midenin büyük kıvrımı olan büyük kurvatür denilen bölümü oluşturur. Mide geliştikçe, uzun ekseni boyunca saat yönünde olacak şekilde 90° dönmeye başlar. Ventral kenar olan küçük kurvatür sağa yönelerek, dorsal kenar olan büyük kurvatür sola yönelerek pozisyon değiştirir. Dönme aksiyonundan önce, midenin kraniyal ve kaudal bölgesi median hattayken, midenin gelişmesi ve dönmesi ile kraniyal uç sola ve hafifçe ventrale doğru kayar. Kaudal bölgesi ise sağ proksimal yönünde yeni konumunu alır. Mide, dönme aksiyonunun ardından, uzun hattı ile vücudun uzun hattı çaprazlayacak şekildeki en son halini almış olur (Carlson 2014). Midenin dönmesi ve gelişmesi, yetişkinde sol

vagal sinirin midenin kranial duvarında, sağ vagal sinirin ise kaudal duvarında sinir ağı oluşturmasının sebebini ortaya koymaktadır (Moore 2009). Çok küçük olan primordial mide taslağı şekil bakımından embriyonal dönemin yedinci haftasında yetişkin insan midesine yakın bir hale gelmektedir (Karataş 2006). Mukozanın erken glandüler farklılaşması fetüsün 80 mm boya ulaştığında meydana gelir. Fötal hayatın 4. Haftasında ise enzim ve asit üretimi ilk olarak oluşmaktadır (David 1997). Mide, abdominal boşluğun dorsal duvarına dorsal mezenter ve primordiyal dorsal mezogastrium vasıtasıyla asılıdır. Bu mezenter, önce medyan düzlemde bulunurken, midenin dönme aksiyonunun ardından sol tarafa doğru naklolur. Primordiyal ventral mezogastrium, mide ve duodenumun karaciğere ve cranial karın duvarına tutunmasını sağlar (Moore 2009).

## 2.2. Midenin Anatomisi

Anatomik olarak mide; kardía, fundus, corpus, antrum ve pilor olmak üzere beş bölüme ayrılır. Kardía, özofagusun mideye bağlandığı kısımdır. Fundus, midenin proksimal bölümüdür. Fundus üzerinde diyafram, solun yanında dalak bulunur. Corpus, midenin en geniş bölümüdür. Corpusun sağ küçük kurvatür, sol kısmı büyük kurvatür olarak adlandırılır. Antrum, pilor kanalının geniş olan üst kısmıdır. Pilor ise midenin alt bölümüdür ve besinler ile mide özsuından oluşan kimusun duodenuma transferini kontrol eden kısımdır (Soybel 2015).

Midenin, çevresindeki organlarla komşuluğu klinik yönden önemlidir. Diyafram midenin fundusuyla bitişiktir. Midenin sağ tarafında karaciğer bulunup, karaciğerin sol lobu midenin caranioproximali ile ilişik durumdadır. Midenin sol üstünde dalak vardır. Bursa omentalis aracılığıyla midenin arkası yönü, pankreasla bitişiktir. Kolon transversum, midenin büyük kurvaturu ile bitişiktir. Midenin cranial sathı özellikle ventral bölümü, mide doluyken periton ve batının cranial duvarı ile komşudur. Mideyi olduğu pozisyonda asılı tutan en mühim yapı özofagustur. Bunun dışında mideyi mevcut mevkisinde tutan gastrohepatik, hepatoduodenal, gastrofrenik, gastrosplenik ve gastrokolik bağlar peritonca oluşturulmuştur. Küçük ve büyük kurvatürdeki periton yaprakları arasında yağlı gözeli doku ve aynı zamanda midenin damar, sinir ve lenf bezleri bulunur (Pisani ve diğ. 1993)

### **Midenin Arterleri**

Midenin tüm arterleri çölyak trunkustan gelir. Mide birinci lumbal vertebranın proximal bölümü kaidesinde trunkus çölyakustan gelen damarlar yardımıyla kanlanır. Sinister gastrik arter, doğrudan çölyak arterden çıkar ve kardiyak kısmın kanlanmasını sağlar. Küçük kurvatürü besleyen dexter gastrik arter ve büyük kurvatürü besleyen dexter gastroepiploik arter, karaciğer arterinin dallarıdır. Splenik arterden kaynak alan sol gastroepiploik arter ve küçük gastrik arterler büyük kurvatürü besler. Midenin beslenmesini sağlayan büyük arterlerden ayrılan dallar, midenin cranial ve caudal tarafından, kaslardan geçip submukoza tabakasına ulaşır. Submukoza tabakasında birçok kola ayrılır ve birbirleriyle bir araya gelerek submukozal plexusu oluşturur. Submukozal plexustan ayrılan küçük damarlar lamina proprianın içine girerek yüzey epiteli yanına değin ulaşır ve süperfisyal poligonal kapiller plexusu meydana getirir (Vigneri ve diğ., 1992, Ahrinejad ve diğ., 1999)

### **Midenin Venleri**

Mide arterleri beraberinde ilerlerler ve takip ettikleri arterlerle aynı isimleri alırlar. Mide venleri, portal sisteme bağlanırlar. Vena gastrika sinistra ve vena gastrika dekstra doğrudan vena portaya boşalırlar. Vena gastro-omentalis sinistra ve vena gastrica breves, lineal vene bağlanırlar. Vena gastro-omentalis dekstra da vena mesenterica superiora akar. Midenin cardia kısmındaki venler, özofagus venleri ile porto-kaval anastomozlar yaparlar (Arıcı ve Elhan, 2001, Dere, 1999, Moore ve Agur, 1995).

### **Midenin Lenf Drenajı**

Büyük lenfatik kanallar genellikle submukozada yer almaktadır, mukozada sadece lamina proprianın derin bölgelerinde, muskularis mukozanın yüzeyinde kalan kısma geçmeyen lenfatik kapillerler damarlar yer almaktadır. Bu oluşumlar daha yüzeysel tabakalarla bağlantılı değildirler (Lehnert ve diğ. 1985). Efferent lenfatik kanal bu bölgeden muskular tabakaya giriş yapar ve submukozadaki daha büyük lenfatik kanallara bağlanır. Lenfatik trunkuslar yaygın olarak ana arter ve venleri takip eder (Mills 2012). Midede arter ve venleri takip eden dört lenfatik drenaj bölümü

belirlenmiştir: En iri olanı distal özofagus ve küçük kurvaturun büyük kısmını içine alan sol gastrik lenf nodlarına; pilor çevresi ve küçük kurvatur bir kısmı sağ gastrik ve hepatik lenf nodlarına; büyük kurvaturun proksimal bölümü dalak hilusundaki pankreatikosplenik lenf nodlarına ve büyük kurvaturun distal bölümü omentumdaki sağ gastroepiploik ve pankreas başındaki pilorik lenf nodlarına boşalır. Bahsedilen lenf nodlarının tamamı ise çölyak lenf nodlarına drene olur (Mils 2012).

### **Midenin Sinirleri**

Midenin innervasyonu sempatik ve parasempatik sinir ağları vasıtasıyla olur. Vagal sinirden parasempatik lifler, çölyak pleksusdan da sempatik sinir lifleri gelir. Vagus siniri midenin dıştan gelen parasempatik innervasyonunu sağlamakta olup, en önemli nörotransmitteri de asetil kolindir. Özofagusun lateralinden aşağıya inen vagus sinirleri, diyafram kaidesinde sol (ön) ve sağ(arka) vagal kökleri oluşturur. Ön(sol) vagus kardiyaya birkaç dal vermesinin ardından hepatik dalını verir ve küçük kurvaturu takip ederek insisura angularise varır. Gidişatı boyunca mideye dallar verir. Bazen ön vagustan Grassi'nin kriminal siniri denilen bir kol fundusa giderecek şekilde ayrılır. Ön(sol) vagusun hepatik dalı, küçük omentum içinde seyrederek porta hepatis'e giriş yapar ve burada dallara bölünerek karaciğere, safra kesesine ve duodenumun proximal bölümüne ulaşan dallar verir. Midenin caudal yüzünde seyreden arka(sağ) vagus, mide caudal yüzüne dağılan gastrik dallar ve daha büyük olan çölyak dalını oluşturur. Çölyak dalı; pankreas, duodenum, ince bağırsaklar ve kolonun sağına giden lifler verir (Netter 2011).

Sempatik sinirler mideye esas itibariyle plexus çölyakustan, daha az olarak da frenik plexus ve hepatik plexustan gelir. Plexus çölyakus, en büyük otonom sinir sistemi plexusudur. Plexus çölyakus, gaster ve bursa omentalisin kaudalinde, diyafram kruslarının ve abdominal aortun başladığı bölümün kranialinde ve adrenal bezlerin arasında bulunur. Bu bölgede diseksiyon gerçekleştirirken dikkat edilmezse zarar görebilir. Plexus çölyakustan mideye gidecek olan lifler; sol gastrik arter, hepatik arter ve splenik arter etrafında ikincil plexuslar oluşturularak mide arterlerini takip ederek, mideye ulaşırlar. Bu sinir lifleri serozayı arterlerle birlikte penetre olup, önce mide adalesinin içinde Auerbach(miyenterik) sinir ağını ve bu plexustan çıkan sinir lifleri ise midenin submukoza tabakasında Meissner submukoz sinir plexusunu



yaparlar. Bu pleksuslar arasında gangliyon hücreleri ve ufak sinir gangliyonları bulunur. Midenin hareketlerini ve mide bezlerinin çalışmasını vaguslar arttırmaları. Mide hareketlerini ise sempatik sinirler inhibe ederler, fakat pilor sfinkterini aktive ederler (Netter 2011).

### **2.3. Midenin Fizyolojisi**

Mide, oral yol ile alınan besinlerin asit ortamda sindirilmesi için ihtiyaç duyulan ortamı oluşturmak ve bu koşulları uygun sürede ve hacimde pilor ile duodenuma iletmek, katı besinleri enzimatik reaksiyonlarla intestinal mukozalarca rahat bir şekilde emilebilecek kimus kıvamına getirmek gibi bir işleve sahiptir (Kevin ve Michael 2017). Parietal hücreler tarafından sekresyonu yapılan hidroklorik asit, midenin açlık pH asidite seviyesinin 1 ile 3.5 arasında kalmasını sağlar. Bu asidite düzeyi, zararlı mikrobiyaller için koruma sağlamaktadır. Aynı zamanda midede, gastrik asit üretimini indükleyen gastrin ve pepsinojen sekresyonu yapan hücreler bulunur (Bellmann ve diğ. 2016). Gastrin, esasta, antriumdaki G hücrelerinden üretilen peptid yapılı bir hormondur. Enterokromafin ve parietal hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak hidroklorik asit salınımını innerve eder ve pH 3 civarında salınımı inhibe edilir. Gastrin salınımı peptidler, aminoasitlerce innerve edilir ve gastrik hareketliliğin artmasıyla son bulur. Hipergastrinemi gibi kontrolsüz gastrin üretimi durumunda gastrik ülser oluşumu gözlenebilir (Okon ve Egesie 2018). Pepsin zimojen hücrelerinden salınmadan önce prekürsör olarak pepsinojen halinde bulunur. Düşük pH'da pepsinler proteinleri peptidlere parçalarlar, yüksek pH'da ise inaktif olurlar. Mukus hücrelerinden salınan mukus, mide mukozasını kaplayarak gastrik enzim ve zararlı ajanlardan midenin korunmasını sağlar (Kevin ve Michael 2017). Histamin ise; vücutta alerjik, inflamatuvar reaksiyonlar, gastrin salınımı ve birçok hücrel cevaba neden olan kimyasal bir habercidir. Vücutta deri, akciğerler, beyin ve epidermiste depolan bazofiller, mast hücreleri, midede de enterokromafin benzeri hücrelerde depo edilirler. Histamin etkisini hücre yüzeyinde yer alan H1 ve H2 adı verilen iki reseptörüne bağlanarak gösterir ve bu etkiler simetidin, ranitidin gibi peptik ülser tedavisinde kullanılan H2 reseptör antagonistleri (H2RA) tarafından inhibe edilirler. Bu ilaçlar parietal hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak etki eder ve bu hücrelerden hidroklorik asit salınımını inhibe ederler (Okon ve Egesie 2018).

## 2.4. Midenin Histolojisi

Mide, besinleri öğüten aynı zamanda hormon salgılayan ekzokrin ve endokrin bir organdır. Mide dıştan içe şekilde; tunika seroza, tunika muskularis, tunika submukoza, tunika mukoza şeklinde 4 tabakadan oluşmaktadır (Junquiera ve diğ. 1993).

### 2.4.1. Tunika Mukoza

Midenin tunika mukozası; L. epitelyalis, L. propria ve L. muskularis kısımdan meydana gelir (Junquiera ve diğ. 1993).

#### 1.1.1.1 Lamina Epitelyalis

Yüzey epiteli; mukus salgılayan, hücrelerle döşelidir. Midenin bütün bölümlerinde yüzey ve foveoların epiteli aynıdır. Foveolanın bazal kısımları mideye benzer şekilde boştur. Foveolar ve mide glandlarını lamina propria ayırır. Kardiak ve pilorik kısımlarda foveolar diğer bölümlere göre daha geniştir ve bazen villöz yapıda bir görünümde olabilirler. Yüzey epitelinin hücreleri yüksek kolumnar, çekirdeği tabana oturmuş ve üst kısımda sitoplazmaları tam olarak müsine dolu hücreler halini almış görünümündedir. Hücre çekirdeklerinde düzensiz kromatin, tek bir belirsiz nükleolus gözlemlenir. Hemeatoksilen-eozin (H&E) kesitinde mukusun görseli uygulanan boyaya göre değişkenlik gösterir. Örnek olarak alkolik eozinde mukus, şeffaf veya biraz eozinofilik, tek vakuol biçiminde gözlemlenir. Sulu eozindeyse mukus daha konsantre eozinofilik ve fazla miktarda, ufak, sıkı 8 agregat meydana getirmiş vakuoller biçiminde gözlemlenir. Foveolar histokimyasal olarak nötral müsindir, periyodik asit-Schiff (PAS) pozitifdir, Alcian-blue (AB) ile pH 2.5 ve altında olması nedeniyle negatifdir (Mills 2012)

**Kardiak ve Pilorik mukoza:** Gastrik mukoza yoğunluğunun yarısını kadarını foveolalar meydana getirir. Hem kardiak hem de pilorik mukozada bezler mukus salgılayan lamina propria içerisinde gevşek paketlenmiş hücrelerden oluşmaktadır. Parietal hücreler bir bir veya küçük gruplar olarak özellikle oksintik mukoza ile geçiş kısmında bulunabilir. Ancak, zimojenik hücreler olan esas hücreleri, geçiş bölgeleri ve oksintik mukoza dışında rastlamak zordur. Pilorik bezler tıpkı foveolar epitelde

olduğu gibi sadece nötral müsin salgımlarken, kardiyak bezler nötral müsin salgımlarken bunun yanı sıra az miktarda sialomüsin de salgımlayabilirler (Mills 2012).

**Oksintik mukoza:** Foveola tabakası oksintik mukozada mukozal kalınlığın bir bölü dördü kadardır. Bezler kardiyak ve pilorik mukozaya göre daha sıkı paketlenmiştir ve helezonik değil daha düz yapılılardır. Tasvir edilme amacıyla bezleri taban, boyun, istmus şeklinde üç bölüme ayırabiliriz. Tabanda pepsinojen salgımlayan zimojenik bezler bulunur. Bunlar küpümsü ve tabanda yerleşmiş çekirdeği olan, tek ya da birkaç ufak nükleolü bulunan ve uygulanan hematoksiline göre değişmekle birlikte solgun mavi-gri (bazofilik) sitoplazmalı hücrelerdir. Dü z endoplazmik retikulumun içerdeği ribozomal ribonükleik asit sebebiyle sitoplazması mavi renk alır. İstmusa ait bölümlerdeki bezler parietal hücrelerden zengindir. Bu bezler tabanları üçgen şeklinde bazal membran boyunca uzanmakta olarak tarif edilebilir. Çekirdeği orta kısımda yer alır, düzensiz kromatin içerdik ve sitoplazmaları asidofilik şekilde koyu pembeye boyanır. Bu şekilde boyanan parietal hücrelerin, sitoplazmanın tümüyle proteinden meydana gelen geniş mikrokanaliküllerinin varlığını göstermektedir. Fundusa ait bezlerin boyun bölümünde ise parietal ve zimojenik hücreler üçüncü tip olarak muköz hücrelerle iç içe biçimde yer almaktadır. Bunları H&E (Hematoksilen-eozin) boya uygulamasıyla ayırdetmek güç olabilir, ancak pilorik ve kardiyak bezlerin mukus salgımlayan hücrelerini taklit ettiklerinde PAS boya uygulaması ile basit şekilde ayırdedilebilir. Bu hücreler özellikle sialomüsin şeklinde AB ile 2.5 pH'da pozitif boyanan asidik ve nötral müsin salgısı yaparlar. Muköz boyun hücreleri bezlerin istmusa ait bölümlerinde daha az miktarda görülmektedir. Nadiren glanduların taban kısımlarında parietal hücrelere rastlanılabilmektedir. Pilorik mukozada da muköz hücreler yer alabilir. Muköz hücreleri araştırma amacıyla gerçekteştirilen çalışmalarda bu hücrelerin ana işlevlerinin, mukozal rejenerasyon ve proliferasyon olduğu saptanmıştır. Bu hücrelerin kök hücre biçiminde görev aldığı ve yüzeye doğru akın edip foveolar ve yüzey epitelini onardığı, aşağıya doğru göçüp nöroendokrin, zimojenik ve parietal hücreleri yenilediği ortaya çıkarılmıştır. Mide yüzey epitelinin insanlarda ortalama 4-8 günde yenilediği tahmin edilmektedir. Zimojenik ve parietal hücrelerin yenilenmesi de 2-3 sene gibi daha uzun bir süreçtir (Mills 2012).

**Endokrin hücreler:** Mide mukozasında hormon üreten birçok farklı tipte hücre bulunur. Antrum mukozasındaki endokrin hücrelerin yarısına yakını, gastrin sentezleyen G hücrelerinden meydana gelir. Arta kalan endokrin hücrelerin büyük kısmı serotonin üreten enterokromaffin (EC) hücreler ve az miktarda da somatostatin üreten D hücreleridir. Oksintik mukozadaki endokrin hücrelerin büyük kısmı ise, histamin salgılayan enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerden meydana gelir. Endokrin hücrelerce sentezlenen hormonlar kana yoluyla (hormona) ya da çevredeki hücelere direkt olarak (parakrin) tesir eder (Mills 2019).

#### *1.1.1.2 Lamina Propria*

Yüzeydeki, glandulalardaki ve foveoladaki epitelyal hücrelerin tamamı bazal membrana yerleşirler. Mukozadaki lamina propria yoğun olarak retikülin ağından, düşük miktarda da elastik liflerden ve kolajenden meydana gelir. Lamina propria süperfisyel bölümlerde bilhassa da pilorik mukozada daha geniştir. Plazma hücresi, lenfosit, fibroblast, histiosit gibi hücreler yer alır. Nadir olarak da az miktarda mast hücreleri ve lökositlere rastlanabilir. Lamina propriada arterioller, kapillerler, non-miyelinize sinir lifleri yer alır. Midede kökeni B hücresi olan izole lenfositler ve Ig A salgılayan plazma hücreleri yer alır. Barsaktaki intraepitelyal lenfositlerden daha az miktarda olmak üzere intraepitelyal lenfositler de bulunabilir. Bu lenfositler ve düşük miktardaki lamina propria lenfositleri T hücrelerden köken alır. (Mills 2012).

#### *1.1.1.3 Lamina Muskularis*

Lamina propria ile tunica submukoza arasında bulunan dışta uzunlamasına içte dairesel ilerleyen düz kas katmanlarından meydana gelir (Gartner 2009). Kimi kısımlarda üçüncü bir katman da yer alabilmektedir ve bu katmanın doğrultusu sirküler olma yatkınlığındadır (Ross ve Pawlina 2014). Mukoza muskularis, bezlerden seyresyonu zahmetsizleştirmek amacıyla mukozaya ince kas hücre şeritleri sevkedebilir (Kierszenbaum 2006). Bu uzantıların kasılması müköz membrana baskı gerçekleştirir ve glandların boşalmasını basitleştir (Fawcett 1994).

### 2.4.2. Tunika Submukoza

Submukoza, muskular propria ve muskular mukoza arasında yer alır. Çok fazla miktarda elastik life sahip gevşek bir bağ dokudur. Submukoza, meissner pleksusu ile arterlerin, venlerin ve lenfatik damarların meydana getirdiği pleksuslar vardır (Mills 2019).

### 2.4.3. Tunika Muskularis (muskularis propria)

Midenin kassel yapısını meydana getiren esas tabakadır. En dipte eğimli, orta tabakada sirküler, en dışta da longitudinal düz kas katmanına sahip yapıdadır. Sirküler kas katmanı ve en dıştaki longitudinal düz kas katmanı arasında, ikisinin de innervasyonunu gerçekleştiren ve midedeki içeriğin ince barsaklara yönelme aksiyonunu gerçekleştiren Auerbach (myenterik) pleksusu mevcuttur (Yeo 2019).

### 2.4.4. Tunika Seroza

Muskularis propria ve muskularis mukoza arasında yer alır. Mide rugaları için çekirdek oluşturur. Fazla miktarda elastik liften oluşan gevşek bağ dokudan meydana gelir. Submukoza da otonomik sinir ağı, arteryel, venöz ve lenfatik ağlar barındırır (Mills 2012).

## 2.5. Mide ülseri

Mide ülseri (gastrik ülser) midenin lamina propriasına ve muskularis mukozasına, muskularis mukozadan submukozaya ve daha da derin yapılarda bozulmalar oluşturarak, akut ve kronik enflamasyonla etraflı bir aralık meydana getiren mukoza lezyonları oluşturan sindirim rahatsızlıkları olarak açıklanabilir (Najm, 2011). Olağan koşullarda mide mukozası, pepsine ve yoğun konsantre aside karşı türlü düzeneklerle olumsuz tesirlerden korunur ve şiddetli unsurlar arasında bir terazi görevini de üstlenmektedir (Lowe ve diğ 2018).

Midede ülser gelişmesine karşı; mukus salgısı, HCO<sub>3</sub> üretimi, paryetal hücre salgılanmasını önleyen, HCO<sub>3</sub> salgılanmasını destekleyen ve mikrosirkülasyona katkı yapan prostoglandinler, yenilenmeyi artıran epidermal büyüme faktörü (EGF), mukozayı destekleyici unsurlar yer almaktadır. Bu durumun aksine midede de şiddetli

unsurlar arasında; mide asidi, pepsin, safra asitleri, stres kaynaklı vazokonstriksiyon, prostoglandin oluşumunu engelleyen NSAİİ kullanımı, *H. Pylori* enfeksiyonu, sigara ve alkol kullanımı gibi faktörler bulunmaktadır (Tkacs ve diğ. 2020). Midede oluşan ülserin kökeni komplike şekilde bilinmekle birlikte, temelde ülser oluşumunun altında yatan sorun, bahsedilen koruyucu düzenek ile mide üzerinde şiddetli agrasif unsurların dengesinin bozulmasından kaynaklı olduğundan bahsedilebilir (Lowe ve diğ 2018). Yeryüzünde senede dört milyon insanı etkilediği (Chung ve Shelat, 2017) ve %4,1'lik bir prevalansta gerçekleştiği açıklanmıştır (Aro ve ark. 2006). Ülser; cinsiyete, yaşa, coğrafi bölgeye göre değişir ve kanama, malignite, gastrointestinal obstrüksiyon ve perforasyon gibi önemli istenmeyen etkilere göre insidansı değişmektedir. Bu nedenle de mide ülseri, güçlü mortalite, morbidite ve sebep olduğu ekonomik zararlar nedeniyle dünyayı etkileyen bir sağlık problemine sebebiyet vermektedir (Silva ve Sousa, 2011).

### **2.5.1. Mide ülseri etyolojisi**

Cinsiyet, yaş, NSAİİ kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, *H. pylori* enfeksiyonu, sosyoekonomik durum, ailedeki hastalık geçmişi, genetik faktörler, vücut ağırlığı, sepsis, stres, travma, hemorajik şok ve yanıklar midede ülser oluşumunun sebeplerindedir (Deding ve diğ. 2016).

### **2.5.2. Gastrik Ülser Histopatogenezi**

Gastrik ülser histopatolojik olarak, derinliği 1 mm kadar çapı ise 5 mm'den daha az olan, yalnız mukozaya yerleşen yüzeysel defektler olup, muskular mukozayı geçerek submukoza veya muskularis propria tabakasını da içine alan bozulmaların ilerlemesi olarak açıklanmıştır. Ülser yüzeysel fibrin ve iltihap, küçük sert kitle dokusu, fibrozis, fibrine benzeyen ölü doku olarak dört bölümden oluşmaktadır (Forootan ve diğ. 2018).

Hastalık, mide asidinin aşırı salgılanması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu sebebiyle miyeloperoksidaz aktivitesinde lokal artış, midenin düşük motilitesi ve mide kanlanmasının düşüşü ile karakterizedir (Singh ve diğ. 2008).

### **Koruyucu Mekanizmalar:**

**Preepitelyal mekanizma:** Mide ve duodenumu kapsayan silindirik epitel hücrelerinden sekrese olan koruyucu mukozal tabaka, midedeki asidin ve pepsinin mide boşluğundan mukozaya geçişini önler. Ülser sorunu bulunan kişilerden alınan örnekte mukusun homojen olmayan ve zayıf içerikte bulunduğu gözlemlenmiştir. NSAİİ'ler mukus üretimini azaltmakta, *H. pylori* proteaz enzimleri ile mukus tahribine neden olurken, epitel hücrelerinden sekrese olan bikarbonat ise pH eğilimi meydana getirerek, mukoza katmanının mide boşluğuna dönük yüzeyinde asidik ve alttaki epitele bakan yüzeyde nötral ortamın oluşumuna yol açar. NSAİİ'ler, *Helicobacter* ve bikarbonat salgısı oluşumunu düşürmektedir (Yang ve diğ. 2018).

### **Epitelyal mekanizma**

**Apikal bariyer:** Asidin difüzyonuna mide mukozal hücrelerinin farklılaşmış yüzey katmanı dirençlidir, ayrıca hücreler sıkı şekilde birbirlerine bağlanarak asit geçişini önlerler. Ancak *Helicobacter*'in yaygın toksin sekresyonu bu sıkı bileşenleri yıkımtamaktadır.

**Difüzyonla giren H<sup>+</sup> iyonlarının dışarı atılması:** Epitel hücrelerinin bazolateral katmanındaki çok miktarda H<sup>+</sup> iyonlarını artan taşıyıcı sistemler özellikle mukozal kanlanmanın azalması ile bozulmaktadır.

**Epitelin antioksidan özellikleri:** Kronik olmayan iltihaplanmalarda marjinyasyon gelişmiş endotele yaklaşan nötrofil lökositler ve doku makrofajları ROS sekresyonu yaparlar. Epitelin bu radikallerin oluşturacağı zararlara karşı mukoza hücreleri üzerinde koruyucu etkiye sahip sitoproteksiyon niteliği mevcuttur.

**Postepitelyal mekanizma:** Yüzey epitelinin altında yer alan kapiller pleksus, mevcut bariyeri geçen maddeleri bölgeden hızla tahliye ederken, beraberinde de dokulara besin maddeleri ve oksijen temin eder. Mevcut kapillar ağındaki kan akışındaki düşüş kronikleşmeye sebebiyet verir (Takeuchi ve diğ. 2015).

### **Onarıcı Mekanizmalar**

**Epitel hücre göçü:** Epitel hücrelerde tahribat gerçekleştiğinde olaya dahil olan onarıcı düzeneğin ilk adımı olarak çevredeki zarar görmemiş epitel hücreler kısa süre

içerisinde taban membranı üzerinden kayarak zarar gören bölgeye göç edip birbirleriyle sıkı bir yapı meydana getirerek restitüsyon ile epitel bütünlük sağlanmış olur.

**Hücre replikasyonu:** Hücre göçü sonrasında kaybedilen epitel hücrelerinin yeri 2-4 gün içerisinde yeni epitel hücreleri ile süratle yenilenir.

**Yara iyileşmesi:** Epitel hücre göçü ve hücre replikasyonu için dayanıklı bir taban membranına ihtiyaç vardır. Epitel hücrelerde yıkım gerçekleştiğinde, taban membranda da yıkımlanma oluşur. Bu şekildeki yıkımlanmalar sıklıkla olur ve süratle de yenilenir. Mide mukozasındaki yara iyileşmesi, olağan yara iyileşmesine benzerlik gösterir ve ‘fibrinoid yıkım, iltihapla birlikte hücre infiltrasyonu, hücrel rezorbsiyon, yeni kapillar teşekkülü, ekstrasellüler matriks teşekkülü, epitel hücre ve dokunun yeniden düzenlenmesi kademelerini kapsar. Herhangi mukozal doku yıkımlanmasının, kronik ülsera dönüşmesi ancak bahsedilen mekanizmaların gerçekleşmediği durumlarda meydana gelir (Xiao 2013).

#### **Gastrik mukozanın sindirimini engelleyen mekanizmalar:**

- Mukus sekresyonu,
- Dengeli bir ortam meydana getirmek amacıyla, oluşturulan mukus içine bikarbonat sekresyonu,
- Mide giruslarından sekresyonu gerçekleşen asit ve pepsin muhteviyatına sahip içeriğin mukus katmanından girerken yüzey epitel hücreleriyle doğrudan temas oluşturmaması,
- Mide epitel yüzeyinin hızlı rejenerasyonu,
- Mide boşluğundan yine mukoza içine difuze olan  $H^+$  iyonlarını ortamdan kurtarıken ve şiddetli hücrel metabolik ve rejeneratif faaliyetin sürdürülmesini karşılayan kuvvetli kan sirkülasyonu,
- Mukozal kanlanmanın sürmesine fayda sağlayan PG’lerin mukozadaki varlığı (Scott ve diğ. 2007).



## 2.6. Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

### NSAİİ'nin Genel Etki Şekilleri

NSAİİ grubunda yer alan ilaçlar ağrı dindirici tesirlerini PG sentezini önleyerek göstermektedirler. Yangı bulunan hallerde PG, serotonin, bradikinin, histamin benzeri yerel hormonların salgılandığı ve ağrının meydana çıkmasında sorumlu buldukları belirtilmektedir. NSAİİ'ler siklooksijenaz (COX) enzimi engelleyerek, PG sentezini azaltmak suretiyle ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etki göstermektedirler (Vane 1971). NSAİİ'ler antipiretik özelliklerini endojen ve egzojen ajanların hipotalamustaki ısı kontrol merkezindeki etkilerini önleyerek açığa çıkarmaktadır. Hipotalamustaki ısı merkezinde araşidonik asitten PG sentezini engelleyerek vücut sıcaklığını azalttıkları düşünülmektedir (Kaya ve diğ. 2015). Yangı oluşan yerlerde oluşan bazı tepkimelerin (kızarıklık, ödem artışı, lokal ısı artışı, lökosit göçü gibi) Tromboksan ve PG'dan köken aldığı düşünülmekte ve bu ajanların sentezinin azaltılması yangısal tepkimelerin de giderilmesine yol açtığı açıklanmıştır. Buna ilave olarak, yangılı kısımlardaki hücrelerde lizozomal zarlarda da bozulma görülmektedir. NSAİİ'ler lizozomal zarlara direnç kazandırarak yangı önleyici tesiri meydana çıkmaktadır (Kurumbail ve diğ. 2001).

### Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçların Yan Etkileri

Bu ajanların uzun vadede ve normalin üzerindeki dozda kullanımlarında bazı kontrendikasyonların gelişebileceği bildirilmiştir. NSAİİ'nin dozu, türü, kullanım süresi gibi unsurlara bağlı en fazla etkilenen organlardan biri de, gastro-intestinal yapı özellikle de onikiparmak bağırsağının etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca en fazla karşılaşılan yan etkiler ise bulantı ve kusmadır. Mukozal ülser kadar sebep olabilecek seviyede gastro-intestinal hasara yol açabileceği açıktır. Bu tesirleri, midenin mukozası için koruyucu etkileri olan PG'lerin (PGE2, PGG2) sentezinin engellenmesi sebebiyledir (Kurumbail ve diğ 2001). Başka bir kontrendikasyonu ise tromboksan sentetazın aktivitesinin önlenmesi sebebiyle trombositlerin bir araya gelmesi ve kümeleşmesini bloke ederek kanın koagülasyonunu geciktirmeleridir. Seyrek olsa da agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemiye sebep olabileceği bildirilmiştir (Ardoın ve Sundy 2006). Uterusun motilitesini arttıran PG sentezinin düşmesiyle,

uterus motilitesini azalabilmektedirler. PG'lere tabii böbrek vazifelerini bozabilmektedirler. Tesirleri akut böbrek yetmezliğine sebep olmaya kadar ilerleyebilir. Bu tesirleri çoğunlukla renin-anjiyotensin sistemleri problemlili olan hastalarda belirgindir. Vücutta su tutulması ve ödeme meyilin artmasına sebep olabilmektedirler. Ayrıca NSAİİ'ler ışığa duyarlılık, ürtiker, deri döküntüsü gibi yan etkiler de meydana getirebilirler (Mathews 2002).

### 2.6.1. NSAİİ'lerin İndüklediği Gastrik Ülser

NSAİİ'lerden İNDO, aspirin ve ibuprofenler mide ülserinin en sık görülen ikinci sebepleridir. NSAİİ'lerin, COX yolunda PG sentetazı bloke ederek, PG'lerin, tromboksanın ve prostasiklinlerin sentezini engelleyerek ülseri indüklediği tanımlanmaktadır. NSAİİ'lerin COX inhibisyonu yoluyla PG üretimini düşürmeleri ile gastrik mukozada hasar meydana gelir (Ardoin ve Sundry 2006). PG'ler, mukus ve bikarbonat salınımının uyarılması, mukozanın kanlanması devam ettirilmesi ve mukozal hücrelerin rejenerasyonunun tertip edilmesi ile mide mukoza külliyyatının sürekliliğinde mühim bir göreve sahiptir. Ayrıca lipid peroksidasyonu, doku oksidasyonu ve apoptoz, NSAİİ menşeiili mide hasarlarının oluşumuna sebep olan diğer unsurlardır. Birçok durumda, membran lezyonu ve peşi sıra mide ülseri meydana getirmek amacıyla bir indol türevi olan İNDO veya aspirin uygulanır (Fulga ve diğ. 2019).

### 2.6.2. İndometazin

Metilli bir indol asetik asit türevi olan indometazin (C<sub>19</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>11</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>) bir NSAİİ grubu ilaçtır. pKa değeri 4,5 ve beyazsarı renkte olup, suda çözünmemekle birlikte, alkoldeki çözünürlüğü 20 mg/ml olan, kristalize bir tozdur (Kaya ve diğ. 2009).

Antiinflamatuvar etkileri olan indometazinin bunun yanı sıra ağrı kesici ve ateş düşürücü etkileri de bulunmaktadır (Polat 2010).

COX-1 aynı zamanda COX-2 enzimlerini inhibe eden indometazin, prostaglandin sentezini kuvvetli bir şekilde önler (Polat 2010). İndometazinin yangı

giderici tesirinden COX–2, gastrointestinal toksik tesirlerinden ise COX–1 enzim inhibisyonu meshul olduğu bilinmektedir (Suleyman ve diğ. 2010).

Araşidonik asid COX-1 ve COX-2 ile prostasiklin, PG'ler ve tromboksan içeren endoperoksit metabolitlerine çevirilir; bu metabolitlerin tamamı inflamasyon, düz kaslarda tonus ve tromboz gibi çeşitli biyoaktivite oluşturan özelliktedirler. Normalde çoğu hücrede eksprese edilen COX-1, yalnız gastrointestinal mukozasının hasara uğramasının önlenmesinde değil, beraberinde renal homeostazda ve trombositte direkt görev alan prostanoidlerin birincil öncülü olarak kabul görür. COX-1 ile oluşturulan PG'ler mide mukozasında ülser oluşmasını önler ve PG türevi tromboksan A2 yoluyla trombosit agregasyonuna dahil olur. COX-2, inflamasyon, ağrı ve ateş ile ilgili PG'leri indükleyen bunları üreten proinflamatuvar sitokinlerdir. İnflamasyon ve stres koşulları sırasında prostanoid üretimi mühim ölçüde upregüle edilir (Saad ve Mathew 2021, Jahnavi ve diğ. 2019).

İndometazin gastrointestinal sistemden süratle absorbe olur ve biyoyararlanımı %100'dür. Peros kullanımın ardından, aç koşulda 1,5 saatte plazmada maksimum konsantrasyona erişir. Zayıf bir organik asit olması sebebiyle plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Karaciğerde indometazin ve glukuronik asit konjugasyona girerek metabolizasyona uğrar, idrar, safra ile itrah edilir. Tendinit, romatoid artrit, osteoartrit, sinovit, ankilozan spondilit, bursit, gut artriti ve diğer inflamasyon oluşan hastalıkların sağaltımında kullanılabilir (Lucas 2016).

Lenf dokusunun bir hastalığı olan Hodgkin'de karşılaşılan ve diğer ateş düşürücü ilaçlara mukavemet gösteren preks durumlarında uygulanır (Polat 2010). İndometazin neonatallarda geç kalmış PDA (patent duktus arteriosus) sağaltımında seçenek olarak uygulanan ilaçlardandır (Van Overmeire ve diğ. 2000). SARS'ta (Ciddi Akut Solunum Yolları Sendromu) antiviral ve antiinflamatuvar amaçla indometazin kullanılabilir (Amici ve diğ. 2006). Hemicrania continua olark bilinen sürekli ve güçlü ağrılarla semptom gösteren hastalıkta çok gerekli bir ilaçtır; indometazin ile kısa sürede sağaltıma yanıt verir (Prakash ve diğ 2009).

İNDO, özellikle yaşlı ilerlemiş ve çoklu hastalığa sahip kişilerde ilaca bağlı morbiditenin başlıca sebeplerindendir. İNDO'yla bağlantılı en mühim

kontrendikasyon gastro-intestinal sistemde (gastrik ülser, kanama, gastrik irritasyon, gastrit), kan damar sisteminde (myokardiyal infarktüs, iskemik kalp hastalığı), böbreklerde (akut böbrek yetmezliği), hepatik hasar, kanama yönelimi oluşturan trombosit inhibisyonu ve deri-mukoza tepkileridir. İNDO'nun yan etkileri COX izoformlarının inhibisyonu ile ilgili ve genellikle doza bağlıdır (Gwee 2018).

Gastrik mukozal hasarı lokal ve sistemik etkileri ile olur. COX inhibisyonu yaparak PG salınımını azaltır, bu mukozal kan akımını azaltır, mikrosirkülasyonu bozar ve gastrik sekresyonları azaltır. Oral alımı sonrası intraselüler adhezyon molekülü-1'in gastrik mukozal endotel hücrelerinden salınımı olur. Buna yanıt olarak çok miktarda nötrofil göçü oluşur ve inflamatuvar reaksiyon tetiklenir. Nötrofillerden ROS'lar salınır. Damarda oluşan hasar mikrosirkülasyonu bozar, kan akımı azalır. Lokal etki olarak ise indometazin tarafından oksidatif fosforilasyon direkt olarak baskılanır. Mitokondri membranına elektron transferi azalır, sitokrom c salınımı artar. Bu da ROS'lar oluşturarak mukozal hasara neden olur (Tastekin ve diğ. 2018).

İndometazin ile indüklenen gastrik ülserin patogeneğinde PG üretiminin önlenmesiyle mukus ve HCO<sub>3</sub> gibi koruyucu faktörlerin inhibisyonu, inflamatuvar ve apoptotik biyobelirteçlerin oluşumunda çoğalma, lipid peroksidasyonu, ROS (Reactive oxygen species) oluşumu, gastrik hipermotilitenin indüklenmesine bağlı inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve mikrovasküler bozukluklar içeren önemli mekanizmalar yer alır. İndometazin ile indüklenen gastrik ülser patofizyolojik düzeneklerin ve farmakolojik müdahalelerin tetkik etmek için sıkça başvurulan deneysel bir modeldir (Pineda-Peña ve diğ. 2020).

## 2.7. İdebenon (İDE)

İDE, CoQ10'un sentetik kısa zincirli bir analogudur ve 1986 yılında Japon Takeda Kimyasal Endüstrileri tarafından bilişsel gerilemeye/demansa karşı piyasaya sürülmüştür.

CoQ10'un, antioksidan aktivitesini sağlamak için ubiquinon'dan ubiquinol formuna kimyasal olarak indirgendiğinde katalitik bir antioksidan görevi gördüğü biliniyordu. CoQ10'un ayrıca in vitro (Mellors ve Tappel 1966) ve in vivo

(Marubayashi ve diğ. 1984) lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağladığı da tanımlanmıştır. Bununla birlikte, CoQ10, sınırlı bağırsak emilimi ve biyoyararlanımı olan büyük, çözünmeyen bir moleküldür. Bu nedenle, daha iyi farmako-kimyasal özelliklere sahip, ancak esasen aynı moleküler aktiviteye sahip bir CoQ10 analogu, yeni molekülü doğal ürün CoQ10'dan uzaklaştıran pazarlanabilir bir ilaç için geliştirilmiştir. İzole mitokondri üzerine yapılan çalışmalar, antioksidan aktiviteyi ve lipid peroksidasyonunu ve mitokondriyal şişmeyi azalttığını göstermiştir (Suno ve Nagaoka 1984) ve bunlar in vivo olarak da doğrulanmıştır (Suno ve diğ. 1989). İDE her iki çalışmada da benzer şekilde, bir antioksidan fonksiyonun göstergesi olan ROS kaynaklı prostaglandin sentezini ve trombosit agregasyonunu önledi (Suno ve Nagaoka 1984), (Suno ve diğ. 1989).

İDE, doğal CoQ10'dan daha az hidrofobiktir (Zs-Nagy ve diğ. 1990). İDE, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde bir elektron taşıyıcısı görevi görür ancak kompleks I – NADH dehidrojenazı inhibe eder (Esposti ve diğ. 1996, Rauchová ve diğ. 2008). Öte yandan, İDE elektronları kompleks II – süksinat dehidrojenazdan veya gliserol-3-fosfat dehidrojenazdan kompleks III'e aktarır (Brière ve diğ. 2004, Rauchová ve diğ. 2012). CoQ10'a benzer şekilde, İDE de güçlü bir antioksidan ajan olarak görev yapar (Lin ve diğ. 2015, Muscoli ve diğ. 2002). İDE, deneylerde ve klinikte (örneğin Friedreich ataksisi, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz vb. hastalar için) iyi tolere edilebilir bir ajandır (Jaber ve Polster 2015). Gueven ve diğ. (2021) yaptıkları güncel bir çalışmada İDE ve metabolitlerinin çok sayıda toksik uyarana karşı koruma sağladığını göstermişlerdir. Yazarlar ayrıca p52Shc'nin yarışmalı inhibisyonu, RNA bağlayıcı protein Lin28A'nın retinal ekspresyonu veya inflamasyon ve endoplazmik retikulum stresi üzerindeki etkisi gibi bazı yeni keşiflerden de bahsetmişlerdir. Tüm bunlar, İDE'nin etkilerinin sadece bir antioksidan aktivite veya mitokondriyal enerji kaynağının normalleşmesi ile açıklanamayacağını göstermektedir. İDE'nin, geniş etkinliğini açıklayan bir veya birkaç temel yolu etkinleştirmesi daha olası görünmektedir (Gueven ve diğ. 2021).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Deney Hayvanları

Araştırmada kullanılan sıçanlar, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deney için ağırlıkları 220-260 gr arasında değişen toplam 36 adet Wistar Albino türü dişi sıçan kullanıldı. Deneyden önce sıçanlar bir haftalık adaptasyon süreci geçirdi. Sıçanlar 12/12 saatlik gündüz/gece döngüsünde ve  $22 \pm 1$  °C sıcaklıkta altışarlı olarak kafeslerde rahat hareket edebilecekleri şekilde tutuldu. Sıçanlara su ve yem (standart pellet formdaki ticari yem) ad libidum olarak verildi. Deney başlangıcından sonuna kadarki süre boyunca Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerekli temizlik ve havalandırma kurallarına dikkat edilerek ve laboratuvar hayvanları bakım kılavuzlarına uygun olarak bakım yapıldı. Hayvanların ağırlıkları deneye başlamadan önce ölçüldü ve rastgele olarak ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde grup dağılımları 6 eşit gruba ayrılarak sağlandı. Çalışmanın tüm kademelerinin etik kurallara uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı'ndan (HADYEK) E-42190979-000-2200114137 sayılı yazı ve 2022/05 nolu kararı ile kabul edilmiştir.

#### 3.2. Deney Grupları

Her grupta 6 sıçan olacak şekilde deney hayvanları randomize olarak 6 gruta dizayn edildi.

**Tablo 0.1** Deneyde kullanılan hayvan grupları

Grup numarası	Grup ismi	Uygulama
Grup 1	Sağlıklı	-
Grup 2	İND0	25 mg/kg İndometazin
Grup 3	İDE200	200 mg/kg İdebenon
Grup 4	İND0+FAM	İndometazin (25 mg/kg) + Famotidin (40 mg/kg)

Grup 5	İND0+100	İndometazin (25 mg/kg) + İdebenon (100 mg/kg)
Grup 6	İND0+200	İndometazin (25 mg/kg) + İdebenon (200 mg/kg)

### 3.3. Kullanılan İlaçlar

İdebenon (İdebex 90 mg tablet); Neutec İlaç Şirketi (Türkiye)'den, indometazin (Endol 25 mg; 25 kapsül); Deva Holding A.Ş. (Türkiye)'den, famotidin (Famodin 40 mg; 30 tablet); Sandoz İlaç Şirketi (Türkiye)'den satın alındı. Deneyde kullanılan diğer tüm kimyasal malzemeler ise Sigma Aldrich Şirketi (Germany)'den temin edildi.

### 3.4. Deney Protokolü ve İndometazin ile indüklenen Ülser modeli

Bir haftalık adaptasyon fazından sonra deney öncesinde sağlıklı grup hariç tüm sıçanlar su ulaşımına sınırlama getirilmeden midenin tamamen boşaltılması ve kaprofajinin önlenmesi amacıyla altı torlu ülser kafeslerinde 24 saat süre boyunca aç bırakıldı. Ülser oluşumu için 24 saat açlığı takiben İdebenon gruplarındaki (grup 3, 5 ve 6) deney hayvanlarına ön tedavi olarak literatür ile uyumlu olacak şekilde seçilen 100 ve 200 mg/kg dozlarında idebenon, famotidin grubundaki (grup 4) deney hayvanlarına ise 40 mg/kg famotidin gastrik gavaj ile oral olarak uygulandı. Deney gruplarına idebenon ve famotidin uygulamasından 5 dk sonra ilgili gruplara 25 mg/kg indometazin oral olarak gastrik gavaj ile uygulandı.

Deney hayvanlarına uygulanan indometazin (Halıcı ve diğ. 2016), famotidin (Halıcı ve diğ. 2016) ve idebenon (Akpınar ve diğ. 2022) dozu literatür ile uyumlu olacak şekilde seçildi.

İndometazin uygulandıktan 6 saat sonra, tüm deney gruplarındaki hayvanlara yüksek dozda tiyopental (50 mg/kg) ile ötenazi uygulandı. Orta hat kesisini takiben makroskopik değerlendirme için sıçanların mide dokuları disseke edildi. Mide doku örnekleri %0,9'luk fizyolojik tuzlu su ile yıkandıktan sonra makroskopik olarak

fotoğrafları çekildi. Daha sonra toplanan mide dokuları histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit çözeltisinde saklandı.

**Tablo 0.2.** Deney Protokolü

Deney grupları	24 saat	0. saat	+5 dk	+6 saat
1: Sağlıklı grup	-	-		sakrifikasyon
2: Ülser grubu	aç	-	İndometazin (25 mg/kg)	sakrifikasyon
3: İdebenon	aç	İdebenon (200 mg/kg)		sakrifikasyon
4: Ülser + Famotidin	aç	Famotidin (40 mg/kg)	İndometazin (25 mg/kg)	sakrifikasyon
5: Ülser +İdebenon	aç	İdebenon (100 mg/kg)	İndometazin (25 mg/kg)	sakrifikasyon
6: Ülser + İdebenon	aç	İdebenon (200 mg/kg)	İndometazin (25 mg/kg)	sakrifikasyon

### 3.5. Uygulanan Yöntemler

Histopatolojik analizlerin tamamı Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

#### Doku Takip İşlemleri ve Kesitlerin Hazırlanması

Çalışmanın cerrahi işlemi sonucunda %10'luk formaldehit çözeltisinde saklanan mide doku örnekleri, 72 saat fiksasyonu takiben plastik doku takip kasetleri içine konuldu ve etiketleme yapıldı. Doku örnekleri 2 saat süre ile akan su altında yıkandı. Daha sonra sırası ile; 2 saat boyunca %50'lik, 1 saat boyunca %70'lik, 1 saat boyunca %80'lik, 1 saat boyunca %96'lık ve 1 saat boyunca %99'luk alkol serilerinden geçirilerek dehidratasyon işlemi yapıldı. Dehidratasyon işleminin



ardından doku örnekleri her seri onbeş dk olmak üzere üç defa ksilen solüsyonu serisinden (3x15 dakika) geçirilerek şeffaflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Son olarak 56-58 °C derecede erimiş haldeki parafin içinde 3 saat bekletilerek doku örneklerinin takip işlemi tamamlandı.

Doku takibi işlemlerinin sonunda plastik kasetler açıldı ve doku örnekleri metal blok kalıbı içine kesit düzlemine uygun şekilde sabitlendi. Sabitlenmiş doku örnek kalıpları, 56-58 °C eriyik parafin ile doldurularak oda sıcaklığında donmaya bırakılarak bloklama işlemi tamamlandı.

Elde edilen bloklar mikrotom cihazına yerleştirildi ve her bir bloktan 5'er mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Mikrotomdan alınan kesitler, sıcak su havuzu yardımıyla histopatolojik inceleme için polilizin lamlara alınarak boyama işlemine hazır hale getirildi. (Karamiş ve diğ. 2015).

Polilizin kaplı lam üzerine alınan doku örnekleri parafinin uzaklaştırılması ve dokunun lam üzerine sabitlenmesi amacıyla 20 dakika süresince 65 °C'deki etüvde tutuldu. Ardından her seri beş dk olmak üzere üç defa ksilen solüsyonu serisinden (3x5 dakika) geçirilerek parafin iyice uzaklaştırıldı. Ksileni dokudan uzaklaştırarak suya yaklaştırmak için lam örnekleri azalan %99, %96, %80, %70 ve %50'lik alkol serilerinde ikişer dakika tutuldu. Daha sonrasında alkolün uzaklaştırılması amacıyla lam örneklerine akan suda beş dakika süresince yıkama işlemi yapıldı (Karamiş ve diğ. 2015).

### **Hematoksilen-Eozin Boyama**

Yıkama işleminin ardından lam örneklerine beş dakika boyunca Harris hematoksilen boyası ile nükleus boyama işlemi gerçekleştirildi. Boyama işlemi süresinin sonunda fazla boyanın giderilmesi amacı ile lam örneklerine beş dakika akan suda yıkama işlemi yapıldı. Daha sonra zıt boyama amacıyla lam örnekleri Eozin Y solüsyonunda 2 dakika bekletildi. Fazla boyanın giderilmesi için lamalar %96'luk alkolde beş kez yavaşça daldırılıp çıkarıldıktan sonra %100'lük alkolde iki dakika ve üç seri ksilolde iki dakika (3x2dk) bekletildi. Son olarak entellan yapılandırma balzamu

kullanılarak doku yüzeyleri lamel ile kapatıldı ve doku boyama işlemi tamamlandı (Çelikçi ve diğ. 2021).

### **Mikroskopik İnceleme ve Fotoğraflama**

Hematoksilen-eozin boyama ile hazırlanan doku preparatları, bilgisayar destekli ve kamera eklentili mikroskop ile incelenerek fotoğraflandı. Çekilen mikrograflar karşılaştırmalı incelemenin kolay olması amacıyla Adobe Photoshop CS6 programı ile bir araya getirildi (Toktay ve diğ. 2020)



## 4. BULGULAR

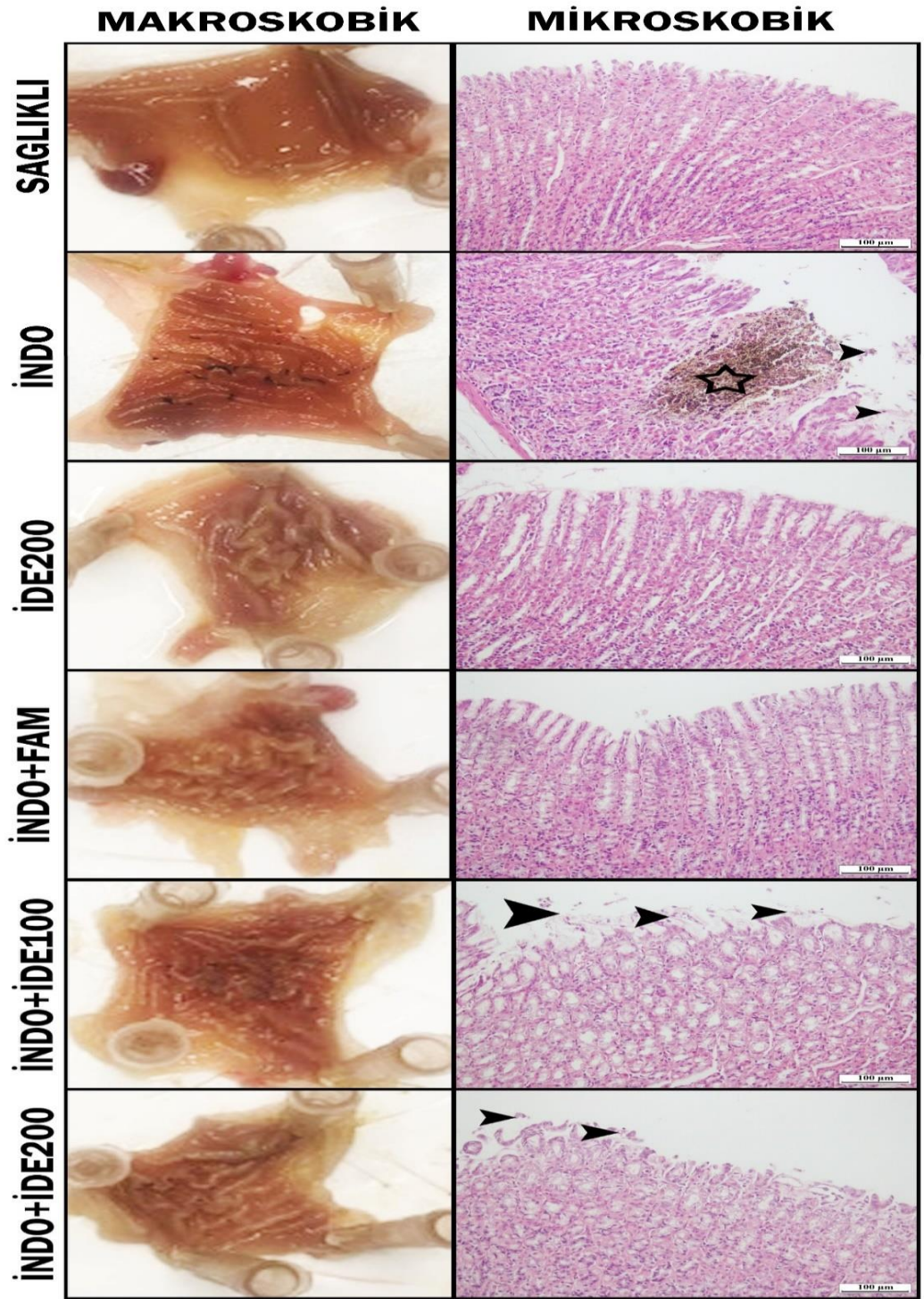
### 4.1.Hematoksilen-Eozin Boyama Sonuçları

Çalışmada histopatolojik değerlendirme mide mukoza tabakası baz alınarak yapılmıştır. Buna göre;

Sağlıklı grubun, mukozal gastrik çukurlarının düzenli olduğu, mukozal hücrelerin normal boyutta ve şekilde olduğu görüldü (Resim1). İNDO grubunda ise gastrik çukurların düzenli yapısını kaybettiği ve bozulduğu açık bir şekilde görüldü. Bununla birlikte mukozal hücrelerin hem yüzeyde hem de mukozanın derinlerine kadar inen hemorajik alanda nekrotik hücreler görüldü. Bu alanda inflamatuvar hücreler de dikkat çekiciydi (Resim1).

İDE 200 grubunda gastrik mukozanın sağlıklı gruba benzer şekilde düzenli olduğu ve dejeneratif hiçbir durum izlenmediği görüldü (Resim1). Pozitif kontrol grubu olan İNDO+FAM grubunda, mukozada düzenli epitel ve bağ doku yapıları izlendi. Bu grubun histopatolojik bulgularında sağlıklı ve İDE200 grubuna benzer bir görünüm hakimdi (Resim1).

İNDO+İDE100 grubunda gastrik mukozada derin nekrotik bozulmalar izlenmezken yüzeysel epitelyel kayıplar yer yer görülmekteydi. İnflamatuvar hücreler ise izlenmedi (Resim1). İNDO+İDE200 grubunda, Sağlıklı ve İNDO+FAM grubuna benzer bir görünüm izlenirken gastrik mukozada nekrotik değişikliklere ve lamina propria da inflamatuvar hücrelere rastlanmadı. Ancak bu grupta mukoza yüzeyinde nadiren de olsa epitelyal kayıplar izlendi (Resim1).



Şekil 4.1 Makroskobik ve mikroskobik histopatolojik bulgular  
 (Yıldız: Nekrotik ülser alanı, Oklar: Yüzeyel epitelyal kayıplar)

### Histopatolojik skorlama

Histopatolojik değerlendirmenin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla, gastrik mukozanın düzenliliği, mukozal hasarın derinliği, hemorajinin ve nekrotik hücrelerin varlığı temel alınarak histopatolojik hasar; - (yok), + (az hasar), ++ (orta hasar), +++ (şiddetli hasar) olarak skorlandı (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1** Histopatolojik skorlama bulguları

<b>Deney grupları</b>	<b>Hematoksilen-Eozin Boyama</b>
Sağlıklı	-
İND0	+++
İDE200	-
İND0+FAM	-
İND0+İDE100	-/+
İND0+İDE200	-

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, indometazin ile indüklenen gastrik ülser hasarına karşı İDE'nin etkileri araştırılmıştır. İDE'nin farklı dozlarının olası gastroprotektif etkileri histopatolojik yöntemlerle incelenmiş ve gastroprotektif etkileri hem sağlıklı hem de ülserli deney gruplarında incelenmiştir. Çalışma sonucunda indometazin ile oluşturulan mide ülserinde İDE'nin her iki dozu ile yapılan tedavinin antiülser etki gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca sağlıklı sıçanlara 200 mg/kg İDE uygulamasının histopatolojik bulguları sağlıklı grubunki ile benzerlik göstermiştir. Çalışmamızda 25 mg/kg dozunda indometazin alan grupta belirgin ülser alanları oluşmuştur. İndometazin ile Famotidin uygulanan grupta hiç ülser oluşumu gözlemlenmemiştir. Çalışmada kullandığımız ilaç olan İDE ise doza bağımlı olarak antiülser etki meydana getirmiştir. En iyi antiülser etki İDE'nin 200 mg/kg dozunda oluşmuştur.

Mide ülseri, dünyadaki nüfus yoğunluğunun %10'unda karşılaşılan mide-barsak kanalını etkileyen, sık görülen bir hastalıktır (Schubert 2014). Stres, beslenme yetersizliği, sigara kullanımı, NSAİİ'lerin sık, gelişmiş güzel kullanımı ve *H. pylori* bu hastalığa sebep olan başlıca etiyolojik faktörlerdir (Khazaei ve Salehi 2006, Shiotani ve diğ 2002).

Mide ülseri, normal koşullarda midenin lümeninden koruyucu epitel katmandan başlayarak, daha dip katmandaki endotel katman, düz kas ve bağ dokuya kadar etkileyen mide duvarındaki derin katmanlara etki eden bir hastalıktır (Fahmy ve diğ. 2015). Mide ülseri, mukozada hasar oluşturması ile mide kanamasına ve işlev bozukluğuna, perforasyona sebebiyet verebilir hatta ölümlerle sonuçlanabilir (Chai ve Tarnawski 2002), (Jyotheeswaran ve diğ.1998). Ayrıyeten mide ülseri; koruyucu unsurların arasındaki balansın sağlanamadığı koşullarda meydana gelen gastrointestinal sistemin mühim bir sorunudur (Abebaw ve diğ. 2010).

Ülserin en en mühim kökensel nedenlerinden bir diğeri oksidatif olan streştir. Düzenli metabolizma esnasında devamlı şekilde ROS üretilir ve dengede tutulması için antioksidan savunma sistemleri görev alır (Kahraman ve diğ. 2003), ROS üretimindeki fazlalaşma antioksidan kabiliyet sınırını geçtiğinde oksidatif stres artar

buna bağlı olarak da o epitel yıkım ve hücre ölümü gerçekleşmektedir (Martin ve Wallace 2006), (Palle ve diğ 2017).

Gastrik ülserin patogenezi pekçok unsuru içermekle birlikte, senelerce bu hastalığın sağaltımının asıl gayesi mide asidi salgılanması olarak kabul görmektedir. Bu zamanda gastrik ülseri tedavi etmek amacıyla H2RA blokerleri (famotidin, nizatidin, ranitidin simetidin), proton pompa inhibitörleri (Pantoprazol, omeprazol) misoprostol uygulamaları yapılmaktadır (El-Ashmawy ve diğ. 2016), (Salem ve diğ. 2018).

Fakat ilgili ilaçların uzun vadede kullanımı problemlere sebep olmaktadır. Midenin asidik ortamının bazı zararlı bakterilere karşı koruma vazifesi olduğundan, bu bariyerin ortadan kalkması sonucunda mikrobiyal gastro-intestinal sistemi hastalıkları, gıda maddelerinden Mg, P, Fe, Ca 'un ihtiyaç kadar absorbe edilememesine neden olabilir. Bu sorunların beraberinde, uzun vadede kullanılan proton pompası inhibitörleri de problemler oluşturabilmektedir (Uygun, 2013).

Mide ülserinin günden güne önemli bir sorun haline gelmesinin yanında, ülserin sağaltımında eldeki uygulamalar kullanılarak tam iyileşmenin gerçekleşmemesi ve bu ajanların devamlı kullanımı sonucu, birçok ilacın klinik uygulamasını engelleyen hipomagnezemi, jinekomasti, hipersensitivite, aritmi ve mide neoplazisi gibi yan etkilerinin bulunması (AbdelAziz ve diğ. 2021), çalışmanın güvenli, tesirli ve toksik olmayan bir sağaltım tayin edilmesini araştırma amacı haline getirmiştir (Athaydes 2019).

NSAİİ ilaç grubu; yangı önleyici, ağrı kesici, ateş düşürücü tesirleri dolayısıyla en çok tercih edilen ajanlardandır. Çok fazla görülen zararlarından biri mide mukozasının yıkımlanmasıdır (Eminler ve diğ. 2014). NSAİİ'lar, COX-1 ve COX-2 inhibisyonuna, ayrıyeten PGE2 sentezinin önlenmesine ve sonuç olarak da midede yıkıma, ülserli bölgelerin gelişmesine neden olur (Carvalho ve diğ. 2007). NSAİİ'ler mukozadaki kanlanmayı artırıp bunun yardımıyla da nitrik oksit salınımını çoğaltırlar. Böylelikle mikrosirkülasyonun endotele lökositlerin yapışmasını engellemesi sebebiyle mukozanın yıkımı meydana gelir (Kayaçetin ve Polat 2003).

Sitokrom C'nin sitozole, mitokondriyal membran içi boşluktan salınmasını sağlayan indometazindir, ROS'lerden olan hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu vb. üretimine sebep olur. Bahsedilen ROS'lar mitokondriden kalsiyum akışını, hücre içi ATP konsantrasyonunu ve hücrel osmotik balansı bozarak lipid peroksidasyonu artırır ve mukozal yıkıma sebep olur (Matsui ve diğ.2011, Katary ve diğ. 2017).

İndometazin, kuvvetli tesirde antiinflamatuvar bir non-steroidal ilaçtır. Birçok türden inflamatif hastalıkların sağaltımında uygulanmaktadır. Bilinen bir yan etkisi olan, mide ülseri meydana getirmesi durumu, deneysel bir inflamasyon meydana getirmek için uygulanmaktadır. Bu sebeple indometazin yalnız antiinflamatuvar sağaltım amacıyla değil, ülser modellemesi amacıyla da uygulanmaktadır (Singh ve diğ. 2008) Deneysel hayvanlarında dozları 10, 20 ve 25 mg/kg olan indometazin, mide mukozasında bariz bir yıkımlanma oluşturmaktadır (Suleyman ve diğ. 2002, Zamora ve diğ. 2008). Daha fazla dozlarda (30 mg/kg), daha güçlü bir mide hasarı meydana geldiği görülmüştür (Bastaki ve diğ. 2008).

İndometazinin ülser yapıcı tesiri, ROS oluşumu, lökositlerin infiltrasyonu, antioksidan parametrelerin seviyelerinin azalması, apoptozun uyarılması, lipid peroksidasyonu ve prostaglandinlerin inhibisyonu olmak üzere birçok unsurdan köken almaktadır (Abbas ve Sakr 2013).

FDA onaylı bir ilaç olan İDE, kan-beyin bariyerini geçebilen bir CoQ10 analogudur (Wainwright ve diğ 2020).

İdebenonun farmakolojik özelliklerinin Alzheimer hastalığı, pisaninson hastalığı ve Friedreich ataksi gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Yan ve diğ. 2018).

Hipoksik mikroortamlarda etkin bir şekilde işlev gören yeni bir antioksidandır İdebenon, ROS'ları temizleyerek ve mitokondriyal solunum aktivitesini kolaylaştırarak mitokondride enerji üretimini ve metabolizmasını etkili bir şekilde modüle eder (Giorgio ve diğ. 2012). Yapılan çalışmalar oksidatif stres ve lipid peroksidasyonundan mitokondriyal disfonksiyonu ve hücre ölümünü önlemede



İDE'nin etkili bir antioksidan olduğunu göstermiştir (Ahmed 2014, Ratan ve diğ. 1994).

Ek olarak İDE, MAPK ve NF-κB sinyal yollarını inhibe ederek proinflamatuvar faktörlerin üretimini azaltabilir (Gueven 2016). İdebenon ayrıca çeşitli mekanizmalar yoluyla endotel hücrelerini koruyabilen ve yağlı plakları stabilize edebilen bir PPARα ligandır (Tiefenbach ve diğ. 2018). Klinikte mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir (Gueven 2016).

Çalışmamızda mide dokuları Hematoksilen-Eozin boyama yapılarak makroskopik ve mikroskopik histopatolojik değerlendirme yapılmıştır ve değerlendirmede mide mukoza tabakası baz alınmıştır. Ayrıca mide dokuları; gastrik mukozanın düzenliliği, mukozal hasarın derinliği, hemorajinin ve nekrotik hücrelerin varlığı temel alınarak histopatolojik hasar skorlamasına da tabi tutulmuştur.

Bu bağlamda sağlıklı grubun normal morfolojiye sahip olduğu gözlenirken, indometazin ile indüklenen mide ülser grubunda ise mikroskopik skor değerlendirmesine göre belirgin şekilde yüksek skora sahip olduğu ve mide yüzey epitelinde derin ve yoğun hasar, gastro morfolojisinde ileri derecede bozukluk belirlenmiştir. Ayrıca mukozal hücrelerin hem yüzeyde hem de mukozanın derinlerine kadar inen hemorajik alanda nekrotik ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu içeren histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar indometazin ile indüklediğimiz ülser modelinin oluştuğunu göstermektedir. Thong-Ngam ve diğ. (2012 yaptığı bir çalışmada sıçanlarda indometazin ile indükledikleri gastrik ülser hasarında çalışmamızdakine benzer histopatolojik bulgular elde etmişlerdir. Ayrıca Yamamoto ve diğ. (2014) sıçanlarda indometazin ile gastrointestinal mukoza hasarını indükledikleri bir araştırmada çalışmamızdakine benzer histopatolojik bulgular elde etmişlerdir.

Çalışmamızda mide ülseri grubu ile karşılaştırıldığında sağlıklı sıçanlara 200 mg/kg İdebenon uygulamasının histopatolojik bulguları sağlıklı grubunki ile benzerlik göstermiştir. Anti ülser ajan olarak uygulanan 100 ve 200 mg/kg İdebenon'un Mide ülseri grubu ile karşılaştırıldığında mikroskopik skorlamada anlamlı olarak ciddi bir şekilde düşüş sağladığı belirlenmiştir. Ayrıca; yüzey epitelinde hasar, mukozal

hemoraji, gastrik morfolojide bozukluk nekrotik ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu içeren indometazin neden olduğu histopatolojik hasarlara karşı doza bağımlı olarak etki göstererek gastroprotektif rol oynadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızın bulgularına paralel olarak İdebenonun proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak antiinflamatuvar etki meydana getirmesine ilişkin kanıtlar karaciğer Azim ve diğ. (2015) ve böbrek Al-Rasheed ve diğ. (2013) toksisitesi modellerinde daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca İDE'nin antiinflamatuvar etkisinin oksidatif hasarın iyileşmesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (Akpınar ve diğ. 2021).

Çalışmamızın sonuçları ışığında İDE ile yapılan tedavinin doza bağımlı olarak, özellikle 200 mg/kg İDE dozunun mide ülserinde iyileştirici etki gösterdiği hem makroskobik hem de mikroskobik olarak ve skorlama yapılarak histopatolojik analizlerle belirlendi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma indometazin ile indüklenen ülser modelinde mide mukozal hasarına karşı İDE'nin gastrik mukozayı koruduğunu gösteren ilk çalışmadır. Çalışmada sıçanlarda indometazinle oluşturulan ülser modelinde İDE'nin antiülser etkisi deneysel olarak incelendi. Elde edilen sonuçlar ışığında İDE ile yapılan tedavinin mide ülserinde iyileştirici etki gösterdiği belirlendi ve antiülser etkisi hem makroskobik hem de mikroskobik olarak histopatolojik analizlerle saptandı. Çalışmamızın sonuçları; indometazin kaynaklı gastrik ülser hasarını iyileştirmek için İDE'nin yeni bir potansiyel tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Ek olarak İDE'nin antiülser rolünün, altta yatan mekanizmalarını ortaya koyabilmek için biyokimya ve moleküler çalışmalar ile araştırılması ileride planlanabilecek deneyler olarak düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- ABBAS AM, SAKR HF. Effect of selenium and grape seed extract on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 2013;69(3):527-37.
- ABDELAZİZ EY, TADROS MG, MENZE ET. The effect of metformin on indomethacin-induced gastric ulcer: Involvement of nitric oxide/Rho kinase pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2021;892:173812.
- ABEBAW M, MISHRA B, GELAYEE DA. Evaluation of anti-ulcer activity of the leaf extract of *Osyris quadripartita* Decne.(Santalaceae) in rats. *J Exp Pharmacol*, 2017, 9: 1- 11
- AHMED M.A. Neuroprotective effects of idebenone against pilocarpine-induced seizures: modulation of antioxidant status, DNA damage and Na(p), K(p)-ATPase activity in rat hippocampus *Neurochem. Res.*, 39 (2) (2014), pp. 394-402, 10.1007/s11064-014-1236-z
- AHRİNEJAD S, LAMETSCHWANDNER A, FRANZ P, FİRBAS W: The vascularization of the digestive tract studied by scanning electron microscopy with special emphasis on the feeth, esophagus, stomach, small and large intestinei pancreas, and liver. *Scanning Microsc* 1999;5:811
- AKPİNAR E, KUTLU Z, KOSE D, AYDİN P, TAVACI T, BAYRAKTUTAN Z, YUKSEL TN, YİLDİRİM S, ESER G, DİNCER B. *J Invest Surg*. Protective Effects of Idebenone against Sepsis Induced Acute Lung Damage 2022 Mar;35(3):560-568.
- AL-RASHEED NM, FADDAH LM, MOHAMED AM, ABDEL Baky NA, AL-RASHEED NM, MOHAMMAD RA. Potential impact of quercetin and idebenone against immuno-inflammatory and oxidative renal damage induced in rats by titanium dioxide nanoparticles toxicity. *J Oleo Sci*. 2013;62(11):961–971
- AMICI C, DI CARO A, CIUCCI A, CHIOPPA L, CASTILLETI C, MARTELLA V, DECARO N, BUONAVOGLIA C, CAPOBIANCHI MR, SANTORO MG. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antiviral Therapy*, 2006, 11: 1021-1030
- ARDOİN SP, SUNDY JS. Update on nonsteriodal anti-inflammatory drugs. *Curr opin rheumatol* 2006; 18: 221-6.

ARICI K, ELHAN A, Anatomi 1. Cilt Güneş Kitabevi, Ankara 2001, s:241-245

ARO P, STORSKRUBB T, RONKAINEN J, BOLLING-STERNEVALD E, ENGSTRAND L, VIETH M, STOLTE M, TALLEY NJ, AGRÉUS L. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(11),1025-1034.

ATHAYDES BR, ALVES GM, de ASSÍS ALEM, GOMES JVD, RODRIGUES RP, CAMPAGNARO BP, et al. Avocado seeds (*Persea americana* Mill.) prevents indomethacin-induced gastric ulcer in mice. *Food Research International.* 2019;119:751-60.. 2021;892:17381

AZİM SAA, DARWİSH HA, RİZK MZ, ALİ SA, KADRY MO. Amelioration of titanium dioxide nanoparticles-induced liver injury in mice: possible role of some antioxidants. *Exp Toxicol Pathol.* 2015;67(4):305–314.

BASTAKİ SM, CHANDRANATH IS, SİNGH J. The anti-secretory and anti-ulcer activities of esomeprazole in comparison with omeprazole in the stomach of rats and rabbits. *Mol Cell Biochem,* 2008, 309: 167-175.

BELLMANN S, LELIEVELD J, GORİSSEN T, MİNEKUS M, HAVENAAR R. Development of an advanced in vitro model of the stomach and its evaluation versus human gastric physiology. *Food Research International.* 2016;88:191-8. en.

BRIÈRE JJ, SCHLEMMER D, CHRETIEN D, RUSTIN P: Quinone analogues regulate mitochondrial substrate competitive oxidation. *Biochem Biophys Res Commun* 316: 1138-1142, 2004.

CARLSON B.M., *Human Embryology and Developmental Biology*, Chapter 15, Elsevier, 2014, ss. 335-375

CARVALHO AC, GUEDES MM, de SOUZA AL, TREVİSAN MT, LİMA AF, SANTOS FA, et al. Gastroprotective effect of mangiferin, a xanthonoid from *Mangifera indica*, against gastric injury induced by ethanol indomethacin in rodents. *Planta medica* 2007, 73 (13), 1372- 1376.

ÇELİKÇİ B, UĞAN R.A., TOKTAY E. Yıl 2021, Cilt 46, Sayı 2, 508- 515, 30.06.2021., 0

- CHAI J, TARNAWSKI A. Serum response factor: discovery, biochemistry, biological roles and implications for tissue injury healing. *J Physiol Pharmacol*, 2002, 53: 147-157.
- CHUNG KT, SHELAT VG. Perforated peptic ulcer-an update. *World J Gastrointest Surg*. 2017;9(1),1.
- DAVID A. OWEN, *Histology for Pathologist, Second Edition*, Ed. S. Sternberg, 1997, ss. 481-493
- DEDİNG U, EJLSKOV L, GRABAS MPK, NIELSEN BJ, TORP-PEDERSEN C, BØGGILD H. Perceived stress as a risk factor for peptic ulcers: a register-based cohort study. *BMC gastroenterology*. 2016;16(1):1-12
- DERE F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı II. Cilt Adana Nobel Tıp Kitabevi, Adana 1999; s:881-894*
- Dİ PROSPERO NA, BAKER A, JEFFRIES N, FİSCHBECK KH. 2007 Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 6(10):878-886.
- EMİNLER AT, USLAN Mİ, KÖKSAL AŞ, PARLAK E. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi. *Güncel Gastroenteroloji* 2014, 18(3),333-338.
- ESPOSTI MD, NGO A, GHELLI A, BENELLI B, CARELLI V, MCLENNAN H, LINNANE AW: The interaction of Q analogs, particularly hydroxydecyl benzoquinone (idebenone), with the respiratory complexes of heart mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 330: 395-400, 1996.
- FADDA LM, HAGAR H, MOHAMED AM, ALİ HM. 2018 Quercetin and idebenone ameliorate oxidative stress, inflammation, DNA damage, and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in rat liver. *Dose Response*. 16 (4).
- FAHMY SR, AMER MA, AL-KİLLİDAR MH. Ameliorative effect of the sea cucumber *Holothuria arenicola* extract against gastric ulcer in rats. *J Basic Appl Zool*, 2015, 72: 16- 25.
- FAWCETT D.W, *A Textbook of Histology, (12 th ed)*, Chapman Hall, London, 1994, ss.599-615

- FOROOTAN, M., SHARÍFZADEH, M., ABDÍ, S., DARVÍSHÍ, M., and EGHBALÍ, A. (2018). Diagnostic Efficacy of 24-hr Esophageal pH Monitoring in Patients with Refractory
- FULGA S, PELÍN A-M, GHÍCIUC CM, LUPUŞORU EC. Particularities of Experimental Models Used to Induce Gastric Ulcer. ARS Medica Tomitana. 2019;25(4):179-84. en.
- GARTNER L.P. HÍATT J.L., Renkli Histoloji Atlası, Çev. Ed. A.DAĞDEVİREN F.S.YEO CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 2019. English.
- GÍORGÍO V., PETRONÍLLÍ V., GHELLÍ A., *et al.* The effects of idebenone on mitochondrial bioenergetics Biochim. Biophys. Acta, 1817 (2) (2012), pp. 363-369, 10.1016/j.bbabi.2011.10.012
- GUEVEN N, RAVISHANKAR P, ERI R, RYBALKA E: Idebenone: When an antioxidant is not an antioxidant. Redox Biol 38: 101812, 2021.
- GUEVEN N. Idebenone for Leber's hereditary optic neuropathy. Drugs Today (Barc). 2016;52(3):173–81.
- GWEE K-A, GOH V, LÍMA G, SETÍA S. COPRESCRÍBÍNG proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. Journal of Pain Research. 2018; Volume 11:361-74. en.
- HALÍCÍ Z, POLAT B, CADÍRCÍ E, TOPCU A, KARAKUS, E, KOSE D, ALBAYRAK A, BAYÍR Y. Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers, Chem Biol Interact, 2016 258:266–275
- HARBÍSON S. P., DEMPSEY D. T. Peptic Ulcer Disease. [In eng]. Curr Probl Surg. 2005; 42, no. 6: 346-454. REF: ANATALDIM-MarSıçanda indometazin ve etanol ile indüklenen mide ülseri modellerinde metforminin etkisinin araştırılması
- HÍLÁRIO MOE, TERRERÍ MT, LEN CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. J Pediatr (Rio J), 2006, 82: 206-212. Gastroesophageal Reflux Disease. Open access Macedonian journal of medical sciences, 6 (7), 1235
- HUNT RH, MÍCHEAL CAMÍLLERÍ, SE CROWE, EM EL-OMAR, JG FOX, EJ KUÍPERS, PETER MALFERTHEÍNER, KEL MCCOLL, DM PRÍTCHARD, M RUGGE, A

SONNENBERG,11 K SUGANO,12 J TACK13 The Stomach in Health and Disease. Gut. 2015; 64, no. 10: 1650-68.

JABER S, POLSTER BM: Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? J Bioenerg Biomembr 47: 111-118, 2015.

JAHNAVÍ K, PAVANÍ REDDY P, VASUDHA B, NARENDER B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2019;9(1-s):442-8.

JUNQUÏERA L-C, CORNEÏRO J. , KELEY R. O, Basic Histology (7th ed. ) Ed. Aytekin Y. , Barış Kitabevi İstanbul 1993, s: 346-356

JYOTHEESWARAN S, SHAH A, JIN H, POTTER G, ONA F, CHEY W. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol, 1998, 93: 574-578.

KAHRAMAN A, ERKASAP N, KÖKEN T, SERTESER M, AKTEPE F, ERKASAP S. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. Toxicol, 2003, 183: 133-142.

KARAMESE S.A. , TOKTAY E. , UNAL D., SELLİ J. , KARAMESE M., MALKOC İ. The protective effects of beta-carotene against ischemia/reperfusion injury in rat ovarian tissue. Acta Histochem. 2015 Oct;117(8):790-7. Epub 2015 Aug 6.

KARATAŞ C., “Klasik ve Çapraz Gastrojejunostomi Yapılan Ratlarda Mide Boşalımının Karşılaştırılması” Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, 2006, s. 9

KASSAB SE, KHEDR MA, ALİ HI, ABDALLA MM. Discovery of new indomethacinbased analogs with potentially selective cyclooxygenase-2 inhibition and observed diminishing to PGE2 activities. Eur J Med Chem, 2017, 141: 306-321.

KATARY M, SALAHUDDİN A. Gastroprotective effect of vanillin on indomethacininduced gastric ulcer in rats: Protective pathways and anti-secretory mechanism. Clin Exp Pharmacol, 2017, 7: 232-240.



- KAYA S, BAYDAN E, YARSAN E, SONAL S, ALTINTAŞ L, ORUÇ H, FİLAZİ (eds).  
Temel Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji. 2. Baskı Eskişehir: nadolu niversitesi  
Yayınevi, 2015: 2-41.
- KAYA S. PİRİNÇCİ İ. ÜNSAL A. TRAŞ B. Bilgili A. AKAR F. Editörler. Veteriner  
Farmakoloji (5. baskı), cilt 2 Ankara: Medisan Yayınevi; 2009.
- KAYAÇETİN E, POLAT H. Üst gastrointestinal sistem kanamaları: 52 vakanın incelenmesi.  
Genel Tıp Der, 2003, 13, 119-122.
- KEVİN MGT, Michael EA. Aulton's Pharmaceutics E-Book: Elsevier; 2017.
- KHAZAEİ M, SALEHİ H. Protective effect of Falcaria vulgaris extract on ethanol induced  
gastric ulcer in rat. Iran J Pharmacol Ther 2006; 5: 43-6.
- KİERSZENBAUM A.L., Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Ed.Demir R., Palme Yayıncılık,  
Ankara, 2006, ss.409-420
- KURUMBAİL R, KİEFER JR, MARNETT LJ. Cyclooxygenase enzymes: Catalysis and  
inhibition. Curr Opin Struct Biol 2001; 11; 752-60.
- LEHNERT T, ERLANDSON RA, DECOSSE JJ. Lymph and blood capillaries of the human  
gastric mucosa. A morphologic basis for metastasis in early gastric carcinoma.  
Gastroenterology. Published online 1985. doi:10.1016/0016-5085(85)90192-1
- LIN P, LIU J, REN M, JI K, LI L, ZHANG B, GONG Y, YAN C: Idebenone protects against  
oxidized low density lipoprotein induced mitochondrial dysfunction in vascular  
endothelial cells via GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin signalling pathways. Biochem Biophys Res  
Commun 465: 548-555, 2015.
- LOWE JS, ANDERSON PG, ANDERSON S. Stevens & Lowe's Human Histology-E-Book:  
Elsevier Health Sciences; 2018.
- LUCAS S. The pharmacology of indomethacin. Headache: The Journal of Head and Face Pain.  
2016;56(2):436-46.
- MARTİN GR, WALLACE JL. Gastrointestinal inflammation: a central component of  
mucosal defense and repair. Exp Biol Med, 2006, 231: 130-137.

- MARUBAYASHI S., KIYOHICO D., KAZUO Y., TAKASHI K., Changes in the levels of endogenous coenzyme Q homologs,  $\alpha$ -tocopherol, and glutathione in rat liver after hepatic ischemia and reperfusion, and the effect of pretreatment with coenzyme Q10, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 797 (1984)
- MATHEWS KA. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care* 2002; 12: 89-97
- MATSUI H, SHIMOKAWA O, KANEKO T, NAGANO Y, RAI K, HYODO I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48: 107-111.
- MEJER T., BUYSE G. Idebenone: An emerging therapy for Friedreich ataxia *Neurol.*, 256 (Suppl 1) (2009), pp. 25-30
- MELLORS A.A., TAPPEL A., The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol, *J. Biol. Chem.* 241 (1966).
- MILLS SE, *Histology for Pathologist*, 4th ed, Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins 2012,
- MOORE K. L. AGUR AMR. *Essential Clinical Anatomy WWA*. Waverly Company, London 1995; pp: 98-101
- MOORE K.L., *Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri*, Güneş Tıp Kitapevleri (çev.edt. S. Müftüoğlu), 2009, ss. 140-141
- MOORE K.L., *The Developing Human Clinically Oriented Embriology* (4th ed.), WB. Saunders Company, London, 1988, s.217
- MÜFTÜOĞLU, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2009, s.282-301
- MULHOLLAND MICHAEL W, DEBAS HAILE T. Chronic Duodenal and Gastric Ulcer. "*Surgical Clinics of North America*. 1987; 67, no. 3: 489-507.
- MUSCOLI C, FRESTA M, CARDILE V, PALUMBO M, RENIS M, PUGLISI G, PAOLINO D, NISTICÒ S, ROTIROTI D, MOLLACE V: Ethanol-induced injury in rat primary cortical astrocytes involves oxidative stress: effect of idebenone. *Neurosci Lett* 329: 21-24, 2002.

NAJM WI. Peptic ulcer disease. Prim Care. 2011;38(3),383-394.

NETTER F. MD, İnsan Anatomi Atlası 5. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2011

ODAR İ.V., Anatomi Ders Kitabı, Elif Matbaacılık, 12.baskı s:280, 1979, Ankara

OKON JE, EGESİE GU. Gastrin, Histamine Prostaglandin: Indicators for assessing efficacy of cimetidine, Omeprazole and Ranitidine in Gastric Ulcer Treatment. Janaki Medical College Journal of Medical Science. 2018;5(2):5-12.

ÖZDAMAR S., Histoloji ve Embrioloji Ders Notları, Sindirim Sistemi Gelişimi ve Histolojisi, E.U. Tıp Fak. Yayınları, Kayseri, 2001, s. 8-9

PALLE S, KANAKALATHA A, KAVİTHA CN. Gastroprotective and Antiulcer Effects of *Celastrus paniculatus* Seed Oil Against Several Gastric Ulcer Models in Rats. J Diet Suppl, 2017: 1-13.

PİNEDA-PEÑA EA, ORONA-ORTÍZ A, VELÁZQUEZ-MOYADO JA, TAVARES-CARVALHO JC, CHÁVEZ-PİÑA AE, BALDERAS-LÓPEZ JL, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and gaso-protective mechanism of 3 $\alpha$ -hydroxymasticadienoic acid and diligustilide combination on indomethacin gastric damage. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2020;393(8):1501-13.

PISANI, P., PARKIN, D.M., FERLAY, J., Estimates of the world Wide Mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and prolektions of future burden. Int J Cancer, 1993;55: 891-903.

POLAT B, SULEYMAN H, ALP HH. Adaptation of rat gastric tissue against indomethacin toxicity. Chem Biol Interact, 2010, 186: 82-89.

PRAKASH S, HUSAIN M, SUREKA DS, SHAH NP, SHAH ND. Is there need to search for alternatives to indomethacin for hemicrania continua? Case reports and a review. J Neurol Sci, 2009, 277: 187-190.

RATAN R.R. , MURPHY T.H. , BARABAN J.M. Oxidative stress induces apoptosis in embryonic cortical neuronsJ. Neurochem., 62 (1994), pp. 376-379,

- RAUCHOVÁ H, DRAHOTA Z, BERGAMINI C, FATO R, LENAZ G: Modification of respiratory-chain enzyme activities in brown adipose tissue mitochondria by idebenone (hydroxydecyl-ubiquinone). *J Bioenerg Biomembr* 40: 85-93, 2008.
- RAUCHOVÁ H, VOKURKOVÁ M, DRAHOTA Z: Idebenone-induced recovery of glycerol-3-phosphate and succinate oxidation inhibited by digitonin. *Physiol Res* 61: 259-265, 2012.
- ROSS M.H. PAWLINA W., *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas*, Ed. Baykal B., Palme Yayıncılık, Ankara, 2014, s. 574-586
- SAAD J, MATHEW D. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity. *StatPearls. Treasure Island (FL)*2021.
- SADLER T.W., *Longman's Medical Embriology (7.th ed)*, W.W.A. Waverly Company, London, 1990, ss. 239-242
- SCHUBERT ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 578-82.
- SCHULZ JB, PROSPERO NA, FİSCHBECK K. Clinical experience with high-dose idebenone in Friedreich ataxia, *J Neurol*, 2009. 256(S1):42-45.
- SCOTT L FREİDMAN, KENETH R MCQUAİD. *Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*. 2. Baskı Gönen: Güneş kitabevi, 2007: 323-5.
- ŞEFTALİOĞLU A., *Genel İnsan Embriyolojisi*, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1991, s.100
- SHASTRİ S, SHİNDE T, SOHAL SS, GUEVEN N, ERİ R. 2020. Idebenone Protects against Acute Murine Colitis via Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms. *IJMS*, 21(2):484.
- SHİOTANİ A, YAMAOKA Y, EL-ZİMAİTY HM, SAEED MA, QURESHİ WA, GRAHAM DY. NSAID gastric ulceration: predictive value of gastric pH, mucosal density of polymorphonuclear leukocytes, or levels of IL-8 or nitrite. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 38-43.
- SİLVA MIG, SOUSA FCF. Gastric ulcer etiology. In: Chai Y, eds. *Peptic ulcer disease*. 1st ed. Croatia; 2011, p:3-28.

- SIMÕES S, LOPES R, CAMPOS MCD, MARRUZ MJ, da CRUZ MEM, CORVO L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2019;ame2.12060. en.
- SINGH S, KHAJURIA A, TANEJA SC, KHAJURIA RK, SINGH J, JOHRI RK, QAZI GN. The gastric ulcer protective effect of boswellic acids, a leukotriene inhibitor from *Boswellia serrata*, in rats. *Phytomedicine*, 2008, 15: 408-415.
- SOYBEL D. I. Anatomy and Physiology of the Stomach. *Surgical Clinics*. 2005; 85, no. 5: 875-94
- SULEYMAN H, ALBAYRAK A, BİLİCİ M, CADİRCİ E, HALİCİ Z. Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*, 2010, 33: 224-234.
- SULEYMAN H, DEMİREZER LO, KURUUZUM-UZ A, AKCAY F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie*, 2002, 57: 204-205.
- SUNO M, NAGAOKA A., Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound (CV2619) in brain mitochondria and mode of action of the inhibition, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 125 (1984)
- SUNO M., SHIBOTA M., NAGAOKA A., Effects of idebenone on lipid peroxidation and hemolysis in erythrocytes of stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8 (1989),
- TAKEUCHI, A. KOIKE, R., SUMA, H., KONDO, K., OKU, T., SATOH, H., and FUKUDA, S., (2015). Pharmacological response of internal mammary artery and gastroepiploic artery. *The Annals of thoracic surgery*, 50 (3), 384-386
- TASTEKİN E, AYVAZ S, USTA U, AYDOĞDU N, CANCELAR E, PUYAN F. Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk. *Arch Med Sci* 2018; 14: 671- 8
- THONG-NGAM D, CHOOCHUAI S, PATUMRAJ S, CHAYANUPATKUL M, KLAIKEAW N. Curcumin prevents indomethacin-induced gastropathy in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(13):1479.

- TİEFENBACH J, MAGOMEDOVA L, LİU J, REUNOV AA, TSAİ R, EAPPEN NS, JOCKUSCH RA, NİSLOW C, CUMMİNS CL, KRAUSE HM. Idebenone and coenzyme Q10 are novel PPARalpha/gamma ligands, with potential for treatment of fatty liver diseases. *Dis Model Mech* 2018;11(9).
- TKACS N, HERRMANN L, JOHNSON R. *ADVANCED Physiology and Pathophysiology: Essentials for Clinical Practice: Springer Publishing Company; 2020.*
- TOKTAY E. 1, SELLİ J. 2, GURBUZ M. 3, BAL TASTAN T 3, UGAN R A 4, UN H. 5, HALİCİ Z. 6. *Iran J Basic Med Sci.* 2020 Dec;23(12):1603-1609.
- UYGUN A. (2013) Uzun süre proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılacaksa, hangi PPI tercih edilmelidir? *Güncel Gastroenteroloji* 2013, 17/1, 46-58
- VAN OVERMEİRE B, SMETS K, LECOUTERE D, VAN DE BROEK H, WEYLER J, DEGROOTE K, LANGHENDRİES JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*, 2000, 343: 674-681.
- VANDER S. *Hum Physiol.* 7th ed. Baskı. New York, Oxford University Press, 1998: 583.
- VANE JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirinlike drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 235-7
- VİGNERİ S, SCİALABBA A, TERMİNİ R, GERMANA B, VİONELLA F, GRASSİ SA, PLEBANİ M, MARİO Dİ F. Pathophysiology of the gastric microcirculation. *Hal J Gastroenterol* 1992;24(1):22-30.
- WAİNWRİGHT, L.; HARGREAVES, I.P.; GEORGİAN, A.R.; TURNER, C.; DALTON, R.N.; ABBOTT, N.J.; HEALES, S.J.R.; PRESTON, J.E. CoQ10 Deficient Endothelial Cell Culture Model for the Investigation of CoQ10 Blood-Brain Barrier Transport. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3236. [Google Scholar] [CrossRef]
- WİLLİAM K.O. NAHIRNEY P.C., Netter Temel Histoloji, Müftüoğlu S, Ankara, Öncü Basımevi (Güneş tıp kitapçevleri), 2009, ss 286-295
- XIAO, C., FENG, R., ENGEVİK, A. C., MARTİN, J. R., TRİTSCHLER, J. A., SCHUMACHER, M., and ZAVROS, Y., 2013. Sonic Hedgehog contributes to gastric mucosal restitution after injury. *Laboratory Investigation*, 93 (1), 96.

- YAMAMOTO A, ITOH T, NASU R, NISHIDA R. Sodium alginate ameliorates indomethacin-induced gastrointestinal mucosal injury via inhibiting translocation in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(10):2641.
- YAN A, LIU Z, SONG L, WANG X, ZHANG Y, WU N, et al. Idebenone alleviates Neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:529.
- YANG, J., ZHOU, W., GU, Y., DAI, J., LI, X., TAI, P., and ZHANG, Y., 2018. Protective effect of Pu-erh tea extracts against ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Biomedical reports*, 8 (4), 335-342
- ZAMORA Z, GONZALEZ R, GUANCHE D, MERINO N, MENENDEZ S, HERNANDEZ F, ALONSO Y, SCHULZ S. OZONIZED sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflamm Res*, 2008, 57: 39-43.
- ZARGHI A, ARFAEI S. Selective COX-2 inhibitors: a review of their structure-activity relationships. *Iran J Pharm Res*, 2011, 10: 655-683.
- ZS-NAGY I: Chemistry, toxicology, pharmacology and pharmacokinetics of idebenone: a review. *Arch Gerontol Geriatr* 11: 177-186, 1990.

## ÖZGEÇMİŞ

19.. tarihinde M..... ilinde doğdum. İlk, orta, lise öğrenimimi A....., Ç....., S....., Ç..... illerinde tamamladım. 2005-2007 yılları arasında Ç..... O..... M... Ü....., B... M..... Y..... O....., H..... S..... ve Y..... Bölümünde eğitim gördüm. Lisans eğitimimi 20..-20.. yılları arasında E..... A..... Ü..... V..... F..... tamamladım. Meslek yaşamımın ilk 8 yılını özel sektörde geçirdim. 2020 yılında memuriyet hayatıma başladım ve 20.. yılı itibariyle Veteriner Hekimliği olan mesleğimi İ..... P..... V..... K..... A..... E..... M..... sürdürmekteyim.

