



**T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ÜLSERİK SIÇAN MODELİNDE FINDIK ZURUF ÖZÜTLERİNİN  
BİYOLOJİK ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Elif GAYGUSUZ**

**Danışman  
Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU**

**RİZE  
2022**

## KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında, Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU danışmanlığında, Elif GAYGUSUZ tarafından hazırlanan *Ülserik Sıçan Modelinde Fındık Zuruf Özütlerrinin Biyolojik Etkisinin İncelenmesi* adlı bu tez çalışması, 24/02/2022 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### Unvanı, Adı Soyadı

### İmza

Başkan:

Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU

Üye:

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU

Üye:

Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK

## ETİK BEYAN

Tıbbi Biyokimya programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Ülserik Sıçan Modelinde Fındık Zuruf Özütlerinin Biyolojik Etkisinin İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

24/02/2022

Elif GAYGUSUZ

## ÖN SÖZ

Lisansüstü eğitim sürem boyunca desteğini esirgemeyen, bu tez çalışmasının planlanmasında ve yürütülmesinde daima yanımda olan akademik yaklaşımları ve mesleki tecrübeleri ile aynı çatı altında çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU'ya emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

İlerlediğim bu yolda bilgi ve birikimleriyle çok şey borçlu olduğum hem kişisel hem de akademik her konuda bana kapısını ardına kadar açık tutan, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli Hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAĞ'a teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bu tez çalışmasının histolojik değerlendirmesine katkılarını sunan Hocalarım Prof. Dr. Levent TÜMKAYA, Doç. Dr. Tolga MERCANTEPE ve Dr. Öğr. Üyesi Atila TOPÇU' ya teşekkür ederim.

İhtiyaç duyduğum her anımda yanımda olan güler yüzünü hiç esirgemeyen sevgili Hocam Öğr. Gör. Sibel KARAKAŞ'a, deney aşamasında deneklerle ilgili işlemlerin başarıyla yapılmasını sağlayan desteklerinden güç aldığım Arş. Gör. Esra PINARBAŞ'a ve Arş. Gör. Eda YILMAZ KUTLU'ya yardımları için teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve yaptığım tüm tercihlerde her zaman yanımda olan, özveri ve emekleri için sevgili Aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ailemize sonradan katılan yeğenim Esma Miray'a hayatımızı renklendirdiği için çok teşekkür ederim.

**Elif GAYGUSUZ**

## İÇİNDEKİLER

### KABUL VE ONAY

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| ETİK BEYAN.....                                                 | I    |
| ÖN SÖZ .....                                                    | II   |
| İÇİNDEKİLER .....                                               | III  |
| TÜRKÇE ÖZET .....                                               | VI   |
| İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....                                  | VII  |
| KISALTMALAR.....                                                | VIII |
| TABLolar LİSTESİ.....                                           | X    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                          | XI   |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                          | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                         | 3    |
| 2.1. Serbest Radikaller .....                                   | 3    |
| 2.1.1. Kovalent Bağ Taşıyan Molekülün Homolitik Kırılması ..... | 4    |
| 2.1.2. Heterolitik Bölünme ya da Molekülün Elektron Kaybı ..... | 5    |
| 2.1.3. Moleküle Elektron Eklenmesi .....                        | 5    |
| 2.2. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR) .....                    | 5    |
| 2.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri .....              | 8    |
| 2.3.1. Serbest Radikallerin Makromoleküllere Etkileri .....     | 9    |
| 2.3.2. Oksidatif Stres .....                                    | 10   |
| 2.4. Antioksidanlar .....                                       | 11   |
| 2.5. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar .....                     | 13   |
| 2.6. Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar .....                      | 15   |
| 2.6.1. Sentetik Antioksidanlar .....                            | 15   |
| 2.6.2. Doğal Antioksidanlar .....                               | 16   |
| 2.6.2.1. Antioksidan Vitaminler .....                           | 17   |
| 2.6.2.2. Bitkisel Antioksidanlar .....                          | 18   |
| 2.7. Mide .....                                                 | 19   |
| 2.7.1. Midenin Yapısı ve Anatomisi .....                        | 19   |
| 2.7.2. Mide Histolojisi ve Fizyolojisi .....                    | 22   |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.8. Mide Ülseri .....                                                | 24 |
| 2.8.1. Deneysel Mide Ülseri Modelleri .....                           | 26 |
| 2.8.1.1. Helicobacter Pylori ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli ..... | 26 |
| 2.8.1.2. Stres ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli .....               | 26 |
| 2.8.1.3. Asetik Asit ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli .....         | 27 |
| 2.8.1.4. Etanol ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli .....              | 27 |
| 2.8.1.5. NSAİİ ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli .....               | 27 |
| 2.9. Fındık .....                                                     | 29 |
| 2.9.1. Fındık Zurufu .....                                            | 30 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM .....                                              | 32 |
| 3.1. Fındık Zurufunun Toplanması ve Öğütülmesi .....                  | 32 |
| 3.2. Ekstratın Hazırlanışı .....                                      | 32 |
| 3.3. Etik Kurul .....                                                 | 32 |
| 3.4. Sıçanların Ortam Şartları .....                                  | 32 |
| 3.4.1. Deney Grupları .....                                           | 33 |
| 3.5. Doku Örneklerinin Toplanması .....                               | 34 |
| 3.6. Biyokimyasal İşlemler .....                                      | 34 |
| 3.6.1. Kullanılan Cihazlar ve Markaları .....                         | 34 |
| 3.6.2. Kullanılan Kimyasallar ve Markaları .....                      | 35 |
| 3.6.3. Homojenatların Hazırlanması .....                              | 36 |
| 3.6.4. TBARS Tayini .....                                             | 37 |
| 3.6.4.1. Kullanılan Çözeltiler .....                                  | 37 |
| 3.6.4.2. Deney Yapılışı .....                                         | 37 |
| 3.6.5. Toplam Tiyo (TT) Tayini .....                                  | 39 |
| 3.6.5.1. Kullanılan Çözeltiler .....                                  | 39 |
| 3.6.5.2. Deney Yapılışı .....                                         | 39 |
| 3.7. Histolojik Doku Takip İşlemleri .....                            | 40 |
| 3.7.1. Hematoksilen–Eozin Boyama Yöntemi .....                        | 41 |
| 3.7.2. Semi-kantitatif Analiz .....                                   | 42 |
| 3.8. İstatistik Analiz .....                                          | 43 |
| 4. BULGULAR .....                                                     | 45 |
| 4.1. Biyokimyasal Bulgular .....                                      | 45 |

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2. Histopatolojik Bulgular.....                                                       | 47 |
| 4.2.1. Hematoksilen ve Eosin Boyama .....                                               | 47 |
| 4.2.1.1. Sağlıklı Kontrol Grubuna Ait Bulgular.....                                     | 47 |
| 4.2.1.2. Düşük Doz Fındık Zurufu Grubuna Ait Bulgular .....                             | 47 |
| 4.2.1.3. Yüksek Doz Fındık Zurufu Grubuna Ait Bulgular .....                            | 48 |
| 4.2.1.4. Vaka Grubuna Ait Bulgular .....                                                | 49 |
| 4.3. Semi-kantitatif Analiz .....                                                       | 49 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....                                                               | 51 |
| 6. ÖNERİLER.....                                                                        | 57 |
| 7. KAYNAKÇA.....                                                                        | 58 |
| EKLER.....                                                                              | 67 |
| EK 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı Araştırma Başvurusu Onay Formu..... | 67 |

**Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü**  
**Ana Bilim Dalı : Tıbbi Biyokimya**  
**Tez Türü : Yüksek Lisans**  
**Danışman : Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU**  
**Hazırlayan : Elif GAYGUSUZ**  
**Yıl : 2022**  
**Sayfa Sayısı : 67**

## **TÜRKÇE ÖZET**

### **Ülserik Sıçan Modelinde Fındık Zuruf Özütlerinin Biyolojik Etkisinin İncelenmesi**

Bu çalışmanın amacı sıçanlarda, indometazin ile oluşturulmuş mide ülseri hasarında fındık zurufu (FZ) özütünün koruyucu etkisinin olup olmadığının araştırılmasıdır. Literatürde *in vivo* ortamda sıçanlarda FZ özütlerinin biyolojik aktivitesini incelemeye yönelik herhangi bir çalışma tespit edilemediğinden bu çalışmanın özgün ve faydalı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla 250-300 gram ağırlığındaki 32 adet Sprague Dawley ırkı erkek sıçanlar, her bir deney grubu 8'erli olmak üzere 4 gruba ayrıldı: Grup 1: Sağlıklı Kontrol Grubu, Grup 2: Vaka Grubu, Grup 3: Düşük Doz FZ Grubu, Grup 4: Yüksek Doz FZ grubu. 21. günden sonra 24 saat açlığı takiben Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'e indometazin, 25 mg/kg olarak gavaj yöntemi ile uygulandı. İndometazin uygulamasından altı saat sonra tüm sıçanlar yüksek doz ketamin ile sakrifiye edilmiştir. Tüm guruplardaki sıçanların mideleri diseke edilerek biyokimyasal ve histolojik parametrelerin değerlendirilmesi için sıçanlardan mide dokusu alınmıştır. Oksidatif stresle ilgili, TBARS (Tiyobarbitürik asit madde miktarı) ve TT (Toplam tiyol) düzeylerinin belirlenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Biyokimyasal bulgulara bakıldığında; sağlıklı kontrol grubuna göre vaka grubunda TBARS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Vaka grubuna kıyasla yüksek doz FZ grubunun TBARS seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ( $p<0,01$ ). Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla vaka grubu ve yüksek doz FZ grupları arasında TT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalama görülmüştür ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde düşük doz FZ ve yüksek doz FZ grubu arasında TT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Vaka grubuna göre düşük doz FZ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Histopatolojik bulgularda; kontrol grubuna göre vaka grubunda, gastrik mukozal epiteliyal dökülmeler, ödematöz alanlar, hemoraji, vasküler konjesyon ve infiltratif alanlar tespit edilmiştir. Vaka grubuna göre FZ özütü + indometazin uygulanmış olan yüksek doz FZ ve düşük doz FZ gruplarındaki bu olumsuz sonuçlarda azalış görülmüştür. Neticede FZ özütünün indometazin kaynaklı mide ülseri hasarlarına olan etkisini olumlu yönde değerlendirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fındık Zurufu, İndometazin, Sıçan, Mide Ülseri

**Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies**  
**Department : Tıbbi Biyokimya**  
**Thesis Type : Yüksek Lisans**  
**Supervisor : Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU**  
**Author : Elif GAYGUSUZ**  
**Year : 2022**  
**Pages : 67**

## **ABSTRACT**

### **Investigation of the Biological Effect of Hazelnut Green Leaf Cover Extracts in Ulceric Rat Model**

The aim of this study was to investigate whether Hazelnut Green Leaf Cover (HGLC) extracts have a protective effect on indomethacin-induced stomach ulcer damage in rats. Since no study has been found in the literature to examine the biological activity of HGLC extracts in rats under *in vivo* conditions, it is thought that this study will be original and useful. For this purpose, 32 boy Sprague dawley rats weighing 250-300 grams were divided into four groups, each of which was eight in the experimental group: Group 1: Healthy Control Group, Group 2: Case Group, Group 3: Low-Dose HGLC Group, Group 4: High-Dose HGLC. From the 21st day, after the rats were fasted for 24 hours, indomethacin 25 mg/kg was apply to Group 2, Group 3 and Group 4 by gavage method. Six hours after indomethacin administration, all rats were sacrificed with high dose ketamine. The stomachs of the rats in all groups were dissected and gastric tissue was taken from the rats for the evaluation of biochemical and histological parameters. Biochemical evaluation was performed by determining the TBARS (amount of thiobarbituric acid) and TT (amount of total tyol) levels. Considering the biochemical findings; A statistically significant increase was observed in TBARS levels in the case group compared to the healthy control group ( $p<0,05$ ). A statistically significant decrease was determined in the TBARS levels of the high-dose HGLC group compared to the case group ( $p<0,01$ ). Similarly, a statistically significant decrease was found between the total TT low dose HGLC group and the high dose HGLC group ( $p<0,001$ ). A statistically significant increase was observed among the low dose HGLC compared to the case group ( $p<0,05$ ). In the histopathological findings, gastric mucosal epithelial spills, edematous areas, hemorrhage, vascular congestion and infiltrative areas were detected in the case group compared to the control group. According to the case group, reductions in these adverse conditions were observed in the high-dose HGLC and low-dose HGLC groups that were treated with HGLC extract + indomethacin. As a result, we can positively evaluate the effect of HGLC extract on stomach ulcer damage caused by indomethacin.

**Keywords:** Hazelnut Green Leaf Cover, Indomethacin, Rat, Stomach Ulcer

## KISALTMALAR

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| <b>BHA</b>    | Bütillenmiş hidroksi anisol          |
| <b>BHT</b>    | Bütillenmiş hidroksi toluen          |
| <b>COX</b>    | Siklooksijenaz                       |
| <b>DMSO</b>   | Dimetilsülfoksit                     |
| <b>DNA</b>    | Deoksiribo nükleik asit              |
| <b>DTNB</b>   | 5,5'-Ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit) |
| <b>GSH</b>    | İndirgenmiş glutatyon                |
| <b>GSH-Px</b> | Glutatyon peroksidaz                 |
| <b>GSSG</b>   | Yükseltgenmiş glutatyon              |
| <b>HP</b>     | <i>Helicobacter pylori</i>           |
| <b>MDA</b>    | Malondialdehit                       |
| <b>mL</b>     | Mililitre                            |
| <b>mM</b>     | Milimolar                            |
| <b>nmoL</b>   | Nanomol                              |
| <b>NSAİİ</b>  | Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç |
| <b>pH</b>     | Hidrojenin İyonu Aktivitesi          |
| <b>PG</b>     | Prostaglandin                        |
| <b>ROT</b>    | Reaktif Oksijen Türleri              |
| <b>RNT</b>    | Reaktif Nitrojen Türleri             |
| <b>SOD</b>    | Süperoksid Dismutaz                  |
| <b>SOR</b>    | Serbest Oksijen Radikalleri          |
| <b>SDS</b>    | Sodyum dodesil sülfat                |
| <b>TBA</b>    | 2-Tiyobarbitirik asit                |
| <b>TBARS</b>  | Tiyobarbitürat reaktif maddeler      |
| <b>TEP</b>    | 1,1,3,3 Tetrametoksipropan           |
| <b>TT</b>     | Toplam TİYOL                         |
| <b>vd.</b>    | Ve Diğerleri                         |
| <b>vb.</b>    | Ve Benzeri                           |
| <b>dak.</b>   | Dakika                               |

|                                                              |                                     |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>cm<sup>3</sup></b>                                        | Santimetreküp                       |
| <b>Cu</b>                                                    | Bakır                               |
| <b>Fe</b>                                                    | Demir                               |
| <b>°C</b>                                                    | Santigrat Derece                    |
| <b>µL</b>                                                    | Mikrolitre                          |
| <b>g</b>                                                     | Gram                                |
| <b>kg</b>                                                    | Kilogram                            |
| <b>%</b>                                                     | Yüzde                               |
| <b>•</b>                                                     | Radikal                             |
| <b>HCO<sub>3</sub></b>                                       | Bikarbonat                          |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>                            | Hidrojen peroksit                   |
| <b>HCl</b>                                                   | Hidroklorik asit                    |
| <b>OH<sup>•</sup></b>                                        | Hidroksil radikali                  |
| <b>Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub></b>                         | Di Sodyum Hidrojen Fosfat           |
| <b>Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub></b> | Tri sodyum sitrat                   |
| <b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>                         | Sodyum di hidrojen fosfat, anhidrat |
| <b>KCl</b>                                                   | Potasyum klorid                     |

## TABLÖLAR LİSTESİ

| Tablo No                                                                                            | Sayfa |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Tablo 1.</b> Radikal ve nonradikalik reaktif oksijen ve azot türleri .....                       | 4     |
| <b>Tablo 2.</b> Kaynaklarına göre antioksidanların sınıflandırılması.....                           | 13    |
| <b>Tablo 3.</b> Enzimatik olmayan antioksidanlar.....                                               | 14    |
| <b>Tablo 4.</b> Fındığın genel kimyasal bileşimi .....                                              | 29    |
| <b>Tablo 5.</b> Fındık zurufu'nun fiziksel ve kimyasal özellikleri .....                            | 31    |
| <b>Tablo 6.</b> Kullanılan cihazlar ve markaları.....                                               | 35    |
| <b>Tablo 7.</b> Kullanılan kimyasallar ve markaları.....                                            | 36    |
| <b>Tablo 8.</b> TBARS tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları .....                       | 37    |
| <b>Tablo 9.</b> TBARS analizi için pipetleme miktarları .....                                       | 38    |
| <b>Tablo 10.</b> Toplam TİYOL tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışı.....                   | 39    |
| <b>Tablo 11.</b> Toplam TİYOL tayini için pipetleme miktarları .....                                | 40    |
| <b>Tablo 12.</b> Histolojik doku takip aşamaları .....                                              | 41    |
| <b>Tablo 13.</b> Hematoksilen eozin boyama prosedürü .....                                          | 42    |
| <b>Tablo 14.</b> Histopatolojik Hasar Skoru (HHS) .....                                             | 43    |
| <b>Tablo 15.</b> Çalışma gruplarının mide dokusunda TBARS ve Toplam TİYOL düzeyleri.....            | 45    |
| <b>Tablo 16.</b> Semi-kantitatif analiz sonucu (meydan-(%25-%75'lik çeyreklik dilimler arası))..... | 50    |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

| Şekil No                                                       | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------|-------|
| Şekil 1. Serbert oksijen radikalleri.....                      | 6     |
| Şekil 2. Serbest radikallerin neden olduğu hasarlar.....       | 8     |
| Şekil 3. Lipit peroksidasyonu basamakları .....                | 9     |
| Şekil 4. MDA'nın kimyasal yapısı .....                         | 10    |
| Şekil 5. Oksidatif denge.....                                  | 11    |
| Şekil 6. Glutasyon molekülü .....                              | 14    |
| Şekil 7. BHT (Butillenmiş hidroksi tolueen).....               | 15    |
| Şekil 8. 3-tert-butil-4-hidroksianisol.....                    | 16    |
| Şekil 9. 2-tertbutil-4-hidroksianisol .....                    | 16    |
| Şekil 10. TBHQ (Tertbutil hidrokinon).....                     | 16    |
| Şekil 11. Vitamin A'nın kimyasal yapısı.....                   | 17    |
| Şekil 12. Vitamin E'nin kimyasal yapısı .....                  | 17    |
| Şekil 13. Vitamin C'nin kimyasal yapısı.....                   | 18    |
| Şekil 14. Flavonoidin kimyasal yapısı.....                     | 19    |
| Şekil 15. Mide anatomisi .....                                 | 20    |
| Şekil 16. Sıçan midesinin makroskopik görüntüsü .....          | 21    |
| Şekil 17. Midenin anatomik bölümleri .....                     | 22    |
| Şekil 18. Midenin histolojik yapısı.....                       | 22    |
| Şekil 19. Mide bezlerinin yapısındaki hücre tipleri.....       | 23    |
| Şekil 20. Gastrik hücre salgıları .....                        | 24    |
| Şekil 21. Mide ülseri patolojisi.....                          | 25    |
| Şekil 22. Helicobacter pylori üç boyutlu gösterimi .....       | 26    |
| Şekil 23. Araşidonik asit metabolizması .....                  | 28    |
| Şekil 24. Fındık ağacı, meyva ve diğer kısımları.....          | 30    |
| Şekil 25. Fındık zurufu.....                                   | 31    |
| Şekil 26. MDA standart grafiği .....                           | 38    |
| Şekil 27. GSH standart grafiği.....                            | 40    |
| Şekil 28. Çalışma gruplarının mide dokusu TBARS düzeyleri..... | 46    |

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 29.</b> Çalışma gruplarının mide dokusu Topla TİYOL düzeyleri .....                                            | 46 |
| <b>Şekil 30.</b> H&E ile boyanmış, kontrol grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri .....                  | 47 |
| <b>Şekil 31.</b> H&E ile boyanmış, düşük doz fındık zurufu grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri .....  | 48 |
| <b>Şekil 32.</b> H&E ile boyanmış, yüksek doz fındık zurufu grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri ..... | 48 |
| <b>Şekil 33.</b> H&E ile boyanmış, vaka grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri .....                     | 49 |



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mide ülseri, sindirim sisteminde en çok karşılaşılan hastalıkların başında gelmektedir. Hastalık özellikle genç yaştaki insanlar başta olmak üzere nüfusun %5-10'unu etkileyen ciddi bir sağlık sorunudur. Mide ülseri, mide yapısındaki koruyucu faktörler ile mide epitel yüzey örtüsüne zarar veren faktörler arasındaki dengenin bozulması ile mukozada oluşan yüzeysel hasarlar sonucu meydana gelir. Hastalığın esas nedenleri: *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu, sigara ve alkol tüketimi, stres, travma, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve genetik yatkınlık olarak sıralanabilir (Hunt vd., 2015).

NSAİİ'ye bağlı ülser oluşumunun mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte bu tip ülserlere, genellikle indometazinin siklooksijenaz (COX) enzim sistemini inhibe etmesi sebep olmaktadır. İndometazin gibi antiinflamatuvar ilaçların COX enzim sistemini bloke etmesi sonucu prostaglandin (PG) biyosentezinin baskılanması ve gastrik mukozal bariyerin bozulması gastrik hasarın oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (ROT) aşırı üretilmesiyle artan serbest oksijen radikalleri ve lipit peroksidasyonu da gastrik hasara katkıda bulunur (Musumba, Pritchard, ve Pirmohamed, 2009). Serbest radikaller, üzerinde eşleşmemiş elektron bulunduran ve kimyasal reaksiyonlara karşı oldukça kararsız olan atom, molekül veya iyonlardır. Serbest radikaller vücudun somatik hücrelerindeki biyomoleküllere saldırarak zincir radikalik reaksiyonlara sebep olurlar. Serbest radikaller, antioksidanlar ve diğer bazı faktörler yaşlanma süresinde etkin rol oynarlar. Antioksidanlar, serbest radikal temizleyiciler olarak görev yapar ve çeşitli hastalıklara yol açan oksidatif reaksiyonları önleyici etkiye sahiptirler. Ekzojen antioksidanların çoğu, bitkilerden elde edilen fitokimyasallardır. Eşsiz yapısal düzenlemelerine dayanan antioksidan potansiyeli olan birçok fitokimyasal sınıf vardır.

Mide ülserinin görülme sıklığı, tedavi masraflarının fazla olması ve kesin tedavi yöntemlerinin henüz yeterince geliştirilememiş olması onu ilgi çeken bir araştırma konusu haline getirmektedir. Bu sebeple bu hastalığın tedavisi için birçok araştırma yapılmakta olup yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. İnsanlar

geçmişten günümüze, bitkileri birçok alanda ve çeşitli amaçlarla kullanmışlardır. Hastalıkların tedavi edilmesi, barınma, beslenme ve ısınma gibi temel ihtiyaçların karşılanmasında bitkilerden faydalanılmış ve bu yararlanım artarak devam etmektedir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre kullanılabilir tıbbi ve aromatik bitkilerin %80’lik bölümü doğadan temin edilmektedir. Ülkemizde 11000 adet bitki türünden 500 kadarı tıbbi amaçlı kullanılmaktadır (Göktaş ve Gıdık, 2019). İlaç elde edilen bitkilere olan talep; düşük maliyetli olması, yan etkilerinin olmaması, toksik etkilerin azlığı ve doğal olarak üretilmiş olmasından dolayı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artış göstermektedir (Sekar ve Kandavel, 2010).

Coğrafi konumu ve iklimi nedeniyle geniş bir bitki örtüsü çeşitliliğine sahip ülkemiz, tıbbi ve aromatik bitkilere ek olarak ekonomik değeri olan bitkiler açısından da öne gelen ülkelerden biridir. (Bayram vd., 2010).

Fındık üretiminde başta Türkiye olmak üzere önemli paya sahip olan ülkeler arasında İtalya, Azerbaycan, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin Halk Cumhuriyeti yer almaktadır Ülkemizde 2014-2018 yılları arasında yılda ortalama 541.200 ton fındık üretilmiştir (FAO, 2020). Türkiye’de fındık üretimi, öncelikle Doğu Karadeniz bölgesindeki Giresun, Ordu ve Trabzon illerinde başlamış, ardından Marmara ve Batı Karadeniz’deki illerde ulaşmıştır. Fındık zurufu, Doğu Karadeniz Bölgesi başta olmak üzere, tüm bölgede yaygınlaşan fındık bitkisinin temel hasat artıklarından biridir. Hasat sonunda her yıl ortalama 500.000 ton kuru fındık zurufu açığa çıkmakta ve değerlendirilmeyi bekleyen bir potansiyel ihtiva etmektedir (Özenç ve Şahin, 2018).

Çalışmamızda Sprague Dawley ırkı erkek sıçanlarda, indometazin ile oluşturulan deneysel gastrik ülser modelinde; fındık zurufu ekstraktının içerdiği antioksidanlar nedeniyle ülseratif mide dokusuna olumlu etkilerinin olup olmadığının biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Yapılan literatür taramalarında; mide dokusunda indometazin ile oluşturulan gastrik ülser üzerinde fındık zurufunun etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmadığından bu tez çalışmasının özgün olduğu ve bu konuda literatüre katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, atom ya da molekülünde tek sayıda elektron bulundurur ve açık elektron kabuğu dizilimine sahiptir. Bir diğer tanımlamayla, serbest radikaller yüksek enerjili atom veya moleküller olup en dış yörüngesinde bir ya da birden çok ortaklanmamış (eşleşmemiş) elektron içerirler (Gulcin, 2020; Pan vd., 2021). Eşleşmemiş elektron ihtiva eden serbest radikaller, oldukça yüksek reaktivite göstermeleri sebebiyle farklı element, atom ya da moleküllerle kolayca reaksiyon verirler. Ortaklanmış elektron bulunduran atom ya da moleküller, daha kararlı (reaktifliği düşük) olduklarından serbest radikallerde olduğu gibi farklı maddelerle reaksiyona girme eğilimleri nispeten daha düşüktür. Bu nedenle, zayıf reaktif özellik gösteren ve eşleşmemiş elektron bulundurmayan bu yapılar, nonradikaller olarak da isimlendirilmektedir. Serbest radikaller oksijen kaynaklı olmasının yanı sıra nitrojen , kükürt ve klor kaynaklı da olabilmektedir. Serbest radikallerin içeriğinde azot olanlar reaktif nitrojen türleri (RNT), reaktif kükürt türleri (RST), reaktif klor türleri (RKT) şeklinde isimlendirilirken içeriğinde oksijen barındıranlar ise ROT olarak adlandırılır (Halliwell ve Gutteridge, 2007; Mamary ve Moussa, 2021). Alkoksil ( $RO\cdot$ ), Hidroksil ( $OH\cdot$ ), süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), peroksil ( $ROO\cdot$ ) ve lipid peroksil ( $LOO\cdot$ ) gibi oksijen ihtiva eden türler, reaktif oksijen türleri arasında yer alır; nitrik oksit ( $NO\cdot$ ) ile nitrojen dioksit ( $NO_2\cdot$ ) reaktif nitrojen türlerini oluşturur. ROT ve RNT'nin farklı nonradikalik reaktif maddelere kolaylıkla dönüşebildiği bilinmektedir. Ozon, hidrojen peroksit, peroksi nitrit, lipid peroksit, hipokloröz asit, diazot trioksit, nitrik asit ve singlet oksijen oksidanlar olarak bilinir ve bunlar serbest radikal değildirler. Mevcut bu oksidan maddeler, patolojik ve fizyolojik yollarla üretilirler; canlı organizmasında serbest radikal oluşumuyla sonuçlanan reaksiyonları tetiklerler (Ali, Ahsan, Zia, Siddiqui, ve Khan, 2020; Meo ve Venditti, 2020). Radikalik ve radikalik olmayan reaktif oksijen ve azot türleri Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Radikalik ve nonradikalik reaktif oksijen ve azot türleri (Matough, Budin, Hamid, Alwahaibi, ve Mohamed, 2012)

| Radikal Türleri                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Radikal Olmayan Türler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reaktif Oksijen Türleri (ROT)                                                                                                                                                                                                                                                                               | Radikal Olmayan Oksijen Türleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Süperoksit (<math>O_2^-</math>)</li> <li>• Hidroksil (<math>OH^-</math>)</li> <li>• Peroksil (<math>ROO^-</math>)</li> <li>• Alkoksil (<math>RO^-</math>)</li> <li>• Hidroperoksil (<math>HO_2^-</math>)</li> <li>• Lipit Peroksil (<math>LOO^-</math>)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrojen Peroksit (<math>H_2O_2</math>)</li> <li>• Singlet Oksijen (<math>^1O_2</math>)</li> <li>• Ozon (<math>O_3</math>)</li> <li>• Hipokloröz asit (<math>HOCl</math>)</li> <li>• Hipobromöz asit (<math>HOBr</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Reaktif Azot Türleri (RNT)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Radikal Olmayan Azot Türleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrik oksit (<math>NO^-</math>)</li> <li>• Azot dioksit (<math>NO_2^-</math>)</li> </ul>                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitrik asit (<math>HNO_2</math>)</li> <li>• Azotdioksit (<math>NO_2</math>)</li> <li>• Peroksinitrit (<math>NOOO^-</math>)</li> <li>• Nitroksil kasyonu (<math>NO^+</math>)</li> <li>• Nitroksil anyonu (<math>NO^-</math>)</li> <li>• Di azot tetroksid (<math>N_2O_4</math>)</li> <li>• Di azot triksid (<math>N_2O_3</math>)</li> <li>• Peroksinitrik asit (<math>ONOOH</math>)</li> <li>• Nitronyum kasyonu (<math>NO_2^+</math>)</li> <li>• Nitril klorid (<math>NO_2Cl</math>)</li> <li>• Alkil peroksinitrit (<math>ROONO</math>)</li> </ul> |

Temel olarak serbest radikaller üç yolla oluşur.

### 2.1.1. Kovalent Bağ Taşıyan Molekülün Homolitik Kırılması

Çok yüksek sıcaklıkta, yüksek enerji içerikli elektromanyetik dalgalarla birlikte, kimyasal bağların yıkımı gerçekleşirken bağ yapısında bulunan elektron çifti, tek tek bağa katılan atomlar üzerinde bulunduğu anda, kırılma homolitik olarak gerçekleşmektedir.



### 2.1.2. Heterolitik Bölünme ya da Molekülün Elektron Kaybı

Elektron kaybı neticesinde molekülün dış orbitalinde eşleşmemiş elektron bulunduğunda oluşan radikal türüdür.



### 2.1.3. Moleküle Elektron Eklenmesi

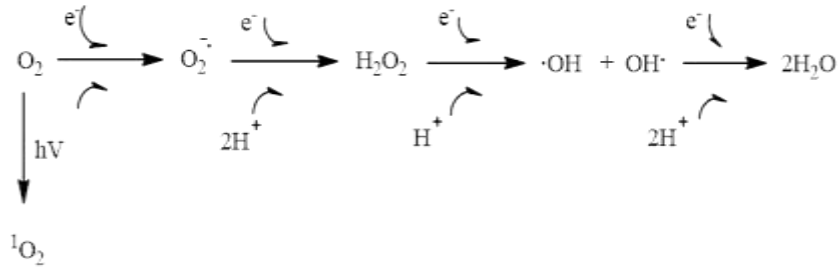
Radikalik olmayan bir molekülün bir elektron alması sonucunda eşleşmemiş olan elektron dış orbitale yerleşir ve aşağıdaki reaksiyonda yer alan radikal türünün oluşumuna sebep olur.



Oluşturulan bu tip radikaller hücre içindeki proteinlere, lipit zarına ve nükleik asitlere etki ederek moleküllerin yapı ve işlevlerini bozar ve hücrelerde hasar oluşturur (Özcan, Erdal, Çakırca, ve Yönden, 2015).

## 2.2. Serbest Oksijen Radikalleri (SOR)

Reaktif kükürt türleri, reaktif azot türleri, reaktif oksijen türleri, reaktif klor türleri serbest radikal sınıfları olarak bilinmektedir ve bunların içinde biyolojik sistemler için en değerli radikal türü oksijen içerikli serbest radikallerdir. SOR; serbest radikallerin dış katmanında oksijen atomu ve ortaklanmamış bir elektronun varlığıyla oluşmaktadır (Flora, 2007). Moleküler oksijenin indirgenme mekanistiği Şekil 1'deki gibidir.



**Şekil 1.** Serbest oksijen radikalleri (Ekici ve Sağdıç, 2008).

**Singlet Oksijen ( $^1\text{O}_2$ );** ortaklanmamış elektronu bulunmayan, nonradikalik reaktif oksijen türleri içerisinde yer alır. Singlet oksijen, oksijenin yüksek enerjili bir formu olup eşleşmemiş elektronlarından bir tanesinin enerji almasıyla bulunduğu orbitalden diğer bir orbitale ya da kendi spin istikametinin tersine yer değiştirmesiyle oluşur (Cross vd., 1987).

**Süperoksit Radikali ( $\text{O}_2^-$ );** oksijenli solunum yapan hücrelerin tamamında, oksijenin bir elektronu alıp indirgenmesiyle oluşmaktadır. Süperoksit radikalının asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olmasından ve geçiş metallerini indirgemesinden kaynaklanır. Süperoksit çoğunlukla mitokondride; solunum esnasında zincir tepkimelerden ayrılan elektronların doğrudan oksijenle reaksiyona girmesi sonucunda oluşur.



Süperoksit radikali, iyi bir indirgen olmasından dolayı bilhassa hem gurupları, Fe-S gurupları ve enzimlere sıkı bağlı (prostetik) grup olarak geçiş metali içeren yapılarla etkileşime girer.



**Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ );** süperoksitin bir elektron ya da oksijenin iki elektron almasıyla oluşur ve bu molekül iki hidrojen ile reaksiyon verir, sonuç olarak hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) oluşur.



Hidrojen peroksit hücre membranlarından oldukça kolay geçebilen, nispeten uzun ömürlü bir oksidan türüdür (Kurz, Gustafsson, ve Brunk, 2006). Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksitin esas oluşumu süperoksitin dismutasyonu yoluyla.



**Hidroksil Radikali (HO<sup>•</sup>)**; hidrojen peroksit ve süperoksit tepkimesiyle aktif ve zararlı bir serbest oksijen radikali olarak oluşmaktadır. Bu reaksiyon reaksiyon 10'da görüldüğü üzere "Haber-Weiss" reaksiyonudur; demir ve bakır iyonlarıyla katalizlenir (Akkuş, 1995).



Ortamda geçiş metalleri mevcutsa tepkime Fenton reaksiyonu olarak isimlendirilir ve geçiş metalleri hidroksil radikalik ürününün oluşmasında kritik rol oynar (Reaksiyon 11-12).

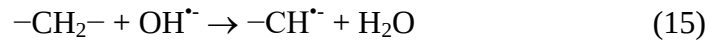
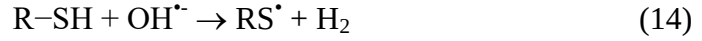


Tüm oksijen radikalleri içinde Hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>), en reaktif ve toksik tesirli olandır. Bu oksijenli radikalik tür; proteinleri, nükleik asitleri, lipidleri, karbohidratları ve nükleik asitleri okside eder ve oluştuğu yerde büyük hasara neden olur.

Reaksiyon 13'de görüldüğü üzere suyun, enerjisi yüksek iyonlaştırıcı radyasyonla hidroksil radikali oluşmaktadır (Çaylak, 2011).

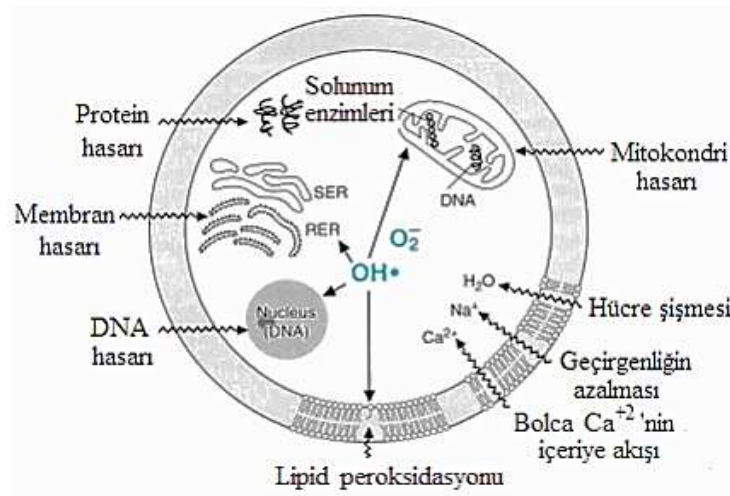


Hidroksil radikali ayrıca yağ asidi ve tiyollerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasını sağlayabilir (Reaksiyon 14-15).



### 2.3. Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

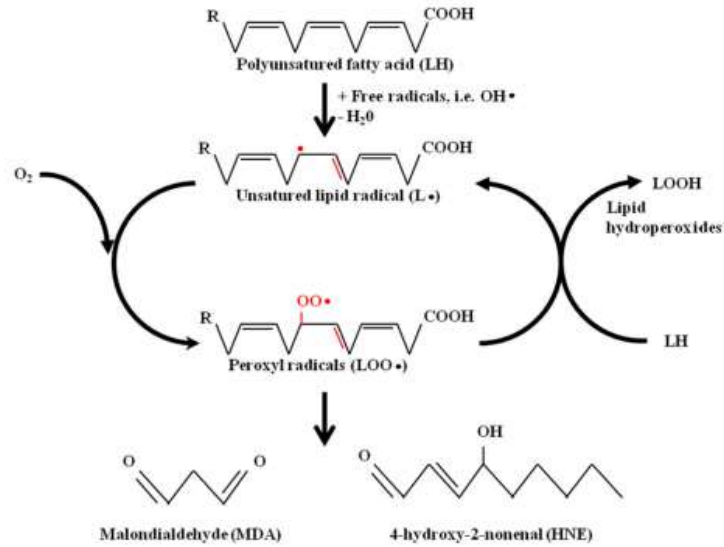
Hücrede antioksidanların yetersiz oluşu ve serbest radikal konsantrasyonundaki aşırı artış Şekil 2’de görülen hasarlara neden olabilmektedir (Kavas, 1989). Serbest oksijen radikallerinin sebep olduğu hücre hasarı çok sayıda kronik hastalığın komplikasyonlarını tetikleyebilmektedir. Serbest radikallerle uyarılarak oluşan oksidatif stresin sebep olduğu bu hastalıklara; amfizem, diyabet, kanser, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler bozukluklar, akut renal yetmezlik, atorogenez, parkinson, alkole bağlı karaciğer hastalıkları, hücre içi sinyal yollarının bozulması, alzheimer, huntington, immün sistem bozuklukları, yaşlanmaya bağlı bozulmayla oluşan hastalıklar (katarakt, ateroskleroz vb.), örnek olarak verilebilir.



**Şekil 2.** Serbest radikallerin neden olduğu hasarlar (Meral, Doğan, ve Kanberoğlu, 2012)

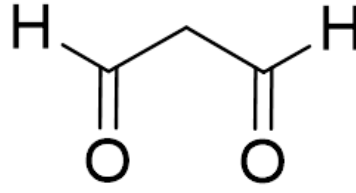
### 2.3.1. Serbest Radikallerin Makromoleküllere Etkileri

Serbest radikallerin etkilerine karşı lipitler, daha hassas biyomoleküllerdir. Lipit peroksidasyonu hücre zarı lipit yapısını, geçirgenliğini ve işlevselliğini dejenere ederek hücrelere zarar verir; zincir tepkimeler şeklinde ilerlediğinden zarar yapısında oluşan hasar geri döndürülemez (Murray, Granner, Mayes, ve Rodwell, 1996). Şekil 3'te görüldüğü üzere lipit peroksidasyonu üç temel basamak olan başlama, yayılma ve sonlanma şeklinde gerçekleşmektedir (Yarsan, 1998). Lipit radikali moleküler oksijenle etkileşerek lipit peroksil radikalini ( $\text{LOO}\cdot$ ) meydana getirir ki bu da lipit peroksidasyonun başlama safhasıdır. Yayılma aşamasında lipit peroksit radikalleri, zardaki diğer çoklu doymamış yağ asitleriyle birlikte yeni lipit radikallerini oluştururken, kendileri hidrojen atomlarını yakalayarak lipit hidroperoksitlerine dönüşür ve bu tepkime kendiliğinden katalizlenip zincirleme tepkimeler şeklinde devam eder. Sonuçta kararsız hidroperoksit molekülleri sitotoksik ürünleri oluşturur ve bu ürünler MDA, 4-hidroksi-2-nonenal (HNE) gibi yapılardır.



Şekil 3. Lipit peroksidasyonu basamakları (Barrera vd., 2018)

Lipit peroksidasyonu ile lipitlerde oluşan hasarla birlikte görülen en önemli ürün malondialdehit (MDA)'dır ve bu yapı üç yada daha üçten fazla çift bağı içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur (Şekil 4).



**Şekil 4.** MDA'nın kimyasal yapısı

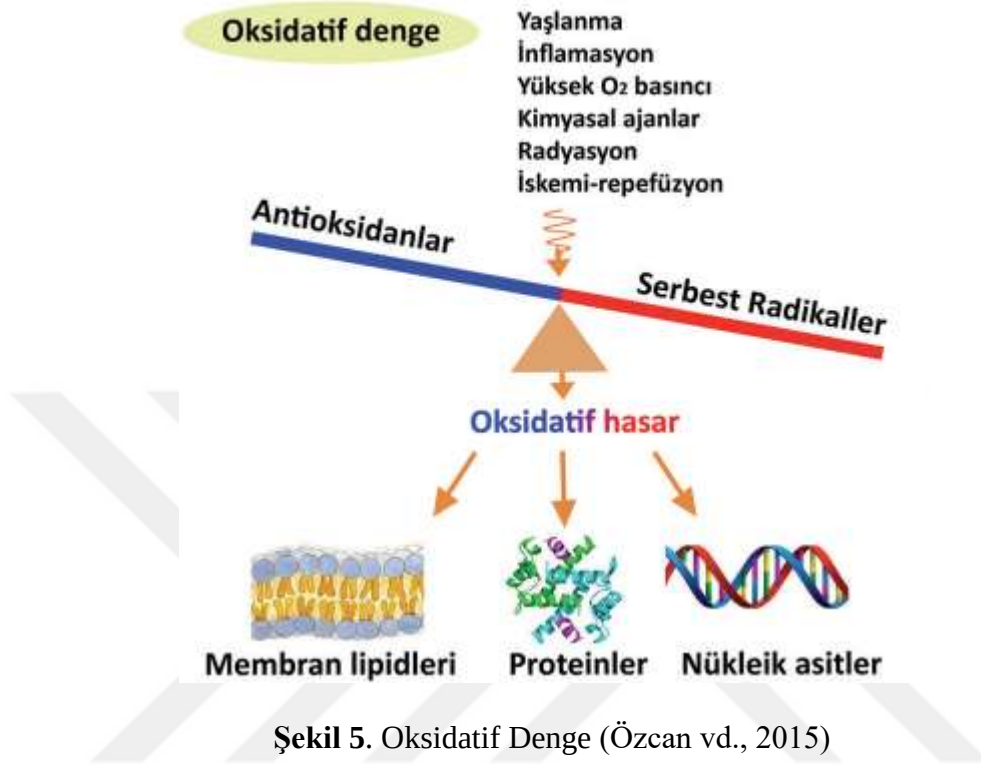
Reaktifliği oldukça yüksek olan MDA, çok sayıda biyomolekölü etkileyerek ciddi hasarlara neden olur. Hücre zarındaki bileşenlerin polimerizasyonu ve çapraz bağlanmasını sağlayan MDA, iyon değişimi, enzimatik aktiflik, hücre yüzey ajanlarının agregasyonları ve intrinsik membran niteliklerini değiştirir. Bundan dolayı, hücre hasar seviyesini ölçmek için MDA kullanılır (Sezer ve Keskin, 2014). Serbest radikaller karbohidratlara da etkiyerek farklı türde ürünler meydana getirir ve bunlar çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol üstlenirler. Fizyolojik sıcaklık ve pH'ta, mannoz, glukoz ve deoksi şekerler gibi monosakkaritlerin oksidasyonu ile peroksitler ve okso-aldehitler oluşmaktadır. Protein oksidasyonu, serbest oksijen radikalleri ile doğrudan ya da dolaylı indüklenen protein yapıların kovalent modifikasyonu olarak tarif edilmektedir (Gülbahar, 2007). Serbest radikal hasarından etkilenme düzeyi proteinlerin amino asit bileşimiyle ilgilidir.

Oksidatif stresin çeşitli yollarla DNA'da; zincir kırılmaları, baz-şeker modifikasyonları, bazik bölgeler, protein-DNA bağlanması benzeri değişikliklere sebep olup hasar oluşturduğu belirtilmektedir (Cooke, Evans, Dizdaroglu, ve Lunec, 2003). Kararlı yapıda bir molekül olan DNA'da karbohidratlar, lipidler ve proteinler olağan kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir.

### **2.3.2. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres; Şekil 5'te de özetlendiği gibi hücre metabolizmasında oluşan SOR miktarının yükselmesi ve bunların toksik etkilerini ortadan kaldıran antioksidanların yetersizliği sebebiyle oksidatif dengenin bozulmasıdır. Oksidatif stresin yükselmesiyle hücrede artan serbest oksijen radikalleri, birbirini destekleyen oksidasyon reaksiyonlarını tetiklerler. Bu reaksiyonlarla birlikte hücre içi DNA, lipid

ve protein molekülleri hasar görür; hücre hasar ya da ölümü gerçekleşebilir (Özcan vd., 2015).



Şekil 5. Oksidatif Denge (Özcan vd., 2015)

#### 2.4. Antioksidanlar

Yirminci yy.'ın sonlarına doğru Halliwell ve Gutteridge antioksidanları, hedef moleküllerdeki hasarı önleyen ya da geciktiren ajanlar olarak tanımlamıştır. Antioksidanlar; oksidanların ve serbest radikallerin üretilmesini ve bunların meydana getirdiği hasarı engelleyen ve yapılarında genellikle fenolik bileşikler bulunduran moleküllerdir. Ayrıca antioksidanlar, serbest radikallerle reaksiyona girip onları etkisiz hale getirir ve bunun sonucunda pek çok hastalığı ve erken yaşlanmaya neden olan zincir reaksiyonları önleyerek etkilerini azaltır. Antioksidan savunma, canlı hücrelerdeki serbest radikaller tarafından okside olan lipit, protein, karbohidrat ve DNA'nın oksidasyonunu engelleyen antioksidanların gerçekleştirdiği olaylardır. Birincil antioksidanlar, radikallerle reaksiyona giren ve bunların çok daha zararlı yapılara (serbest radikaller) dönüşmelerini önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan sınıfında değerlendirilebilecek; glutatyon peroksidaz (GSHPx), katalaz ve süperoksit

dismutaz (SOD) gibi enzim sistemleri, serbest radikalleri yok etme kapasitesine sahiptir. Bu enzimler genellikle serbest radikallerin proteinler, lipidler ve DNA'daki tahribatını sınırlandırarak bir hücrel bölümden diğerine geçişini önleyebilirler (Diplock, 1998). İkincil antioksidanlar radikalik zincir tepkimeleri kıran, radikalik oksijeni yakalayan, C ve E vitamini, polifenoller, bilirubin ve ürik asit gibi bileşiklerdir. Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hale getirmek için dört farklı şekilde etki ederler. Bunlardan ilki toplayıcı etki olarak adlandırılır. Toplayıcı etki ile serbest oksijen radikalleri tutulur ya da çok daha etkisiz yeni bir moleküle çevrilir. Antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz bu tip etki gösterir. İkinci etki türü olan bastırıcı etki ile SOR'a hidrojen aktarılarak aktivitesi azaltılır veya inaktif dönüştürme yolu ile baskılanabilirler. Üçüncü tür zincir kırıcı etki ile serbest oksijen radikal zincirleri kırılıp fonksiyonları engellenmiş olur. Albümin, hemoglobin, mineraller ve seruloplazmin zincir kırıcı etki gösterir. Son olarak antioksidanlar onarıcı etki ile serbest radikallerin oluşturduğu hasarın onarılmasını sağlayarak etki gösterirler (Burçak ve Andica, 2004). DNA onarım enzimleri ile metiyonin sülfoksit redüktaz yukarıda bahsedilen şekilde etki gösterir. Kaynaklarına göre antioksidanlar endojen ve ekzojen olarak sınıflandırılırlar ve bu sınıflandırma Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 2.** Kaynaklarına göre antioksidanların sınıflandırılması

| <b>Endojen Kaynaklı Antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enzimatik Antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                | <b>Enzimatik olmayan Antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Süperoksit dismutaz (SOD)</li><li>• Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)</li><li>• Glutasyon S- transferaz (GST)</li><li>• Katalaz (CAT)</li><li>• Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi</li><li>• Hidroperoksidaz</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Melatonin</li><li>• Seruloplazmin</li><li>• Transferrin</li><li>• Ferritin</li><li>• Bilirubin</li><li>• Glutasyon</li><li>• Ürik asit</li><li>• Albümin</li><li>• Hemoglobin</li></ul>                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Doğal Antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Sentetik antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Vitamin A (<math>\beta</math>-karoten)</li><li>• Vitamin C (Askorbik asit)</li><li>• Vitamin E (<math>\alpha</math>-Tokoferol)</li><li>• Karotenoidler</li><li>• Polifenolik Bileşikler</li><li>• Minareller</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Bütile hidroksitoluen (BHT)</li><li>• Bütile hidroksianizol (BHA)</li><li>• Galik asit türevleri</li><li>• Sodyum benzoat</li><li>• Propil galat</li></ul>                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>İlaç olarak kullanılan antioksidanlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)</li><li>• NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)</li><li>• Barbitüratlar</li><li>• Demir şelatörleri</li><li>• Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)</li><li>• Trolox-C (vitamin E analogu)</li></ul> |

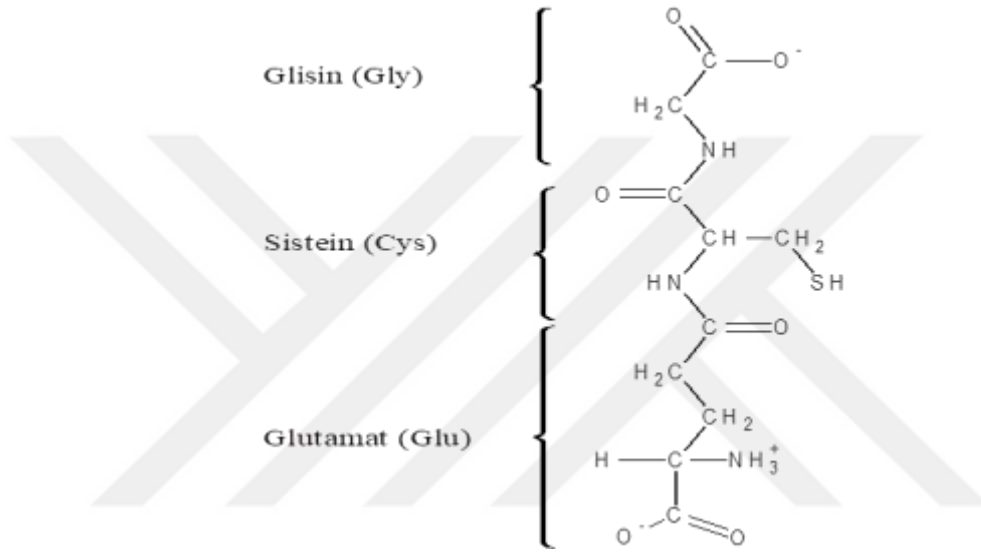
## 2.5. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Endojen antioksidanlar arasında yer alan nonenzimatik antioksidanların en çok bilinenleri glutasyon, ürat, melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin'dir. Tablo 3'te bazı enzimatik olmayan antioksidanlar verilmiştir.

### Glutasyon (GSH)

Önemli bir tripeptid olarak görülen glutasyon, tiyol grubu bulunduran sistein, glutamik asit ve glisinden oluşmaktadır. Glutasyonun indirgenmiş şekli GSH, okside formu da okside glutasyon (GSSG)'dir. Glutasyon dokularda redükte glutasyon ve okside glutasyon olarak iki formda bulunur (Konukoğlu ve Akçay, 1995).

Glutatyondaki tiyol grubu, en aktif grup olup antioksidan karakteristiğini sağlamaktadır (Gözükara, 1997). Ayrıca hücrenin oksidasyon-redüksiyon dengesini devam ettiren, hücreleri ekzojen ve endojen oksidanların zararlarından koruyan glutatyonlardır. Proteinlerdeki tiyol gruplarını koruma, birtakım tepkimelerde koenzim olarak görev alma, amino asitlerin taşınmasında, protein ve DNA sentezinde de glutatyonlar önemli rol oynar. Şekil 6'da glutatyonun yapısı görülmektedir.



**Şekil 6.** Glutatyon molekülü

**Tablo 3.** Enzimatik olmayan antioksidanlar

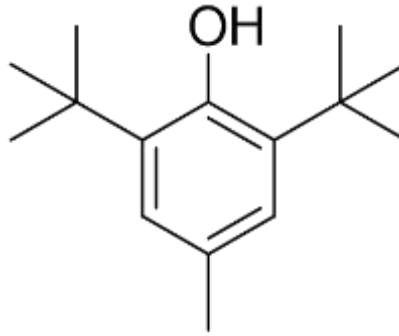
| Bazı enzimatik olmayan antioksidanlar |                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Albümin                               | Bakır ve Hem grubu bağlar,hipokloröz asiti (HOCl ) ortamdan temizler                                                                                                                                             |
| Seruloplazmin                         | Ferro demiri (Fe <sup>2+</sup> ) ferri demire (Fe <sup>3+</sup> ) yükseltgeyerek fenton reaksiyonunu ve hidroksil radikal oluşumunu engeller                                                                     |
| Trasferrin                            | Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu önler.                                                                                                                                                   |
| Laktoferrin                           | Düşük pH'lı ortamdaki demir iyonlarını bağlar.                                                                                                                                                                   |
| Bilirübin                             | Önemli bir peroksil radikal toplayıcısıdır                                                                                                                                                                       |
| Melatonin                             | Lipofilik özellik göstermesinden dolayı hücrenin hemen hemen bütün organellerine, hücrelerine kadar ulaşarak geniş bir dağılım gösterir.Hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir. |
| Ürik asit                             | Fe, Cu gibi metal iyonlarının şelatlar ve çinko reaktiflerinin etkilerini azaltır. Ürik asit singlet oksijen, oksijen radikalleri, peroksinitrit anyonu ve peroksinitrik asidin güçlü temizleyicisidir.          |
| Sistein                               | Süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısıdır.                                                                                                                                                                 |
| Glikoz                                | Hidroksil radikallerini temizler.                                                                                                                                                                                |

## 2.6. Ekzojen Kaynaklı Antioksidanlar

Sentetik antioksidanlar, ilaçlar, vitaminler, gıda antioksidanları ve bitkisel antioksidanlar ekzojen kaynaklı antioksidanlar olarak bilinir (Karabulut ve Gülay, 2016).

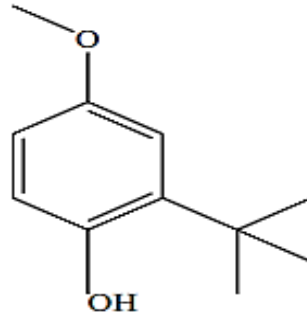
### 2.6.1. Sentetik antioksidanlar

Gıdaların depolanma sürelerini uzatan sentetik antioksidanlar aynı zamanda besin ve kalite değerlerinin korunmasında yıllardır gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Bu işlemlerde en fazla kullanılan sentetik antioksidanlar; Tersiyer butil hidrokinon (TBHQ), Butillenmiş hidroksi tolüen (BHT), Butillenmiş hidroksi anisol (BHA) ve Propil galat (PG) olarak sıralanabilir. Şekil 7’de molekül şekli görülen BHT, dibutilhidroksi tolüen olarak adlandırılır. Fenolün türevlendirilmesiyle oluşturulan organik bir bileşiktir ve çok yaygın kullanılan sentetik antioksidanlardan biridir. Bu sentetik antioksidan türü, serbest radikallerin kontrol altında tutulması gereken sıvılarda ve bazı malzemelerde oksidasyonu önlemek için kullanılır (Yehye vd., 2015).

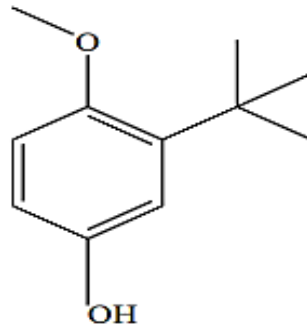


Şekil 7. BHT (Butillenmiş hidroksi tolüen)

Birbirinin izomeri olan 3-tert-butil-4-hidroksianisol ve 2-tertbutil-4-hidroksianisol karışımından oluşan ve bir antioksidan molekül olan BHA bileşenleri Şekil 8 ve Şekil 9’da görülmektedir. BHA; gıda ambalajı, hayvan yemi, kozmetik ve petrol ürünlerinde antioksidan ve koruyucu özellik gösterir (Lam, Pai, ve Wattenberg, 1979).

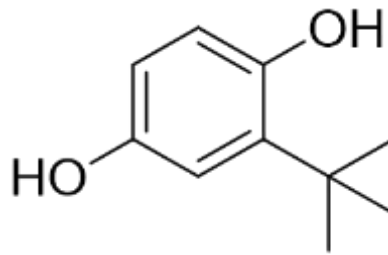


**Şekil 8.** 3-tert-butil-4-hidroksianisol



**Şekil 9.** 2-tertbutil-4-hidroksianisol

Şekil 10’da molekül formülü görülen TBHQ genellikle gıda katkı maddesi olarak E319 koduyla koruyucu olarak kullanılmaktadır.



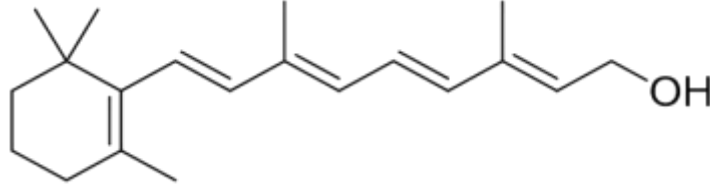
**Şekil 10.** TBHQ (Tertbutil hidrokinon)

### 2.6.2. Doğal Antioksidanlar

Doğal antioksidanlar besinlerle dışarıdan alınabileceği gibi organizma tarafından da sentezlenebilir.

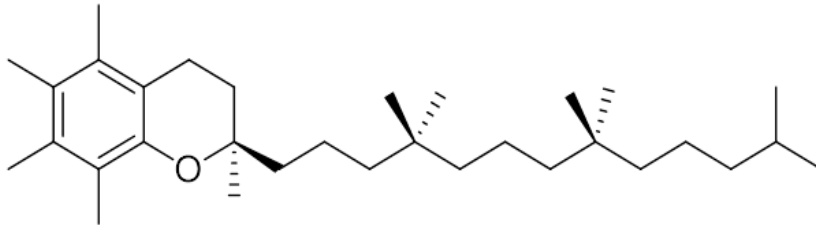
### 2.6.2.1. Antioksidan Vitaminler

Şekil 11’de görülen ve yağda çözünen vitaminlerden biri olan A vitamini bir lipofilik fitokimyasaldır ve organizmaya girmeleri ile tip-2 diyabette, kardiyovasküler ve kronik hastalıklarda azalmaya neden olurlar (Iddir vd., 2019).



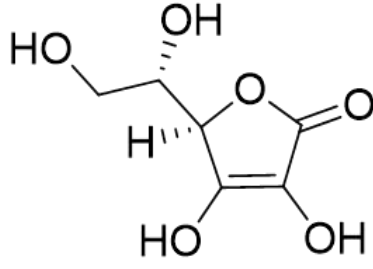
Şekil 11. Vitaminini A’nın kimyasal yapısı

Antioksidan özellik gösteren E vitamini yağda çözünen oldukça önemli bir vitamindir. E vitamini izomerlerinden antioksidan karakteristiği en yüksek olan  $\alpha$  tokoferol’dür. Hücre zarında bulunan ve Şekil 12’de kimyasal yapısı görülen vitamin E, lipid peroksidasyonunu engeller, çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerden korunmasını sağlar (Altıner, Atalay, ve Bilal, 2017).



Şekil 12. Vitamin E’nin kimyasal yapısı

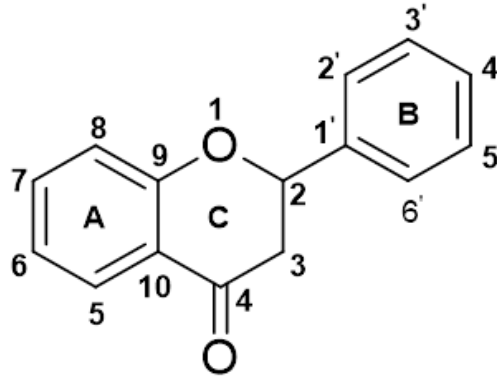
Şekil 13’te kimyasal yapısı görülen, suda çözünen vitaminlerden vitamin C, çeşitli gıdalarda bulunur, besin takviyesi olarak kullanılır ve önemli bir antioksidan maddedir. Ayrıca organizmada çoğu hidroksilasyon tepkimelerinde indirgen özellik gösterir.



**Şekil 13.** Vitamin C'nin kimyasal yapısı

#### 2.6.2.2. Bitkisel Antioksidanlar

Bitkilerde üretilen metabolik ajanların başında yer alan bileşenler fenolik bileşikler veya polifenollerdir ve bunlar ayrıca besinlerin organoleptik özelliklerinden de sorumludur (Fang, Zhang, ve Wang, 2007). Bitkiler; protein, karbohidrat, lipid sentezinin akabinde ikincil metabolizma ürünleri olarak sentezlenen bitkisel antioksidanlar serbest radikallere karşı koruyucudurlar. Ayrıca mevcut bileşikler herbisit ve insektisit olarak da görev yaparlar; fitokimyasallar olarak adlandırılırlar. Bu fitokimyasallar diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve hipertansiyonla mücadelede öne çıkmaktadır. Bitkilerde fenolik asitler ve flavonoidler en fazla bulunan fenolik yapılardır (Robbins, 2003). Bitkilerdeki fenolik asit yoğunluğu ve miktarı çeşitli faktörlerle bağlı değişim gösterir. Bunlar: Sıcaklık, büyüme şartları, tür özellikleri, yetiştirme ortamındaki stres koşulları, biyotik ve abiyotik çevresel etmenlerdir (Zadernowski, Czaplicki, ve Naczki, 2009). Flavonoidler bir aromatik A halkası, bir oksijen içeren heterosiklik halka ve bir de aromatik B halkasından oluşur ve bu da flavan iskeleti olarak tanımlanır. Flavonoid, yapısındaki -OH gruplarının iyi reaktif özellik göstermesinden dolayı kolaylıkla glikozitlenir (Ulusoy, 2010; Can, 2014). Şekil 14'te bir flavonoidin kimyasal yapı formülü görülmektedir.



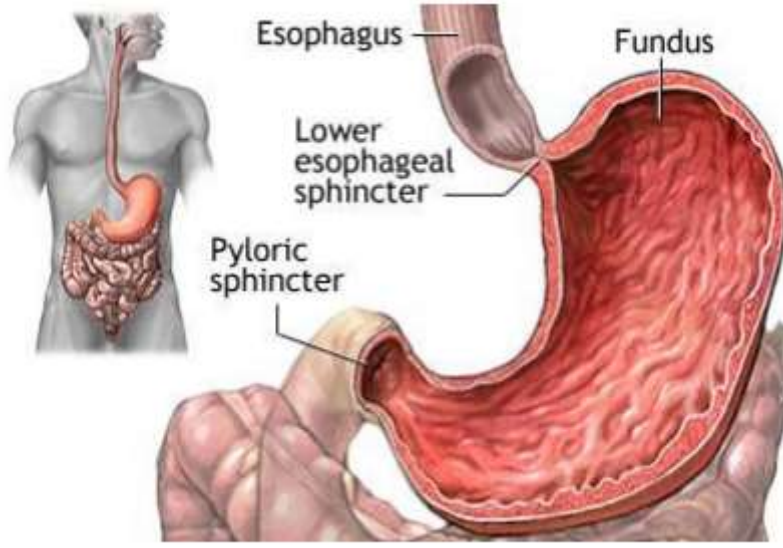
**Şekil 14.** Flavonoidin kimyasal yapısı

Besinlerdeki flavanoidler genel olarak glikozit yapıda olup bu polimerler sindirim sistemimiz tarafından çeşitli şekillerde ayrıştırılır. Flavanoidlerin sağlığa olan en önemli katkısı antioksidan etkileridir. Yalnız bu etkiler bütün flavanoid bileşenleri için aynı olmamakla birlikte flavan çekirdeğinden türetilen bileşenler; bağlandıkları yer, pozisyon ve yer değiştirme şekilleri bakımından antioksidan aktiviteyi etkilerler (Heim, Taliaferro, ve Bobilya, 2002).

## 2.7. Mide

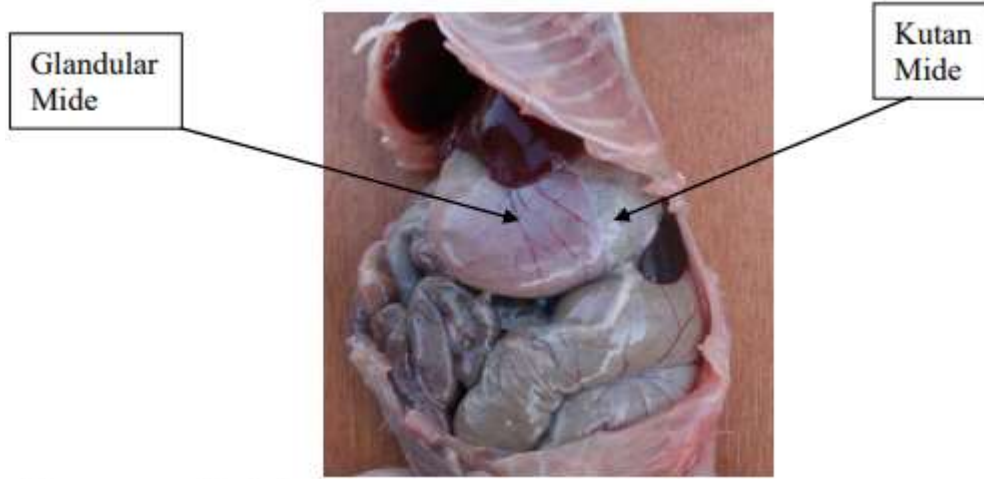
### 2.7.1. Midenin Yapısı ve Anatomisi

Sindirim sisteminin en geniş organı olan mide T11-L1 vertebra yapıları hizasında, özofagus ile duodenum arasında, diafragma'nın altında, karın bölgesinin sol üst kısmında ve ön üst yüzü karaciğer sol lobunun arkasında yer almaktadır (Şekil 15). Sindirimin ikinci fazında görev alan mide, içine alınan yiyecekleri fiziksel olarak kasılma ve gevşeme hareketleriyle, kimyasal olarak asit ve pepsin ile parçalar (Li, Yu, Wu, ve Chen, 2020).



**Şekil 15.** Mide anatomisi (Brandstaeter, Fuchs, Aydın, ve Cyron, 2019)

Mide; şekil, konum, büyüklük bakımından değişiklikler gösteren bir organdır. Canlılarda midenin konumu ve şekli; kişinin yaşına, cinsine, midenin dolu veya boş oluşuna bağlı olarak değişmektedir (Uehara, Elmore, ve Szabo, 2015). İnsanlarda mide tek odacıklı ve çok odacıklı olmak üzere iki bölümden oluşur. Tek odacıklı mide kendi içinde ikiye ayrılmaktadır; birinci tipinde mide iç yüzü glanduler mukoza ile kaplanmıştır. Tek odacıklı midenin ikinci tipinde ise odacığın bir kısmı glanduler mukoza ile kaplanmışken diğer kısmı da kutan ile kaplanmıştır. Sıçan midesinin genel yapısal özellikleri insan midesiyle benzerlik gösterir. İnsandan farklı olarak sıçanlarda; mide yarım ay şeklinde tek odacıklı, farklı renklerdeki iki ana bölümden oluşur. Sıçanlarda, midenin ağırlığı 3.90 g ile 8.50 g arasında değişiklik gösterir. İnsanlarda midenin iç hacmi bebeklerde 30 cm<sup>3</sup>, ergenlikte 1000 cm<sup>3</sup> ve erişkinde 1500 cm<sup>3</sup> kadardır (Sharp, La Regina, ve Suckow, 1998). Midenin büyük kısmını oluşturan glandular bölge olarak isimlendirilirken midenin küçük bölümünü oluşturan ve soluk renkli olan kısım ise kutan bölge olarak bilinir (Uehara vd., 2015). Şekil 16'de sıçan midesinin makroskobik şekli görülmektedir.

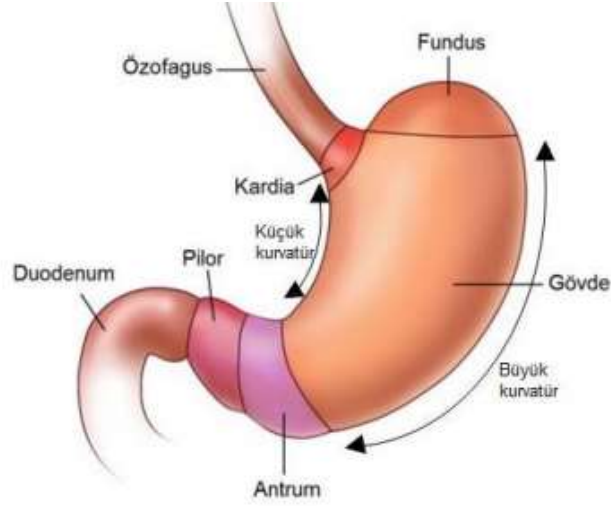


**Şekil 16.** Sıçan midesinin makroskopik görüntüsü (Barlow ve Cairl, 2010)

Mide anatomik olarak 4 bölüme ayrılır:

1. **Pars cardiaca (cardia):** Ostium cardiacum da denilmekte olan cardia özefagusun mideye açıldığı küçük kısımdır.
2. **Fundus gastricus:** Hareketli ve genişlemeye müsait, genellikle gazla dolu olan fundus, kubbe şeklinde ve midenin en üst kısmıdır.
3. **Corpus gastricum:** Midenin fundus ile antrum arasında yer alan en büyük bölümüdür. Korpusun sağı daha düz yapıda olup küçük kurvatür olarak adlandırılırken sol kısmı daha kavislidir ve büyük kurvatür olarak adlandırılır.
4. **Pars pylorica:** Midenin uzak kısmı olarak bilinir ve ikiye ayrılır:
  1. **Antrum (antrum pylorica):** Midenin son kısmıdır.
  2. **Pilor kanalı (canalis pylorica):** Sindirim esnasında gevşeme kasılma hareketleriyle gıda maddelerinin sindirilebilir hale getirilmiş şekli olan kimusun mideden duodenuma geçmesine izin verir (Moore ve Agur, 1995; Arıncı ve Elhan, 2001; Drake, Vogl , ve Mitchell, 2007).

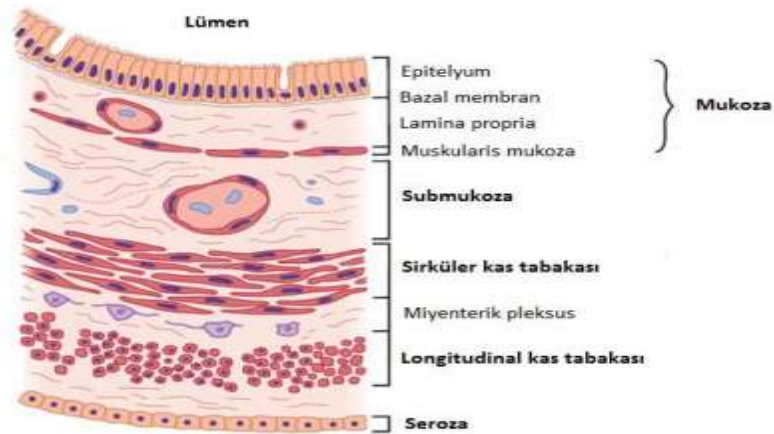
Şekil 17’de midenin anotomik bölümleri görülmektedir.



**Şekil 17.** Midenin anatomik bölümleri (Ellis, 2011)

### 2.7.2 Mide Histolojisi ve Fizyolojisi

Mide duvarı histolojik olarak sindirim kanalının diğer kısımları gibi dört katmandan oluşmuştur. Bu katmanlar tunika mukosa, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza'dır. Tunika mukosa; epitel, lamina propria ve muskularis mukosa olmak üzere üç alt katmandan oluşmuştur (Şekil 18).



**Şekil 18.** Midenin histolojik yapısı (Barrett, Barman, Brooks, ve Yuan, 2019)

**Tunika Mukoza:** Midenin iç yüzünü örten tabakadır.

**Epitel (epithelium):** Tek katlı prizmatik hücrelerden oluşur; örtü ve salgı epiteli özelliğindedir ve mukus salgılayarak yüzeyde koruyucu kalın tabaka oluşturur.

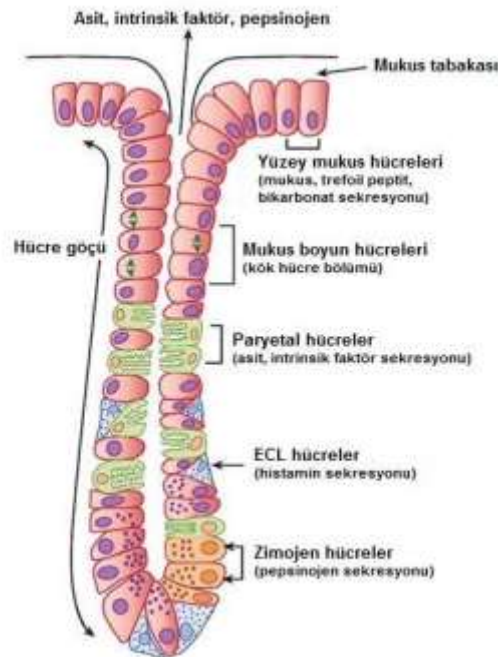
**Muskularis mukoza:** Mukozayı submukozayla birleştiren düz kas tabakasından oluşur ve bu kaslar mukozanın hareketini sağlar.

**Submukoza:** En içteki tabakanın altında bulunan çok sayıda sinir, arter, ven, lenf damarları ve elastik liften oluşan gevşek bağ doku tabakasıdır.

**Tunika muskularis:** Sirküler düz kas tabakası, kasılma gevşeme hareketi gerçekleştiren tonik kasılmalardan sorumlu iç kısımlardaki kas tabakasıdır.

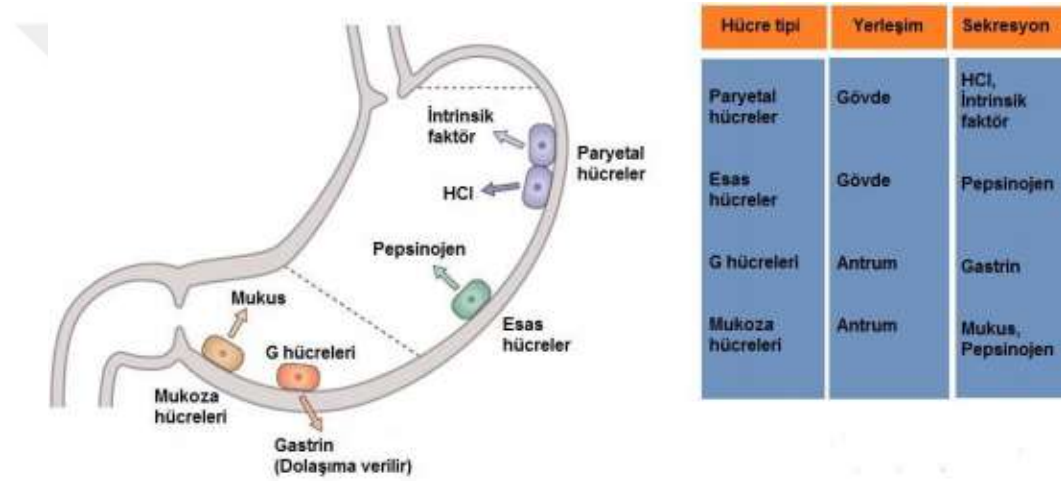
**Tunika serosa:** En dış katmanda bağ dokudan oluşan ve mide hareketleri sırasında sürtünmeyi engelleyen serozayla örtülü olan kısımdır (Kierszenbaum, 2006).

Midenin temel fonksiyonları: Besin maddelerinin geçici olarak depolanmasıyla ve midede pepsin enzimi yardımıyla protein sindiriminin başlaması, mide sıvısı salgısıyla besinlerin parçalanarak karıştırılması, kimusun oluşturulması ve kimusun uygun bir hızla ince bağırsa boşaltılmasıdır (Noyan, 1998). Şekil 19'da mide bezlerinin yapısındaki hücre tipleri görülmektedir. Mide bezleri günde yaklaşık 3000 mL mide sıvısı salgılar ve bu sıvı mide lümenine salgılanır.



**Şekil 19.** Mide bezlerinin yapısındaki hücre tipleri (Barrett vd., 2019)

Yemek tüketildikten sonra salgı miktarı artmaktadır, su ve elektrolitlere ek olarak mide sıvısı dört ana bileşeni vardır. Bu bileşenler; pepsinojen, hidroklorik asit (HCl), intrinsek faktör ve mukustur (Şekil 20) (Costanzo, 2018). Mukoza boyun hücreleri  $\text{HCO}_3$ , mukus ve pepsinojen salgımlarken G hücreleri dolaşıma gastrin salgılar. Mide mukozası yüzeye yapışarak kayganlaşmayı sağlar ve besinlerin iletilmesi için uygun koşulları oluşturur (Guyton ve Hall, 2013). Mukus, epitel üzerinde toplanarak bir tabaka oluşturur ve besinlerin mukozaya etkileşimini önler. En önemlisi ise mukus, bikarbonat iyonlarını bağlayarak mideyi kendi asitliğinden ve mide bezlerinden salgılanan proteolitik enzimlerin sindiriminden korur.



Şekil 20. Gastrik hücre salgıları (Costanzo, 2018)

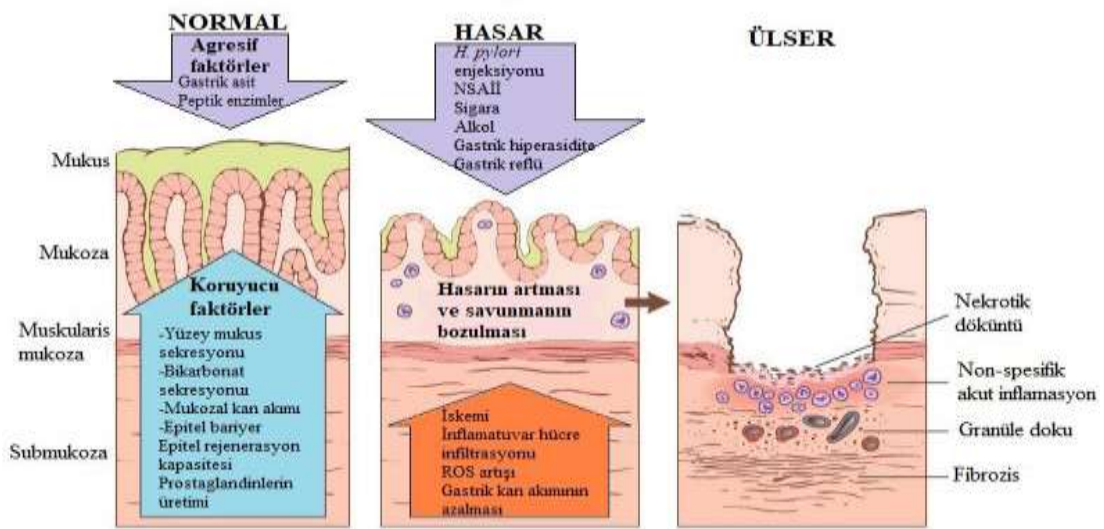
## 2.8. Mide Ülseri

Mide ülseri, gastrik mukozanın hasarı sonucu oluşan doku bozuklukları olarak tanımlanır. Mide ülseri, üst sindirim sisteminin en sık görülen hastalığıdır ve hafif asemptomatik olandan ağır ülseratif olana kadar farklı seviyelerde etki gösterebilir (Webster-Gandy, Madden, ve Holdsworth, 2012). Midede mukozal tabaka bütünlüğünün bozulması, savunma mekanizmalarının zayıflaması ve agresif faktörlerin varlığıyla ilişkilidir. Mide ülseri; özellikle gençler başta olmak üzere, nüfusun %5-10'unu etkileyebilen ciddi bir sağlık sorunudur (Thorsen, Soreide, Kvaloy, Glomsaker, ve Soreide, 2013). Bir kişinin yaşamı sürecinde mide ülseri olabilme ihtimali yaklaşık %10 kadardır (Kılıçarslan, Kalyon, ve Yenice, 2011).

Bu hastalığın esas nedenleri, mukozal tabakadaki bozulma ve mide asit sekresyonundaki artıştır. Bu nedenlere ek olarak *Helicobacter pylori* (H. pylori) enfeksiyonu, sigara ve alkol tüketimi, stres, travma, NSAİİ kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve genetik yatkınlık ta mide ülseri sebepleri arasındadır (Hunt vd., 2015). Özellikle H. pylori ve NSAİİ, dokuda agresif faktörlerin (asit ve pepsin) artışına neden olmaktan ziyade koruyucu mekanizmaları dejenere ederek ederek ülsere yol açar. NSAİİ, mukus sekresyonunu azaltırken, H. pylori proteaz enzimleriyle mukus yıkımına neden olmaktadır (Pawlik vd., 2002).

Mukozal tabaka savunmasının önemli mekanizmaları şunlardır: Yüzey epitel hücrelerinde sağlam tabaka oluşturması, hasar gören hücrelerin hızlı bir şekilde tamiri, mukus ve bikarbonat salgılaması, alkali gelgitini tamponlayan H<sup>+</sup> iyonlarının bulunduğu serozal kısmı bulundurması, mukozal kan akımı ve büyümedir.

Bu koruyucu faktörler ile agresif faktörler arasındaki dengenin bozularak agresif faktörler lehine kayması, gastrik lezyonların oluşmasını teşvik eder (Sánchez-Fidalgo, Martín-Lacave, Illanes, ve Motilva, 2004). Mide mukozasına yeterli kan ve oksijen desteğinin sağlanamadığı durumlarda ortaya çıkan ve iskiyle sonuçlanan mikrosirkülasyondaki tahribat gastrik erozyonlara neden olabilir. Dokuda meydana gelen bu lezyonlar damarların, düz kas hücrelerinin ve subepitelyal miyofibroblastların hasar görmesinden kaynaklanır (Al Asmari vd., 2016) Şekil 21’de gastrik erozyonların sebep olduğu mide ülser patolojisi gösterilmiştir.



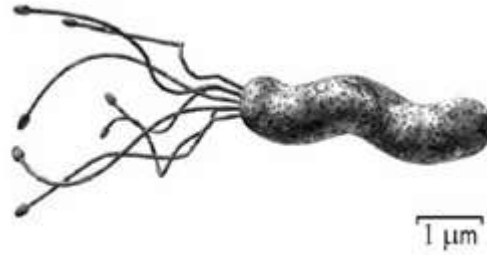
Şekil 21. Mide ülseri patolojisi (Mitchell, Kumar, Abbas, ve Fausto, 2008)

### 2.8.1. Deneysel Mide Ülseri Modelleri

Mide ülserinin nedenlerini açıklamak veya ülser tedavisinde yeni stratejiler geliştirmek amacıyla, midede mukoza hasarına yol açan çeşitli deneysel modeller kullanılmaktadır. Etanol, stres ve NSAİİ kaynaklı mide lezyonları, deney hayvanlarında yaygın olarak kullanılan ülser modelleri arasındadır (Glavin ve Szabo, 1992).

#### 2.8.1.1. Helicobacter Pylori ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli

İnsan midesinin değişken asidik ortamında sıklıkla gelişebilen *Helicobacter pylori* (HP) (Şekil 22), son derece hareketli, gram-negatif, kısa sarmallı ve spiral bir mikroorganizmadır (Marshall ve Warren, 1984).



Şekil 22. *Helicobacter pylori* üç boyutlu gösterimi

HP, midede antruma yerleşerek mukus tabakası içinde, serbest olarak yaşamakla birlikte endotel hücrelerine yapışarak da midedeki varlığını sürdürebilir.

#### 2.8.1.2. Stres ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli

Stres ülserleri genellikle yuvarlak şekilli, çapları 1 cm'den az, midede herhangi bir bölgede bulunabilen küçük lezyonlardır. Stres ülserlerinin, mukozayı koruyucu faktörlerle hasar veren faktörler arasındaki stabilitenin bozulması sonucunda geliştiği görüşü benimsenmiştir. Stres ve mide ülserinin arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme gibi çeşitli stres

yöntemleriyle birlikte mide lezyonları oluşturulan deneysel stres ülseri modeli geliştirilmiştir (Büyükçoşkun, 2002).

Sıçanların soğukta hareketsizleştirilmesi ile uygulanan stres modeli, daha iyi tekrarlanabilir sonuçlar verdiğiinden stresle ilişkili mukoza hasarı için yaygın olarak kullanılan ve klinik olarak uygun deneysel bir modeldir (Jia vd., 2007).

#### **2.8.1.3. Asetik Asit ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli**

Bu model genel olarak çeşitli ilaçların etkisini analiz etmek veya uzun süreli ülserlerin iyileşme sürecinde farklı ajanları test etmek için kullanılmaktadır (Adinortey, Ansah, Galyuon, ve Nyarko, 2013).

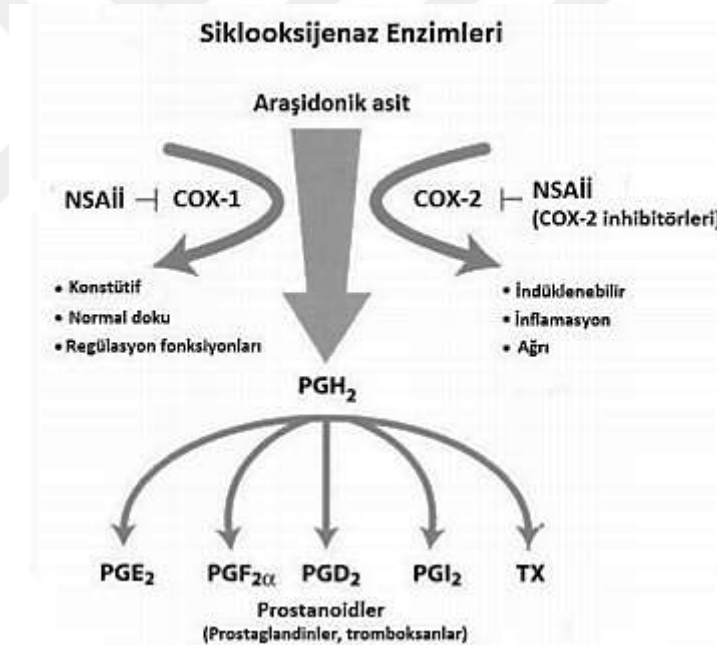
#### **2.8.1.4. Etanol ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli**

Etanol uygulanan akut mide ülserinde; farklı miktarlarda derişik etanolün mide içine uygulanmasıyla mide mukozasında güvenilir ve basit bir şekilde lezyonlar oluşturulabilir. Etanol, midede bikarbonat salgısını azaltıp mukus üretimini inhibe ederek gastrik ülser gelişimi için bir risk faktörü oluşturur. Etanol hızla mukozaya nüfuz eder, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna yol açar ve membranda lipit peroksidasyonuna sebep olur (Liu vd., 2012).

#### **2.8.1.5. NSAİİ ile Oluşturulan Mide Ülseri Modeli**

Non-steroidal, anti-inflamatuvar ilaçlar; analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuvar (inflamasyonu azaltıcı) etkileri olan ajanlardır (Sanchez-Fidalgo vd., 2004). Bu ilaçların uzun süre ve yüksek doz kullanımı mide mukozasında hasara yol açar. NSAİİ'lerin çoğu, organik asit yapısında ve genellikle heterojen olmalarına rağmen homojen organik asit içerikli ilaçlara benzer iyileştirici etki ve yan etki gösteren ilaç grubundandır. NSAİİ'nin neden olduğu gastrik ülserin temel nedeni, araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezi için gerekli COX enzimlerinin aktivitelerinin bloke edilmesi sonucu oluşan epitel hasarıdır (Wallace, McKnight, Reuter, ve Vergnolle, 2000).

COX enzimleri, araşidonik asit metabolizmasının vücut savunma sistemindeki en önemli yolağını oluşturur (Şekil 23). COX-1 normal koşullarda, aktif durumda olan, damar endoteli, böbrek, mide mukozası, kalp ve trombosit hücrelerinde primer enzim olarak bulunur. Bu enzim, aynı zamanda fizyolojik işlevleri düzenleyen, endotel hücrelerde bütünlüğü sağlayan ve mide mukozasını korumada büyük öneme sahip PG'lerin (özellikle  $PGI_2$  ve  $PGE_2$ ) üretiminden sorumludur (Pawlik vd., 2002). Diğer izoform COX-2 ise normal fizyolojik durumlarda dokularda bulunmaz ancak herhangi bir inflamasyon durumunda PG üreten, indüklenebilir bir formdur (Wallace ve Devchand, 2005). COX-2 ürünü PG'ler, inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynarken kızarıklık, ateş, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi karakteristik inflamatuvar semptomlardan sorumludurlar (Smith, Garavito, ve DeWitt, 1996).



**Şekil 23.** Araşidonik asit metabolizması

Günümüzde yaygın olarak kullanılan aspirin, indometazin, ketoprofen, naproksen, piroksikam, mefenamik asit, diklofenak, deksketoprofen, fenoprofen gibi NSAİİ'lerin uzun süreli kullanımı oksidatif strese de neden olmaktadır. Artan oksidatif stres birçok dokuda hasara yol açtığı gibi mide-bağırsak ülserlerinin oluşumunu da tetiklemektedir.

## 2.9. Fındık

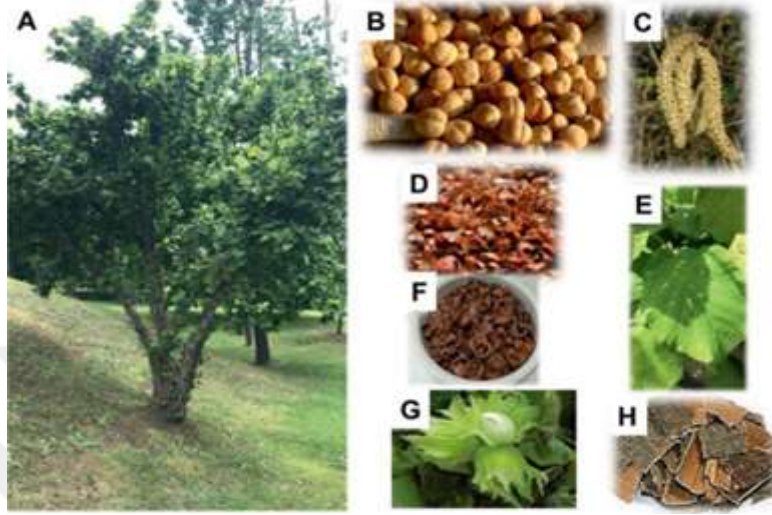
Yetiştiriciliği oldukça yaygın olarak yapılan kabuklu meyvelerden biri olan fındık Betulaceae familyasının Corylus cinsindendir (Alasalvar vd., 2009). Ülkemiz ekonomisinde ciddi önem taşıyan fındıkta dünyadaki hasılatın yaklaşık dörtte üçünü karşılamaktayız. En önemli fındık kültür cinslerinin anayurdu Karadeniz Bölgesi'dir. Bunun böyle olmasının nedeni fındığın ılıman ve nemli iklim şartlarında daha iyi gelişmesi ve bol ürün alınmasıdır. Yıllık bazda kışın en düşük sıcaklığın -8 ila -10 °C'yi, yazın 36-37 °C'yi geçmediği, sıcaklık ortalamasının 13-16 °C ve yıllık yağışın 700 mm'nin üstünde olduğu yerlerde fındık, daha uygun yetiştirme şartlarını bulmuş olur. Türkiye'de % 32.4 ile Ordu ili en fazla fındık üretim alanlarına sahiptir ve bunu sırasıyla Giresun, Gümüşhane, Samsun, Sinop, Sakarya, Kocaeli, Trabzon, Düzce, Zonguldak, Bartın, Kastamonu, izlemektedir. Ülkemizin fındık üretim sahaları oldukça geniş olmasına karşın dekardan alınan ürün miktarı 75-100 kg arasında olup dünyadaki ortalamanın altındadır. Fındık; insan diyetinde, protein, yağ, vitamin ve mineral içeriği açısından önemlidir; bileşiminde ortalama ağırlıkça %11 karbonhidrat, % 62 yağ, % 16 protein içerir (Tatar, Tunç, ve Kahyaoglu, 2013). Fındığın genel kimyasal bileşiminin değer aralıkları Tablo 4' te görülmektedir.

**Tablo 4.** Fındığın genel kimyasal bileşimi

| İçerik      | g/100g   |
|-------------|----------|
| Enerji      | 634 kcal |
| Yağ         | 50-73 g  |
| Protein     | 10-24 g  |
| Karbohidrat | 10-22 g  |
| Selüloz     | 1-3 g    |
| Kül         | 1-3.4 g  |
| Nem         | 2-6.5 g  |

Fındık; insanlar için iyi bir antioksidan kaynağı olmakla birlikte mineral madde, B1, B6 ve özellikle E vitamini bakımından oldukça zengindir. Fındık ağaçlarına ocak, yeşil kabuklu kozasına ise, “çotanak” veya “fındık zurufu” denir. Yeni yapılan bir fındık ocaklığından, beş ila altı yıl sonra meyve alınmaya başlanır

ve en yüksek verime, sekiz ila on yılda ulaşılır. Sert kabuklu fındık meyvesi yaş veya kuru meyve olarak tüketilebilmektedir. Fındık ağacı, meyve ve diğer kısımları Şekil 24’de görülmektedir.



**Şekil 24.** Fındık ağacı, meyva ve diğer kısımları A: Fındık ocağı, B: Fındık meyvası  
C: Erkek çiçekler D: Fındık iç zarı E: Yapraklar F: Fındık kabuğu G: Fındık zurufu  
H: Kabuk

### 2.9.1. Fındık Zurufu

Fındık zurufu; ağaç üzerinde fındık meyvesini dıştan saran, başlangıçta yeşil renkli olan ve hasat olgunlaşırken tabandan başlayarak sarımsı ya da kırmızımsı kahverengi renkli bir bitki dokusudur. Fındığın ucu az veya çok dilimli olarak değişkenlik gösterir ve fındığın türlerine göre meyveyi tamamen veya kısmen örter (Şekil 25). Fındık zurufunun bazı fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 5’de görülmektedir.



**Şekil 25.** Fındık zurufu

**Tablo 5.** Fındık zurufu'nun fiziksel ve kimyasal özellikleri (Özenç vd., 1999)

| Özellikler        | Ortalama değerler |
|-------------------|-------------------|
| Doygunluk (%)     | 330,50            |
| Nem (%)           | 23,10             |
| pH                | 7,09              |
| Organik madde (%) | 93,65             |
| CaCO <sub>3</sub> | 0,00              |
| P (%)             | 0,08              |
| N (%)             | 1,26              |
| K(%)              | 2,75              |
| C (%)             | 40,35             |
| Ca(%)             | 0,61              |
| Mg(%)             | 0,16              |
| Mn (ppm)          | 200               |
| Zn (ppm)          | 22                |
| Cu (ppm)          | 12                |
| Fe (ppm)          | 254               |

Fındık zurufu, ayıklama makineleriyle fındıktan ayrılır. Fındık hasatında fındıktan yaklaşık %33 kuru kabuklu fındık elde edilmekte ve %20 oranında da zuruf arta kalmaktadır. Yıllara göre verim ve atık miktarı farklı olmakla birlikte, fındıktan her yıl ortalama 500.000 ton civarında tarımsal atık ortaya çıkmaktadır (Aygün, 2015). Fındık zurufunun yaygın bir kullanım alanı yoktur ancak zuruf kompozitinin gübre olarak fındık bahçelerinde kullanılabilmesi için birtakım çalışmalar yapılmıştır (Özenç, Özenç, ve Çaycı, 2006).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Fındık Zurufunun Toplanması ve Öğütülmesi**

Betulceae familyası içinde yer alan *Corylus avellana L.* tipi fındık zurufu Giresun ili Bulancak merkez köyünden 2018 yılı Ağustos ayında temin edilmiştir. Fındık zurufu numuneleri 37°C'lik etüvde kurutuldu, ardından öğütücü yardımıyla toz haline getirildi. Toz haline getirilen numuneler ekstraksiyon (özütleme) işlemlerinde kullanılmak üzere -20°C' de muhafaza edilmiştir.

#### **3.2. Ekstraktların Hazırlanışı**

Toz halindeki fındık zurufu numunesinden 5'er g tartıldı ve 100 mL metanol ilave edildikten sonra çalkalamalı inkübatör'de oda sıcaklığında 1 gece inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işleminden sonra filtre kâğıdı yardımıyla alınan süzüntü, içerisinde bulunan metanolü uzaklaştırmak amacıyla evaporatöre yerleştirildi. Evaporatör sonrası elde edilen özütlerin kuru ağırlıkları 100 mg/mL olacak şekilde %1'lik dimetilsülfoksitte (DMSO) çözüldü ve taylorlerde kullanılmak üzere aligotlanarak -20 °C' de saklandı.

#### **3.3. Etik Kurul**

Bu çalışma etik protokolleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun "2020/03" karar numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarında yürütülmüştür.

#### **3.4. Sıçanların Ortam Şartları**

Mevcut çalışmada; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden alınan 12-14 haftalık ve ağırlıkları 250-300 g olan 32 adet

Sprague Dawley ırkı erkek sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar her kafeste 8 adet hayvan olacak şekilde şeffaf polietilen kafeslerde tutuldu. Beslenmeleri standart pellet yemi ve musluk suyuna erişimleri *ad libitum* olacak şekilde sağlandı. Sıçanlar adaptasyon amacıyla 1 hafta boyunca, ışığı önce 12 saat aydınlık-12 saat karanlık foto periyotta, nemi %55 ( $\pm$ %5) ve sıcaklığı 23 ( $\pm$ 2) °C olan standart laboratuvar koşullarında tutuldu. Adaptasyon süresinden sonra tüm gruplarda 8 adet hayvan olacak şekilde 4 farklı deney grubu oluşturulmuştur.

#### 3.4.1. Deney Grupları

Literatürde indometazin ile oluşturulmuş mide ülseri modelleri ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; sıçanlara antiülserojenik aktivite için verilen ve antioksidan etkiye sahip maddeler genellikle antioksidan madde miktarı/sıçan vücut ağırlığı olarak 25-200 mg/Kg aralığında değişmektedir (Halici vd., 2005; Taşdemir ve Boyacıoğlu, 2019; Küçükler, Kandemir, ve Yıldırım, 2022). Bu çalışmada miktar olarak belirlenen düşük ve yüksek doz fındık zuruf özütleri literatürde genel olarak kullanılan doz aralığı skalasına uygun biçimde belirlenmiştir.

**Grup 1: Sağlıklı Kontrol Grubu:** Bu gruptaki sıçanlara üç haftalık deney süresince belirli aralıklarla oral gavaj yoluyla içme suyu verildi ve herhangi başka bir işlem uygulanmadı. Bu süre sonunda sıçanlara 24 saatlik açlığı takiben ketamin ile anestezi uygulanarak sakrifiye edildi.

**Grup 2: Vaka Grubu:** Bu gruptaki sıçanlara üç haftalık deney süresince belirli aralıklarla oral gavaj yoluyla içme suyu verildi ve herhangi başka bir işlem uygulanmadı. Bu süre sonunda sıçanlara 24 saatlik açlığı takiben 25 mg/Kg indometazin uygulanarak gastrik ülser yapıldı; 6 saat sonra ketamin ile anestezi uygulanarak sakrifiye edildi

**Grup 3: Düşük Doz Fındık Zurufu Grubu (50 mg/Kg):** Bu gruptaki sıçanlara üç hafta boyunca oral gavaj yoluyla 50 mg/Kg fındık zurufu özütü uygulandı. Bu periyodun sonunda sıçanlara 24 saatlik açlığı takiben son doz olarak oral gavaj yoluyla 50 mg/Kg fındık zuruf özütü ve 25 mg/Kg indometizin uygulanarak gastrik ülser yapıldı. 6 saat sonra ketamin ile anestezi uygulanarak sakrifiye edildi.

**Grup 4: Yüksek Doz Fındık Zurufu Grubu (100 mg/Kg):** Bu gruptaki sıçanlara üç hafta boyunca oral gavaj yoluyla 100 mg/Kg fındık zurufu özütü uygulandı. Bu periyodun sonunda sıçanlara 24 saatlik açlığı takiben son doz olarak oral gavaj yoluyla 100 mg/Kg fındık zurufu özütü ve 25 mg/Kg indometizin uygulanarak gastrik yapıldı; 6 saat sonra ketamin anestezi uygulanarak sakrifiye edildi.

### **3.5. Doku Örneklerinin Toplanması**

3 haftalık fındık zuruf özütü ile muamele sonunda sıçanlar anestezi altında sakrifiye edildi. Sıçanların mide dokusu diseke edilerek uygun miktarda mide dokusu histolojik analizler için %10 formaldehit solüsyonuna koyuldu. Biyokimyasal analizler için alınan mide dokuları sıvı azota daldırılarak donduruldu. Alınan dokular biyokimyasal analizlerde kullanılmak üzere aligotlanarak -20 °C’de saklandı.

### **3.6. Biyokimyasal İşlemler**

#### **3.6.1. Kullanılan Cihazlar ve Markaları**

Yapılan deneylerde kullanılan cihazlar ve markaları Tablo 6’ da sunulmuştur.

**Tablo 6.** Kullanılan cihazlar ve markaları

| <b>Cihazın Adı</b>                   | <b>Markası</b>                   |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Çeşitli hacimlerde otomatik pipetler | Brand, Socorex                   |
| Pastör pipet                         | Lp Italiana Spa                  |
| Çeşitli cam malzemeler               | Iso Lab, Intro Lab               |
| Soğutmalı santrifüj                  | Thermo SCIENTIFIC Multifuge 3SR+ |
| Çalkalamalı su banyosu               | Memmert WNB 14                   |
| Evaporatör                           | Heidolph Laborota 4000           |
| El homojenizatör                     | WiseTis                          |
| pH Metre                             | Thermo Scientific Orion 3 star   |
| Mikroplaka okuyucu                   | Thermo Scientific Multiskan GO   |
| Mikroplaka yıkayıcısı                | Biotek ELX50/8                   |
| Isıticılı manyetik karıştırıcı       | Are Velp Scientifica             |
| Hassas analitik terazi               | Precisa XB 220 A                 |
| Vorteks                              | Velp scientica                   |
| Buzdolabı                            | Beko BK 7121 T                   |
| Derin dondurucu                      | Vestel FT-290                    |

### **3.6.2. Kullanılan Kimyasallar ve Markaları**

Yapılan deneylerde kullanılan kimyasal maddeler ve markaları Tablo 7’de sunulmuştur.

**Tablo 7.** Kullanılan kimyasallar ve markaları

| <b>Kimyasal Adı</b>                                               | <b>Markası</b> |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|
| Di sodyum hidrojen fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )           | HIMEDIA        |
| Sodyum di hidrojen fosfat, anhidrat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) | HIMEDIA        |
| DMSO                                                              | HIMEDIA        |
| Potasyum klorid (KCl)                                             | HIMEDIA        |
| Asetik asit                                                       | MERCK          |
| Hidroklorik asit (HCl)                                            | MERCK          |
| Tiyobarbitürik asit (TBA)                                         | MERCK          |
| Tri sodyum sitrat ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ) | MERCK          |
| Metanol                                                           | MERCK          |
| Sodyum dodesil sülfat (SDS)                                       | Sigma-Aldrich  |
| Redükte glutatyon (GSH)                                           | Sigma-Aldrich  |
| Ditiyobis 2 nitrobenzoik asit (DTNB)                              | Alfa Aesar     |
| 1,1,3,3 Tetrametoksipropan (TEP)                                  | Fluka          |

### **3.6.3. Homojenatların Hazırlanması**

Mide doku numuneleri 0,1 g olacak şekilde tartılıp falkon tüpleri içine alındı. Alınan doku numunelerinin üzerine 1/10 g/mL olacak şekilde homojenizasyon tamponu ilave edildi. Falkon tüplerindeki mide dokuları el homojenizatör cihazında 30 saniye boyunca, parçalanıncaya kadar homojenize edildi. Parçalanmış mide dokuları eppendorf tüplerine alıgotlandı ve ilk olarak  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de ardından  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi.  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 1 gece bekletilen ve sonra oda sıcaklığına alınan mide dokuları çözündükten sonra tekrar  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de bekletildi ve ardından  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'ye alınarak termal şoka uğratıldı. Bu işlem 3 gün boyunca tekrarlandı. Termal şoka uğramış olan homojenize mide dokuları santrifüj cihazında  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 5000 g'de 10 dk. santrifüj edildi. Santrifüjden çıkan dokuların süpernatant kısımları biyokimyasal analizlerinin yapılması için yeni eppendorf tüplerine alındı.

### 3.6.4. TBARS Tayini

TBARS tayini; Ohkawa vd., (1979)'nın modifiye yöntemine göre Lipit peroksidasyonun ürünü olarak oluşan malondialdehitin (MDA) tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi ile ısıtılması sonucu pembe renkli kompleks meydana getirilir.

Meydana gelen renkli kompleksin konsantrasyonu spektrofotometrik yöntemle standart grafiği kullanılarak nmol/mL değerleri bulundu ve bulunan değerler doku başına nmol/g doku olarak hesaplandı.

#### 3.6.4.1. Kullanılan Çözeltiler

**Tablo 8.** TBARS tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

| Çözelti                     | Hazırlanışı                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doku homojenizasyon tamponu | 0,94 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1,73 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 10,44 g KCl tartılıp 800 mL saf suda çözülerek pH 7,4 olacak şekilde ayarlandı ve 1000 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı. |
| %8,1'lik SDS                | 8,1 g SDS tartıldı, saf suda çözülerek 100 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı.                                                                                                                   |
| %50'lik asetik asit         | 50 mL asetik asit saf suda çözülerek 100 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı.                                                                                                                     |
| %0,8'lik TBA                | %50'lik asetik asit çözeltisinde 0,8 g TBA tartılıp çözüldü ve %50'lik asetik asitle 100 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı.                                                                     |
| %20'lik asetik asit         | 20 mL asetik asit 80 mL saf suda çözülerek pH 3,5 olacak şekilde ayarlandı ve son hacim 100 mL'ye tamamlandı.                                                                                              |

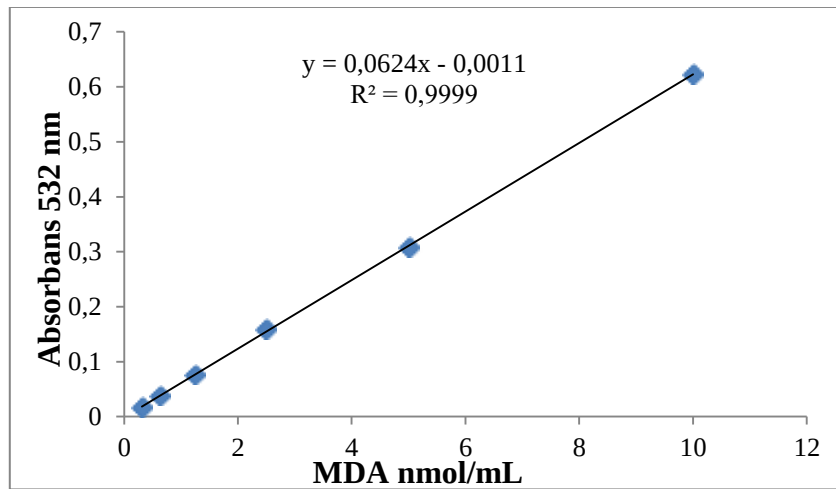
#### 3.6.4.2. Deneyin Yapılışı

Standart çözeltiler için 1.6  $\mu\text{L}$  MDA standardı olan 1,1,3,3 Tetrametoksipropan'dan (TEP) alınıp 50 mL 0.01 M Hidroklorik asit ile balon jodede

son hacme tamamlanır. Elde edilen 200 nmol/mL stok MDA çözeltisinden 10 nmol/mL, 5 nmol/mL, 2,5 nmol/mL, 1,25 nmol/mL, 0,625 nmol/mL ve 0,3125 nmol/mL olacak şekilde seri dilüsyonlar yapılarak standart çözeltileri hazırlandı. Eppendorf tüplerine tabloda belirtilen miktarlarda pipetlemeler yapıldıktan sonra çalkalamalı su banyosunda 100 °C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Su banyosundan alınan numuneler (tüpler) +4 °C’de 10 dk. 750 devirde santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra alınan tüplerden üç tekrar olacak şekilde mikropılaka üzerinde numune standart ve kör için belirlenen kuyucuklara 200 µL pipetleme yapıldı. Absorbansları 532 nm’de okutulup standart grafiğı yardımıyla hesaplamalar yapıldı ve TBARS değeri doku başına verilerek nmol/g doku şeklinde hesaplandı.

**Tablo 9.** TBARS analizi için pipetleme miktarları

| Çözeltiler          | Kör    | Numune | Standart |
|---------------------|--------|--------|----------|
| Deiyonize su        | 200 µL | -      | -        |
| Standart çözeltiler | -      | -      | 200 µL   |
| Numune çözeltisi    | -      | 200 µL | -        |
| %20’lik asetik asit | 375 µL | 375 µL | 375 µL   |
| %0,8’lik TBA        | 375 µL | 375 µL | 375 µL   |
| %8,1’lik SDS        | 50 µL  | 50 µL  | 50 µL    |



**Şekil 26.** MDA standart grafiğı

### 3.6.5. Toplam Tiylol (TT) Tayini

Tiylol grupları; oksidatif stresi dengelemek için serbest oksijen radikallerinin oluşumunu veya bu radikallerin aktivitelerini azaltıcı etki gösteren ve yapılarında sülfidril (-SH) grubu içeren organik bileşiklerdir.

Toplam Tiylol tayin yöntemi mide dokuların homonejatlari elde edildikten sonra alınan süpernatant kısmındaki serbest sülfidril grupların Ellman reaktifiyle meydana getirdiği sarı rengin spektrofotometrik yöntemle ölçülmesine dayanmaktadır (Ellman, 1959).

#### 3.6.5.1. Kullanılan Çözeltiler

**Tablo 10.** Toplam Tiylol tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

| Çözelti                                   | Hazırlanışı                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doku homojenizasyon tamponu               | 0,94 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1,73 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 10,44 g KCl tartılır 800 mL saf suda çözülerek pH 7,4 olacak şekilde ayarlandı ve 1000 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı. |
| 0,3 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ çözeltisi | 2,13 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ tartılıp saf suda çözülerek 50 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı.                                                                                              |
| Ellman ayıracı çözeltisi                  | %1'lik sodyum sitrat çözeltisi içerisinde 0,004 g DTNB reaktifi çözülerek 10 mL'lik balon jodede son hacme tamamlandı.                                                                                     |

#### 3.6.5.2. Deneyin Yapılışı

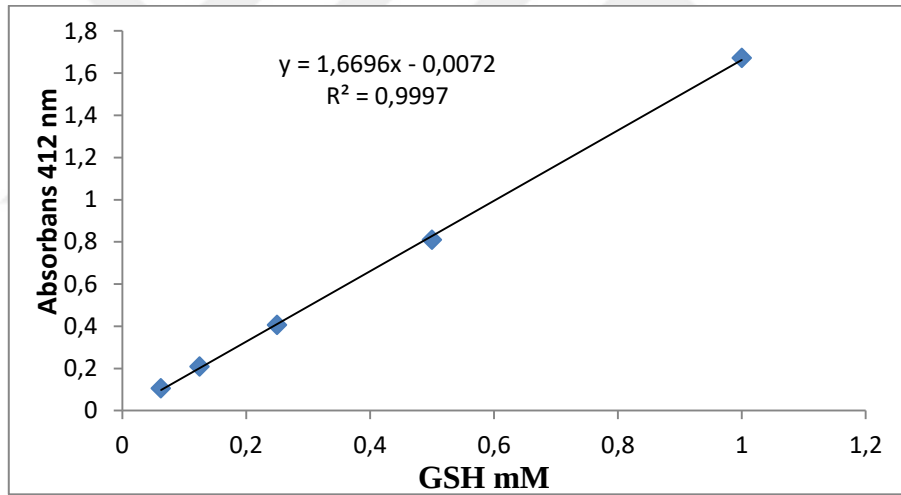
GSH standartı; 0.0031 g L-glutatyon reduced tartıldı, saf suda çözülerek 10 mL'lik bir balon jodede son hacme tamamlandı ve 10 mM'lık stok çözeltisi hazırlandı.

Stok çözeltiden 1 mM, 0,5 mM, 0,25 mM, 0,125 mM, 0,0625 mM konsantrasyonlarındaki standart çözeltiler seri dilüsyon yapılarak günlük olarak hazırlandı.

**Tablo 11.** Toplam Tiyol tayini için pipetleme miktarları

|                                        | Kör      | Numune   | Standart |
|----------------------------------------|----------|----------|----------|
| Deiyonize su                           | 41,7 µL  | -        | -        |
| Standart çözeltiler                    | -        | -        | 41,7 µL  |
| GSH çözeltisi                          | -        | 41,7 µL  | -        |
| 0,3 M Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | 116,6 µL | 116,6 µL | 116,6 µL |
| Ellman Ayırıcı                         | 41,7 µL  | 41,7 µL  | 41,7 µL  |

Her bir numune için ölçümler üç tekrar şeklinde çalışılarak Tablo 11'deki gibi pipetleme yapıldı. Spektrofotometre cihazında 412 nm dalga boyundaki absorbanslar okutuldu ve standart grafiği kullanılarak hesaplandı. TT düzeyleri doku başı verilip nmol/g doku şeklinde hesaplandı.



**Şekil 27.** GSH standart grafiği

### 3.7. Histolojik Doku Takip İşlemleri

Sıçanlardan alınan mide dokusundaki kesitler %10'luk formalin solüsyonunda 48 saat süre ile fiksasyon işlemine tabi tutulmuştur. Mide dokusu numuneleri doku takip kasetleri içine koyularak doku takip cihazında (ThermoScientific™ Citadel 2000) Tablo 12'de gösterildiği gibi rutin histolojik doku takibi süreçlerinden geçirildi.

**Tablo 12.** Histolojik doku takip aşamaları

| İşlem          | Madde             | Süre       |
|----------------|-------------------|------------|
| Tespit         | %10'luk Formalin  | 48-72 saat |
| Dehidratasyon  | %50'lik Etanol 1  | 180dakika  |
| Dehidratasyon  | %50'lik Etanol 2  | 75dakika   |
| Dehidratasyon  | %60'lık Etanol    | 90dakika   |
| Dehidratasyon  | %70'lik Etanol    | 90dakika   |
| Dehidratasyon  | %80'lik Etanol    | 60dakika   |
| Dehidratasyon  | %96'lık Etanol    | 60dakika   |
| Dehidratasyon  | %100'lık Etanol 1 | 75dakika   |
| Dehidratasyon  | %100'lık Etanol 2 | 75dakika   |
| Şeffaflaştırma | Ksilen 1          | 90 dakika  |
| Şeffaflaştırma | Ksilen 2          | 90 dakika  |
| Parafinizasyon | Parafin 1         | 60 dakika  |
| Parafinizasyon | Parafin 2         | 210 dakika |
| Bloklama       |                   |            |

Doku takibi işleminin ardından mide dokusu örnekleri parafin bloklama cihazına (Leica EG 1150 H) alındı, sert parafin ile bloklandı ve parafin bloklardan kesit alma işlemiyle devam edildi. Parafin bloklardan rotary mikrotom ile 4-5 µm kalınlığında seri kesitler alındı (Leica RM2255). Adhesivli ve pozitif şarjlı lamlara (Superior Marinfeld Histobond+) yerleştirildi.

### 3.7.1. Hematoksilen–Eozin Boyama Yöntemi

Mide dokusuna ait parafin bloklardan alınan 4-5 µm kalınlığındaki kesitler boyama cihazı (Leica ST5020) ile Tablo 13'de belirtildiği şekilde hematoksilen-eozin ile boyandı.

**Tablo 13.** Hematoksilen eozin boyama prosedürü

| İşlem            | Madde               | Süre               |
|------------------|---------------------|--------------------|
| Deparafinizasyon | 60 °C'lik Ettiv     | 60 dakika          |
| Deparafinizasyon | Boyama cihazı fırın | 5 dakika           |
| Deparafinizasyon | Ksilen              | 3 dakika           |
| Deparafinizasyon | Ksilen              | 3 dakika           |
| Rehidratasyon    | %100'lük etanol     | 1 dakika           |
| Rehidratasyon    | %96'lık etanol      | 2 dakika           |
| Rehidratasyon    | %90'lık etanol      | 2 dakika           |
| Rehidratasyon    | %80'lik etanol      | 2 dakika           |
| Rehidratasyon    | %70'lik etanol      | 2 dakika           |
| Yıkama           | Musluk suyu         | 5 dakika           |
| Yıkama           | Distile su          | 5 dakika           |
| Boyama           | Harris Hematoksilen | 1 dakika 10 saniye |
| Yıkama           | Musluk Suyu         | 5 dakika           |
| Boyama           | Eozin yellow        | 8 dakika 30 saniye |
| Yıkama           | Musluk suyu         | 15 saniye          |
| Dehidratasyon    | %70'lik etanol      | 20 saniye          |
| Dehidratasyon    | %80'lik etanol      | 15 saniye          |
| Dehidratasyon    | %90'lık etanol      | 15 saniye          |
| Dehidratasyon    | %100'lük etanol     | 15 saniye          |
| Dehidratasyon    | %100'lük etanol     | 15 saniye          |
| Şeffaflaştırma   | Ksilen              | 5 dakika           |
| Şeffaflaştırma   | Ksilen              | 10 dakika          |
| Şeffaflaştırma   | Ksilen              | 1 saat             |
| Kapama           | Entellan            | Kapama             |

### 3.7.2. Semi-kantitatif Analiz

H+E ile boyanmış kesitler gastrik ülser çalışmalarına uygun olarak müközal epitel kayıpları, gastrik hücrelerde nekrozis oluşumuna bağlı ödematöz alanlar, lamina propria'da infiltratif alanlar, gastrik bez yapısında bozulmalar ve vasküler konjesyon göz önünde bulundurularak histopatolojik hasar skoru Tablo 14'de gösterildiği gibi gradelendi (Arab, Ashour, Gad, Mahmoud, ve Kabel, 2021; Ahmed, Mohanad, Ahmed, Aboulhoda, ve El-Awdan, 2021). Her bir sıçana ait preparatta 20 adet farklı alan çalışmanın grupları açısından karşılaştırılmış iki histopatolog aracılığıyla skorlandı.

**Tablo 14.** Histopatolojik hasar skoru (HHS)

| Skor                                  | Bulgu         |
|---------------------------------------|---------------|
| <b>Mukozal epitelde fokal dökülme</b> |               |
| 0                                     | %5 'den az    |
| 1                                     | %6-%25 arası  |
| 2                                     | %26-%50 arası |
| 3                                     | %50'den fazla |
| <b>Mukozal Nekrozis</b>               |               |
| 0                                     | %5 'den az    |
| 1                                     | %6-%25 arası  |
| 2                                     | %26-%50 arası |
| 3                                     | %50'den fazla |
| <b>Ödematöz alanlar</b>               |               |
| 0                                     | %5 'den az    |
| 1                                     | %6-%25 arası  |
| 2                                     | %26-%50 arası |
| 3                                     | %50'den fazla |
| <b>İrregüler gastrik bezler</b>       |               |
| 0                                     | %5 'den az    |
| 1                                     | %6-%25 arası  |
| 2                                     | %26-%50 arası |
| 3                                     | %50'den fazla |
| <b>Lamina propria infiltrasyonu</b>   |               |
| 0                                     | %5 'den az    |
| 1                                     | %6-%25 arası  |
| 2                                     | %26-%50 arası |
| 3                                     | %50'den fazla |
| <b>Vasküler Konjesyon</b>             |               |
| 0                                     | %5 'den az    |
| 1                                     | %6-%25 arası  |
| 2                                     | %26-%50 arası |
| 3                                     | %50'den fazla |

### 3.8. İstatistiksel Analiz

Biyokimyasal analizler sonucu elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov–Smirnov testine göre belirlendi. Sayısal olan verilerin merkezi eğilimleri parametrik olanlar aritmetik ortalama (X) ve standart sapma (SD), nonparametrik olanlar ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] şeklinde ifade edildi. Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arası varyans analizi ANOVA tesine göre, nonparametrik olanlar ise Kruskal-Wallis (ikili karşılaştırılması Mann-Whitney U testi) testine göre yapıldı. Gruplardaki değişkenler arasındaki ilişki

Spearman ya da Pearson korelasyon testine göre belirlendi. İstatistiksel olarak anlamlılık derecesi  $p < 0.05$  kabul edildi.

Semi-kantitatif histopatolojik analizler sonucu elde edilen tüm veriler SPSS 18.0 (IBM, Armonk, NJ, USA) istatistik programıyla hesaplandı. Semikantitatif analizlerle elde edilen parametrik olmayan veriler maksimum ve minimum değerler dikkate alınarak median- %25'lik ve %75'lik çeyreklik dilimler arası değerler şeklinde hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar kullanılmasıyla non-parametrik Krukall Wallis testi ve bunu takiben bir Tamhane T2 testi uygulanarak analizler yapıldı ve grupların sayısal verileri analize tabi tutuldu (P değeri  $< 0.05$  anlamlı olarak seçildi).



## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyokimyasal Bulgular

Çalışma gruplarının mide TBARS ve TT gruplarının düzeyleri Tablo 15’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, mide doku TBARS düzeyleri; sağlıklı kontrol grubuna göre vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Vaka grubuna göre yüksek doz fındık zurufu grubunun TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir ( $p<0,01$ ).

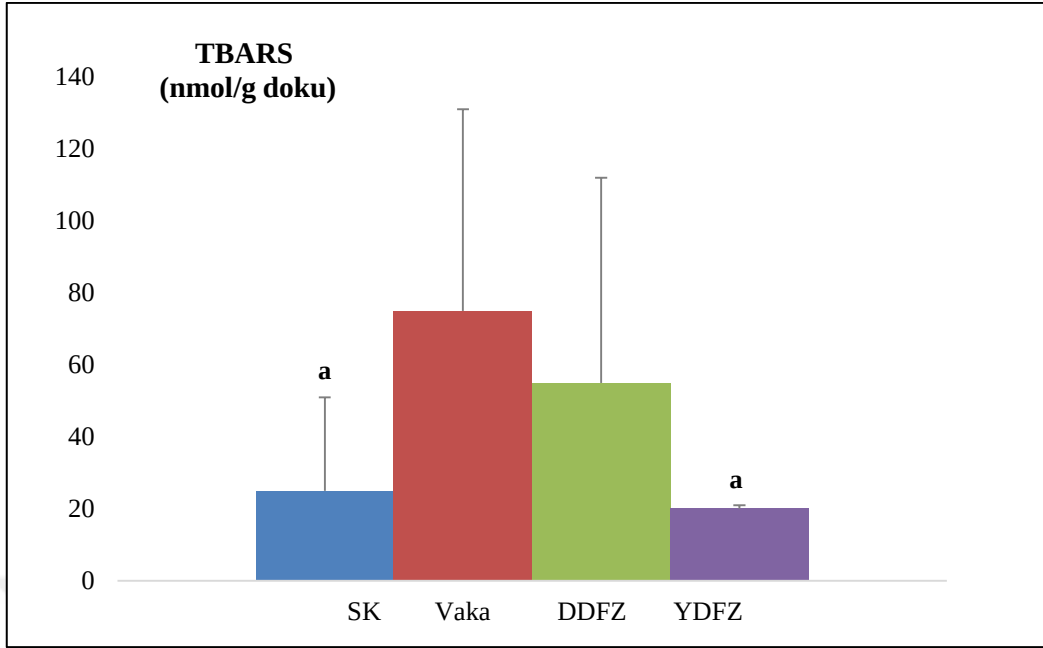
Mide dokusundaki TT düzeylerinde; sağlıklı kontrol grubuna göre vaka grubu ve yüksek doz fındık zuruf grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalama görülmüştür ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde düşük doz fındık zurufu ve yüksek doz fındık zurufu grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Vaka grubuna göre düşük doz fındık zurufu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p<0,05$ ).

**Tablo 15.** Çalışma gruplarının mide dokusunda TBARS ve Toplam TİYOL düzeyleri

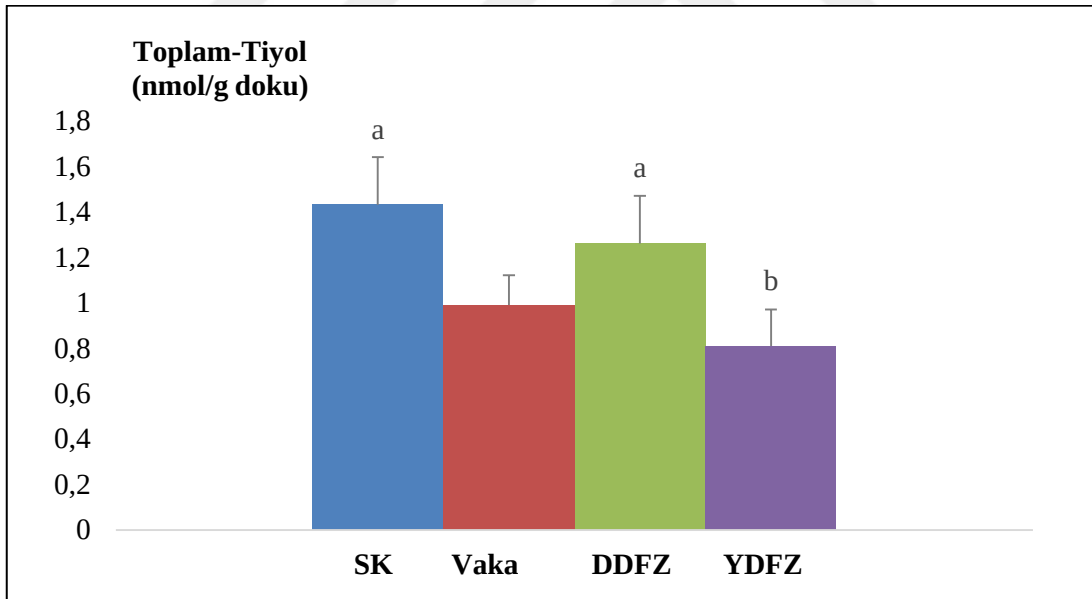
| Gruplar(n:8)                  | TBARS (nmol/g doku) | TT (nmol/g doku)         |
|-------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Sağlıklı Kontrol              | 25(26) <sup>a</sup> | 1,40 ± 0,21 <sup>a</sup> |
| Vaka                          | 75(56)              | 0,98 ± 0,13              |
| Düşük Doz Fındık Zuruf (DDFZ) | 55(57)              | 1,26 ± 0,21 <sup>a</sup> |
| Yüksek Doz Fındık Zuruf(YDFZ) | 20(5) <sup>a</sup>  | 0,81 ± 0,16 <sup>b</sup> |

a: Diğer gruplardan  $p<0,01$  düzeyde istatistiksel olarak anlamlı farklıdır.

b: DDFZ grubundan  $p<0,01$  düzeyde istatistiksel olarak anlamlı farklıdır.



**Şekil 28.** Çalışma gruplarının mide dokusu TBARS (nmol/g doku) düzeyleri, a: Diğer gruplardan  $p < 0,01$  düzeyde istatistiksel olarak anlamlı farklıdır.



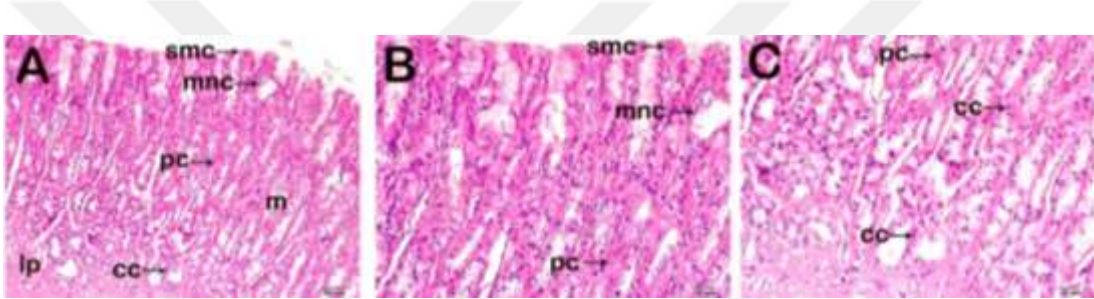
**Şekil 29.** Çalışma gruplarının mide dokusu TT (nmol/g doku) düzeyleri, a: Diğer gruplardan  $p < 0,01$  düzeyde istatistiksel olarak anlamlı farklıdır. b: DDFZ grubundan  $p < 0,01$  düzeyde istatistiksel olarak anlamlı farklıdır.

## 4.2. Histopatolojik Bulgular

### 4.2.1. Hematoksilen ve Eosin Boyama

#### 4.2.1.1. Sağlıklı Kontrol Grubuna Ait Bulgular

Mide dokusuna ait kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinde kontrol grubunda normal yapıdaki yüzeyel müköz, boyuna müköz, pariyetal hücre ve esas hücreden oluşan tipik yapıdaki gastrik mukoza ve gastrik bez yapısı mevcuttu (Tablo 16; HHS: 1(1-1)).

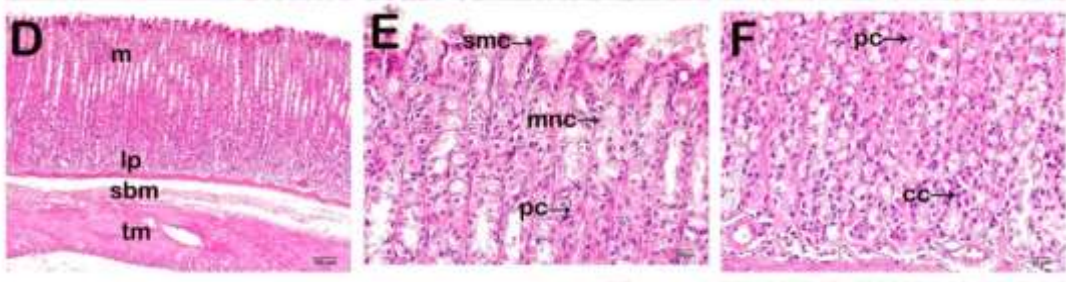


**Şekil 30.** H&E ile boyanmış, kontrol grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri

**A(x10)-B(x40)-C(x40):** Kontrol grubuna ait mide dokusuna ait kesitlerinde yüzeyel müköz hücrelerin (smc) normal yapıda olduğu gözlenmekte. Bunun yanında, boyuna muköz hücreleri (mnc), pariyetal hücreler (pc) ve esas hücrelerinden (cc) oluşan normal yapıdaki gastrik bezler izlenmekte (HHS: 1(1-1)).

#### 4.2.1.2. Düşük Doz Fındık Zurufu Grubuna Ait Bulgular

Düşük doz fındık zurufu grubunda ise yüzeyel müköz, boyuna müköz, pariyetal hücre ve esas hücreden normal yapıda olduğu gözlemlendi (Tablo 16; sırası ile HHS: 2(1-2), HHS: 2(1-3)).

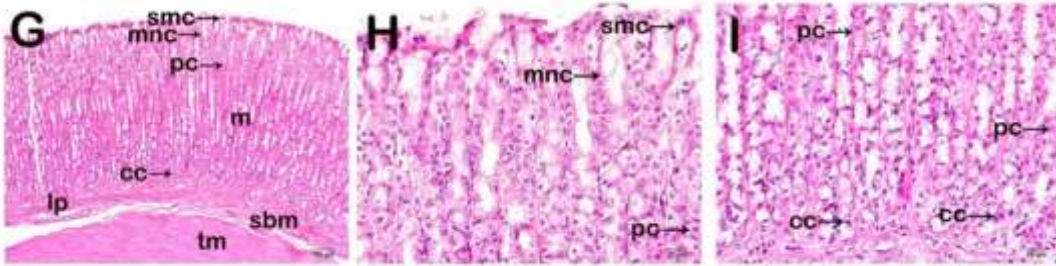


**Şekil 31.** H&E ile boyanmış, düşük doz fındık zurufu grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri

**D(x10)-E(x40)-F(x40):** F düşük doz grubuna ait mide dokusuna ait kesitlerinde normal yapıdaki mukoz ve gastrik bezler gözlemlenmekte (HHS: 2(1-2)).

#### 4.2.1.3. Yüksek Doz Fındık Zurufu Grubuna Ait Bulgular

Yüksek doz fındık zurufu uygulama grubunda yüzeysel müköz, boyuna müköz, pariyetal hücre ve esas hücreden normal yapıda olduğu gözlemlendi (Tablo 16; sırası ile HHS: 2(1-2), HHS: 2(1-3)).

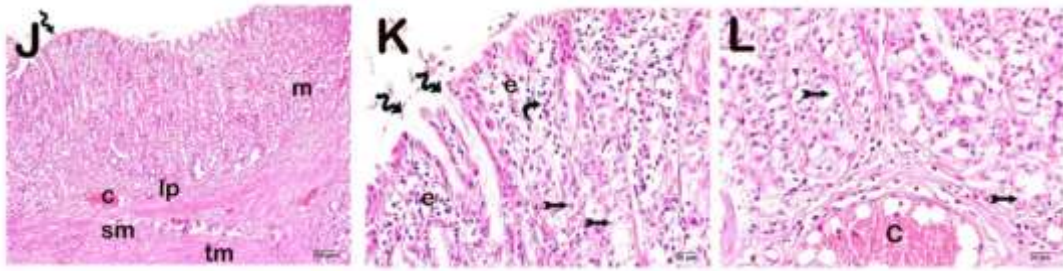


**Şekil 32.** H&E ile boyanmış, yüksek doz fındık zurufu grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri

**G(x10)-H(x40)-I(x40):** yüksek doz fındık zurufu grubuna ait mide dokusuna ait kesitlerinde normal yapıdaki Yüzeysel müköz hücre (mnc), Boyuna mukus hücre (mnc), Pariyetal hücre (pc) ve esas hücre (cc) hücreler izlenmekte (HHS: 2(1-3)).

#### 4.2.1.4. Vaka Grubuna Ait Bulgular

Vaka grubunda mukoz epitel hücrelerinde fokal dökülmeler ve gastrik bez hücrelerinde nekrozis ile eşlik eden yaygın ödematöz alanlar mevcuttu (Şekil 33 j-l; Tablo 16; HHS: 14(11-14.5). Bunlara ek olarak lapimna propirada infiltratif alanlar ve vasküler konjesyonların bulunduğunu gözlemledik (Tablo 16; HHS: 14(11-14.5)).



**Şekil 33.** H&E ile boyanmış, vaka grubu sıçan mide kesitlerinin mikroskopik görüntüleri

**J(x10)-K(x40)-L(x40):** Vaka grubunda gastrik mukozanın epitelinde dökülmeler (spiral ok), nekrotik hücreler (kuyruklu ok) ve yaygın ödematöz (e) alanlar gözlenmekte. Bunun yanında lamina propriada yaygın infiltratif alanlar (kırık ok) ve vasküler konjesyonlar (c) izlenmekte (HHS: 14(11-14.5)).

#### 4.3. Semi-kantitatif Analiz

Mukozal epitelial kayıplar, gastrik bezlerin hücrelerinde nekrozis, ödematöz alanlar, lamina propriadaki infiltratif alanlar ve vasküler konjesyon bulguları göz önüne alarak histopatolojik hasar skoru (HHS) kontrol grubu (HHS: 1(1-1) ile Düşük doz fındık zurufu HHS: 2(1-2) ve Yüksek doz fındık zurufu grupları HHS skorları benzerdi (Tablo 16;  $p>0.05$ ). Bunun aksine kontrol grubunda 1(1-1) olan HHS skoru vaka uygulama grubunda 14(11-14.5)'a yükseldiğini saptadık (Tablo 16;  $p=0.000$ ). Vaka grubunda 14(11-14.5 olan HHS skoru 4.5(4-5)'a düştüğünü gözlemledik (Tablo 16;  $p=0.000$ ).

**Tablo 16.** Semi-kantitatif analiz sonucu (medyan-(%25-%75’lik çeyreklik dilimler arası)).

| Grup                                                                                                                                                                   | Mukozal epitelde fokal dökülme | Mukozal nekrozis      | Ödematöz alanlar        | İrregüler gastrik bezler  | Lamina propria nötrofil | Vasküler Konjesyon      | HHS                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Sağlıklı kontrol                                                                                                                                                       | 0(0-0)                         | 0(0-1)                | 0(0-0)                  | 0(0-0)                    | 0(0-0)                  | 0(0-0)                  | 1(1-1)                       |
| Düşükdoz findık zurufu                                                                                                                                                 | 0(0-0)                         | 0(0-1)                | 0(0-1)                  | 0(0-1)                    | 0(0-0)                  | 0(0-1)                  | 2(1-2)                       |
| Yüksekdoz findık zurufu                                                                                                                                                | 0(0-1)                         | 1(0-1)                | 0(0-1)                  | 0(0-1)                    | 0(0-1)                  | 0(0-0)                  | 2(1-3)                       |
| Vaka                                                                                                                                                                   | 2(2-3) <sup>a,b,c</sup>        | 3(2-3) <sup>a,b</sup> | 2(2-2.5) <sup>a,b</sup> | 2(2-2.5) <sup>a,b,c</sup> | 2(2-2) <sup>a,b,c</sup> | 2(2-3) <sup>a,b,c</sup> | 14(11-14.5) <sup>a,b,c</sup> |
| <sup>a</sup> p=0.000; kontrol grubuna kıyasla,<br><sup>b</sup> p=0.000; FDD grubuna kıyasla,<br><sup>c</sup> p=0.000; FYD grubuna kıyasla,<br>Kruskal Wallis/ Tamhne T |                                |                       |                         |                           |                         |                         |                              |

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Tarih boyunca insanlar bitkileri özellikle besin kaynağı olarak kullanmış ve ayrıca bitkilerden tedavi amaçlı faydalanmışlardır. Günümüzde de bitkiler, çok sayıda hastalığın önlenmesi ve iyileştirilmesinde kullanılmaktadır. Kimyasal ilaçların tedavi edici etkisinin yanı sıra oldukça fazla yan etkilere sahip olmaları; tedavilerde doğal kaynaklara yönelimi bir bakıma zorunlu hale getirmiştir. Yapılan bu çalışmada da doğal kaynaklardan biri olan; fındık bitkisinin yağlı tohumunun dış kabuğunu sarmalayan zurufun içerdiği antioksidanların, mide ülseri üzerindeki etkileri biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmiştir.

Türkiye dünyanın en önemli fındık üreticisidir. Hasat sonlarında ortalama her yıl 500.000 ton fındık zurufu atık olarak açığa çıkmakta ve yerel halk tarafından başta hayvan barınakları olmak üzere katma değeri düşük farklı alanlarda kullanılmaktadır. Fındık zurufu gibi doğal kaynaklar serbest radikallerin olumsuz etkilerini inhibe eden antioksidan aktivite gösteren bileşikler içerir. Literatürde doğal bitkisel kaynaklı maddelerin antioksidan aktiviteleri ile ilgili çalışmalar yaygın olarak yer almaktadır (Alasalvar vd., 2009; Esposito vd., 2017; Shahidi, Alasalvar, ve Liyana-Pathirana, 2007).

Mide ülseri; Dünya’da sıkça görülen ve nüfusun yaklaşık %10’unu etkileyen bir gastrointestinal bozukluktur. Midenin, asit ve fazlaca pepsin aktivitesine maruz kalmasıyla, mukoza epitelinde oluşan lezyonlar mide ülserasyonuna neden olmaktadır. Mide ülseri tedavisinde oldukça fazla deneysel temelli klinik çalışmalar yapılmıştır (Ma, Sun, Yi, Zhou, ve Cai, 2022; Maity, Mondal, Giri, Ghosh, ve Mallick, 2021; Ugan ve Un, 2020). H. pylori, sigara ve alkol kullanımı, stres, travma, beslenme alışkanlıkları ve yaygın non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar kullanımının mide ülseri oluşumundaki etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Ahmed vd., 2020; Dejbani vd., 2020). Bazı araştırmalarda ise serbest radikaller ve radikalik oksijen çeşitlerinin mide ülseri vakalarında önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (Bandyopadhyay, Biswas, Bhattacharyya, Reiter, ve Banerjee, 2002; Beiranvand ve Bahramikia, 2020).

Antioksidanların yetersizliği sonucunda karbohidrat, lipit, protein ve DNA gibi hücrenin temel bileşenleri önemli derecede zarar görebilmektedir (Süleyman, Gül, ve Erhan, 2018). Serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği doku hasarının en önemli belirteçlerinden birisi lipit peroksidasyon ürünleridir. Sağlıklı bir dokuda lipit peroksidasyonu artışı, serbest radikallerin ortaya çıkardığı hasarın sonucu olarak değerlendirilebilmektedir. Doymamış yağ asitlerle reaksiyona giren hidroksil radikaller, lipit peroksidasyonunu başlatarak serbest lipit radikallerini meydana getirirler. Bu radikaller oksijen mevcudiyetinde lipit endoperoksiradikal ve lipit hidroksiradikallerine dönüşür.

Lipit oksidasyonu ile endoperoksiradikal; lipit hidroperoksit oluşturur veya ortamda oksijen ve demir varsa lipit alkoksiradikale dönüşür. Lipit hidroperoksit, lipit alkoksiradikal ve lipit radikalının yıkılması ile de lipit aldehit, alkil radikali ve MDA nihai ürünleri oluşur. Membran lipitlerini okside eden reaktif oksijen radikalleri hücre işlev ve bütünlüğüne hasar verir (Jakubczyk vd., 2020). Mevcut bu peroksidasyona cevap olarak doku glutatyon savunma sistemini aktive eder ve ortamdaki serbest radikalleri azaltır.

Fındık zuruf özütü ile alakalı literatürde antioksidan işlev ve aktivitesini tespit etmeye yönelik *in vitro* bazı çalışmalar mevcutken *in vivo* ortamda sıçanlarda fındık zuruf özütlerinin biyolojik aktivitesini ortaya koymaya yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde daha önceden yapılan çalışmalarda; *in vitro* ortamda elde edilen bulgular, bizi fındık zurufunun *in vivo* ortamdaki biyolojik aktivitesini de araştırmaya özellikle yönlendirmiştir (Alasalvar vd., 2009; Shahidi vd., 2007).

Mide dokusu üzerine yapmış olduğumuz çalışmada oksidatif hasarı gösteren lipit peroksidasyonun kararlı ve son ürünü olan tiyobarbitürik asit madde miktarına bakılmıştır. Tablo 15'den elde edilen Şekil 28'deki verilere bakıldığında sağlıklı kontrol gurubuna kıyasla vaka gurubunda TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür ( $p<0,05$ ). Yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Taşdemir ve Boyacıoğlu, 2019). Ayrıca vaka gurubuna göre yüksek doz fındık zurufu gurubunda TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ( $p<0,01$ ).

Bu sonuçlar göz önüne alındığında; indometazin uygulanmış vaka grubu sıçanlarının mide dokusunda TBARS düzeyinin arttığını fakat yüksek doz fındık zuruf özütü ile ön tedavisi yapılan ve benzer şekilde indometazin verilmiş sıçanların lipit peroksidasyonunu azaltan şekilde yanıt verdiği tespit edilmiştir. Lipit oksidasyonundaki bu azalma; fındık zuruf özütünün antioksidan içeriğe sahip olabileceğini göstermektedir. Fındık zurufu metanollü özütlerinde yapılan bir çalışmada NMR spektropisinden yararlanılarak özütlerdeki siklik diarilheptanoidler belirlenmiş, TBARS tayini yapılarak  $H_2O_2$  ve  $H_2O_2/Fe^{2+}$  ile indüklenmiş lipit peroksidasyonunu inhibe etme kapasitesi tayin edilmiş, bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakteri suşlarında antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Fındık zurufunun metanollü özütlerinde gifonin I, sitrik asit, 1-metilsitrat, trimetilsitrat, kaempferol 3-O-ramnopiranosid, mirisetin 3-O-ramnopiranosid, gifonin A-H, gifonin A-P ve çeşitli siklik diarilheptanoidler izole edilmiştir. İzole edilen bu bileşiklerde ve fındık zuruf özütüyle benzer içeriğe sahip, antioksidan etkinliği bilinen kurkuminde; insan plazmasında lipit peroksidasyonunu inhibe etme kapasitesi incelenmiş, fındık zurufu metanollü özütlerinin lipit peroksidasyonunu %30 azalttığı ve kurkuminden daha etkili olduğu ifade edilmiştir (Cerulli A vd., 2017).

Literatür araştırmaları sonucunda tarımsal olarak ticari değere sahip, atık ürünlerden zeytin yaprağı ve ayapana triplinervis (incir) yaprağıyla ilgili çalışmalarda mevcut çalışmamızla nispeten benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir araştırmada; gastrik ülserasyon indüklenmiş erkek sıçanlarda, zeytin yaprağının etanollü özütleri (300-450 mg/Kg) uygulanmış ve kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda mide TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Sıçanların zeytin yapraklarının etanollü özütü (300-450 mg/Kg) ile yapılan ön tedavisi, vaka grubuna kıyasla TBARS düzeylerinde önemli ölçüde azalmaya neden olmuştur ( $p<0,001$ ) (Althaiban, 2018).

Maity ve arkadaşları gastrik ülserasyon indüklenmiş erkek sıçanlara 29 gün boyunca Ayapana Triplinervis (incir) yaprağının metanollü özütünün (200mg/Kg) uygulamıştır. Bu uygulama sonrasında Maity ve arkadaşları kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda mide TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0.001$ ). Ayrıca sıçanların 200 mg/Kg'da zeytin yapraklarının etanollü özütü ile ön tedavisinde, vaka grubuna kıyasla TBARS düzeylerinde önemli

ölçüde azalma olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0.001$ ) (Maity vd., 2021). Yapılan bu iki çalışmadan elde edilen sonuçlar mevcut çalışma sonuçlarımızla uyumludur.

Raji ve arkadaşlarının gastrik ülserasyon oluşturulmuş erkek sıçanlarda; 15 gün boyunca *Ficus asperifa* kabuğunun metanollü özütünü (100-500 mg/Kg) uyguladıkları mide dokularındaki TBARS düzeyleri, vaka grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ( $p < 0,05$ ) (Raji, Oyeyemi, Shittu, ve Bolarinwa, 2011). Sabiu ve arkadaşları gastrik ülserasyon indüklenmiş sıçanlara 21 gün boyunca *Ficus exasperata* yapraklarının sulu özütünü ve *spondias mombin* yapraklarının sulu özütünü ayrı ayrı olarak (100-200 mg/Kg) uygulamışlardır ve kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda mide TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu bulmuşlardır ( $p < 0,05$ ). Sıçanlara *Ficus exasperata* yapraklarının sulu özütü ve *spondias mombin* yapraklarının sulu özütüyle (200 mg/Kg) yapılan ön tedavide, vaka grubuna kıyasla mide TBARS düzeylerinde önemli ölçüde azalma olduğunu bildirmişlerdir ( $p < 0,05$ ) (Sabui vd., 2015). Mevcut çalışmamızda bu araştırmalarla uyumlu olarak gastrik ülserasyon indüklenmiş erkek sıçanlarda, fındık zurufu metanollü özütülerini 50-100 mg/Kg olarak uyguladığımız deney gruplarında kontrol grubuna kıyasla vaka grubunda mide TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Yine benzer şekilde yukardaki çalışmalarla uyumlu olarak sıçanların fındık zurufu metanollü özütüleri 50-100 mg/Kg ile yapılan ön tedavisi sonucunda, vaka grubuna kıyasla TBARS düzeylerinde önemli ölçüde azalma bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).

Tiyol; reaktif oksijen türleri oluşumunu azaltması veya inaktivasyonu hızlandırması ile oksidatif stresi dengeler. Tiyoller amino asitlerin fonksiyonel gruplarından biridir ve oksidatif stres durumuna karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle tepkimeye giren önemli antioksidan bileşiklerdir. Reaktif oksijen türleri ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek geri dönüşümlü disülfid bağlarına dönüşür. Disülfidler ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir bağ yapılarına dönüşürler. Protein katlanması sırasında iki sistein aminoasidinin tiyol grupları birbirine yaklaştığında oksidasyon reaksiyonu meydana gelir, disülfid bağı ve (-S-S-) sistin oluşur. Oluşan bu bağlar tekrar indüklenebilir ve böylece tiyol-disülfid dengesi korunmuş olur. Tiyol disulfid dengesi antioksidan savunma, detoksifikasyon, apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi ve

transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (Erenler ve Yardan, 2017). Yaptığımız çalışmada elde edilen bulgulara göre mide doku TT düzeylerinde sağlıklı kontrol gurubuyla kıyaslandığında vaka gurubunda ve yüksek doz fındık zurufu gurubunda TT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Vaka gurubuna kıyasla düşük doz fındık zurufu gurubunda TT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca düşük doz fındık zurufu gurubuna göre yüksek doz fındık zurufu gurubundaki TT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ). Düşük doz fındık zurufu verilmiş sıçanlarda vaka gurubuna göre TT düzeyinin arttığı, yüksek doz fındık zurufu verilmiş sıçanlarda ise TT düzeyinin beklenmedik şekilde azaldığı Şekil 29'da açıkça görülmektedir. Bu durum düşük doz fındık zurufu özütünün yüksek doz fındık zurufuna göre daha fazla antioksidan aktivite sağladığını göstermektedir. Bu bulgular; indometazinin mide dokusunda oksidatif stres kaynaklı TBARS düzeylerinde yükselmeye sebep olduğunu ve meydana gelen oksidatif stresi bertaraf etmek için mide doku hücrelerinin antioksidan savunma sistemlerini uyararak TT düzeylerini artırabileceğini düşündürmektedir. İndometazinin indüklenmiş olduğu mide dokularında TT düzeylerinin azaldığı ve ülser gelişimine neden olduğunu gösteren benzer çalışmalar literatürde mevcuttur (Halici vd., 2016; Liu vd., 2015). Ayrıca antioksidan etkisi bilinen maddelerle ön tedavisi yapılan dokulardaki TT düzeyinin bizim çalışmamıza benzer şekilde yükseldiğinin belirtildiği çalışmalar da mevcuttur (Koç, Imik, ve Odabasoglu, 2008; Kim, Kim, Kwon, ve Nam, 2011).

Lim ve arkadaşları gastrik ülserasyon oluşturmuş erkek sıçanlarda fermente arpanın sulu özütünün (100-200-300 mg/Kg) kesimden 6 saat önce 200 mg/kg olarak uygulandığı, mide dokusundaki toplam tiyol düzeylerinin vaka grubuna kıyasla daha yüksek seviyede olduğunu tespit etmişlerdir (Lim vd., 2019). Yaptığımız çalışmada bu sonuçlarla paralel olarak vaka gurubuna kıyasla düşük doz fındık zurufu gurubunda toplam tiyol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlenmiştir ( $p<0,05$ ).

İndometazin ile indüklenmiş mide ülseri modellenen çalışmalarda gastrik mukozal epiteliyal dökülmeler, yüzey mukoz hücrelerde nekrozis, ödematöz alanlar, hemoraji, damarlarda hiperemiya ve vasküler konjesyon olduğu bildirilmiştir.

(Küçükler vd., 2022; Maity vd., 2021). Arab ve arkadaşları 25 mg/kg indometazin ile indukledileri gastrik ülser modeli çalışmalarında özellikle mukozal epitel hücrelerinde dökülmeler, yaygın ödematöz alanlar, infiltratif alanların bulunduğunu tespit etmişlerdir. Küçükler ve arkadaşları ise yüzeysel mukoz hücrelerinde nekrozis, epiteliyal hücrelerde dökülmeler, hemoraji, infiltratif alanlar ve damarlarda hiperemiya gözlemişlerdir (Küçükler vd., 2022). Bizim çalışmamızda benzer olarak gastrik mukozal epiteliyal dökülmeler, ödematöz alanlar, hemoraji, vasküler konjesyon ve infiltratif alanların bulunmaktadır.

Sonuç olarak bu tez çalışması, indometazin ile oluşturulmuş gastrik mide ülserinin neden olduğu doku hasarına karşı fındık zuruf özütünün gastrik mukozayı koruduğunu gösteren ilk araştırma niteliğindedir. Bu koruyucu rol; fındık zurufu özütünün, indometazin indüklenmesiyle oluşan inflamatuvar reaksiyon sonrasındaki oksidatif stresi azaltıcı etkisi ile ilişkilendirilebilir.

## 6. ÖNERİLER

1. İndometazin indüklenmiş mide ülseri dokusunda antioksidan enzimlerin çalışılması (katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz) indometazin kaynaklı oksidatif stres seviyelerin değerlendirilmesinde etkili olabilir.
2. Fındık zurufu ön tedavisinin farklı mide ülseri modellerinde koruyucu etkileri olup olmadığını araştırmaya ihtiyaç vardır.
3. Fındık zurufu özütünün özellikle kronik mide ülseri hastalıklarındaki etkisi kontrollü insan çalışmaları ile incelenebilir.

## 7. KAYNAKÇA

- Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A (2013). In vivo models used for evaluation of potential Antigastroduodenal ulcer agents. *Ulcers* (1): 1-13.
- Ahmed OAA, Fahmy UA, Bakhaidar R, El-Moselhy MA, Alfaleh MA, Ahmed A-SF, Hammad ASA, Aldawsari H, Alhakamy NA (2020). Pumpkin Oil–Based nanostructured lipid carrier system for antiulcer effect in NSAID-Induced gastric ulcer model in rats. *International Journal of Nanomedicine* 15: 2529–2539.
- Ahmed MAE, Mohanad M, Ahmed AAE, Aboulhoda BE, El-Awdan SA (2021). Mechanistic insights into the protective effects of chlorogenic acid against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Modulation of the cross talk between autophagy and apoptosis signaling. *Life Sciences* 275: 119370.
- Akkuş İ (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. İkinci baskı. Mimoza Yayınları, Sayfa: 34-54.
- Al Asmari A, Al Shahrani H, Al Masri N, Al Faraidi A, Elfaki I, Arshaduddin M (2016). Vanillin abrogates ethanol induced gastric injury in rats via modulation of gastric secretion, oxidative stress and inflammation. *Toxicology reports* 3: 105-113.
- Alasalvar C, Karamac M, Kosinska A, Rybarczyk A, Fereidoon S, Amarowicz R (2009). Antioxidant activity of hazelnut skin phenolics. *J Agric Food Chem* 57(11):4645-4650.
- Ali SS, Ahsan H, Zia MK, Siddiqui T, Khan FH (2020). Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of Food Biochemistry* 00:e13145.
- Altın A , Atalay H, Bilal T (2017). Bir antioksidan olarak E vitamini. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 6(3): 149-157.
- Althaiban MA (2018). Antiulcer potential of olive leaves extract in gastric ulcer induced by indomethacin in male rats: antioxidant and anti-inflammatory effects. *Pharmacophore* 9(6): 57-64.
- Arab HH, Ashour AM, Gad AM, Mahmoud AM, Kabel AM (2021). Activation of AMPK/mTOR-driven autophagy and inhibition of NLRP3 inflammasome by saxagliptin ameliorate ethanol-induced gastric mucosal damage. *Life Sciences* 280: 119743.
- Arıncı K, Elhan A (2001). *Anatomi I.Cilt. Güneş Kitabevi, Ankara; Sayfa: 241-248.*

- Aygün S (2015). Fındık zurufu kompostunun toprak kalitesi üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Ordu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Bandyopahyay D, Biswas K, Bhattacharyya M, Reiter RJ, Banerjee RK (2002). Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration: Protection by melatonin. *Indian Journal of Experimental Biology* 40(6): 639-705.
- Barrera G, Pizzimenti S, Daga M, Dianzani C, Arcaro A, Cetrangolo GP, Giordano G, Cucci MA, Graf M, Gentile F (2018). Lipidperoxidation-derived aldehydes, 4-hydroxynonenal and malondialdehyde in aging-related disorders. *MDPI journals* 7(8): 102.
- Barrett Kim E, Barman SM, Brooks HL, Yuan J (2018). *Ganong's Review of Medical Physiology. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 26th ed. Çeviren: Prof. Dr. Ümmühan Işoğlu-Alkaç, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 1040-1090.
- Barlow Z, Cairl B (2010). *Rat Anatomy*. Erişim: 04.04.2010, University of Massachusetts Amherst Ağ sitesi: [http://intro.bio.umass.edu/manual/index.php/Rat\\_I](http://intro.bio.umass.edu/manual/index.php/Rat_I).
- Bayram ÖS, Bayram Ö, Valerius O, Park HS, Irniger S, Gerke J, Ni M, Han K, Yu JH, Braus GH (2010). LaeA control of velvet family regulatory proteins for light-dependent development and fungal cell-type specificity. *Plos Genetics* 6(12): e1001226.
- Brandstaeter S, Fuchs SL, Aydin RC, Cyron CJ (2019). Mechanics of the stomach: A review of an emerging field of biomechanics. *GAMM-Mitteilungen* e201900001.
- Beiranvand M, Bahramikia S (2020). Ameliorating and protective effects mesalazine on ethanol-induced gastric ulcers in experimental rats. *Eur J Pharmacol* 888:173573.
- Burçak G, Andica G (2004). Oksidatif DNA hasarı ve yaşlanma. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 35(4): 159-169.
- Büyükçöşkun Nİ (2002). Stres ülseri ve nöropeptidler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 28 (3): 109-113.
- Can Z (2014). Biyoaktiviteleri yönünden Türkiye florasına ait baskın ballar ile manuka ballarının karşılaştırılması. Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimlerinin Enstitüsü, Trabzon.
- Cerulli A, Masullo M, Cantone V, Olas B, Nazzaro F, Bifulco G, Piacente S (2017). Cyclic diarylheptanoids from *Corylus avellana* green leafy covers: Determination of their absolute configurations and evaluation of their antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of Natural Products* 80: 1703-1713.

- Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J (2003). Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *Faseb Journal* 17(10):1195-214.
- Costanzo LS, "Physiology" (2018). Elsevier, Inc. All rights reserved. Sayfa: 350-405.
- Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, McCord JM, Harman D (1987). Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine* 107(4):526-545.
- Çaylak E (2011). Hayvan ve bitkilerde oksidatif stres ile antioksidanlar. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 9(1): 73-83.
- Dejban P, Eslami F, Rahimi N, Takzare N, Jahansouz M, Dehpour AR (2020). Involvement of nitric oxide pathway in the anti-inflammatory effect of modafinil on indomethacin-, stress-, and ethanol -induced gastric mucosal injury in rat. *Eur J Pharmacol* 887:173579.
- Diplock AT (1998). Defence against reactive oxygen species. *Free Radical Research* 29(6): 463-467.
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM (2007). Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi Çeviren: Yildirim M, İlgi S, Güneş Kitapevi., İstanbul, Sayfa:265-275
- Ekici L, Sağdıç O (2008). Serbest radikaller ve antioksidan gıdalarla inhibisyonu. *Gıda* 33 (5):251-260.
- Ellis H (2011). Anatomy of the stomach. *Surgery* 29(11): 541-543.
- Ellman GL (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 82: 70-77.
- Engwa GA (2018). Phytochemicals: Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention. Asao T, Asaduzzaman MD (Ed). *Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases*. IntechOpen yayınları: Sayfa: 50-73.
- Erenler AK, Yardan T (2017). Clinical Utility of Thiol/Disulfide Homeostasis. *Clinical Laboratory* 63(5):867-870.
- Esposito T, Sansone F, Franceshelli S, Gaudio PD, Picerno P, Aquino RP (2017). Hazelnut (*Corylus avellana* L.) shells extract: Phenolic composition, antioxidant effect and cytotoxic activity on human cancer cell lines. *International Journal of Molecular Sciences* 18(2): 392.
- Fang Z, Zhan M, Wang L (2007). HPLC-DAD-ESI-MS analysis of phenolic compounds in bayberries (*Myrica rubra* Sieb. et Zucc.). *Food Chemistry* 100(2): 845-852.

- FAO, (2020). Crop Production Statistics. Available from: <http://www.fao.org/faostat/>. [Accessed 3 June 2006].
- Flora SJ (2007). Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cellular and Molecular Biology* 53(1): 1-2.
- Glavin GB, Szabo S (1992). Experimental gastric mucosal injury: Laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *The FASEB Journal* 6(3): 825-31.
- Gözükara EM (1997). *Biyokimya*. Evin Matbası, İstanbul.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Tıbbi Fizyoloji. Çeviren: Berrak Ç. Yeğen, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul, 753-759
- Gulcin İ (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology* 94(3): 651-715.
- Gülbahar Ö (2007). Protein oksidasyonun mekanizması, önemi ve yaşlılık ilişkisi. *Türk. J. Geriatrics* 10: 43-48.
- Halici Z, Polat B, Cadirci E, Topcu A, Karakus E, Kose D, Albayrak A, Bayir Y (2016). Inhibiting renin angiotensin system in rate limiting step by aliskiren as a new approach for preventing indomethacin induced gastric ulcers. *Chem Biol Interact* 258: 266-275.
- Halici M, Odabasoglu F, Süleyman H, Çakır A, Aslan A, Bayir Y (2005). Effects of water extract of *Usnea longissima* on antioxidant enzyme activity and mucosal damage caused by indomethacin in rats. *Phytomedicine* 12(9): 656-662.
- Halliwell B, Gutteridge JMC (2007). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press. New York, 10-121.
- Heim KE, Taliaferro RA, Bobilya DJ (2002). Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry* 13(10): 572-584.
- Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, Malfertheiner P, McColl KEL, Pritchard DM, Rugge M, Sonnenberg A, Sugano K, Tack J (2015). The stomach in health and disease. *Gut* 64(10): 1650-1668.
- Iddir M, Degerli C, Dingeo G, Desmarchelier C, Schlee T, Borel P, Larondelle Y, Bohn T (2019). Whey protein isolate modulates beta-carotene bioaccessibility depending on gastro-intestinal digestion conditions. *Food chemistry* 291: 157-166.
- Jakubczyk K, Dec K, Kaldunska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K (2020). Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Pol Merkurius Lekarski* 48(284):124-127.

- Jia Y-T, Wei W, Ma B, Xu Y, Liu W-J, Wang Y, Lv K-Y, Tang H-T, Wei D, Xia Z-F (2007). Activation of p38 MAPK by reactive oxygen species is essential in a rat model of stress-induced gastric mucosal injury. *Journal of immunology* 179(11): 7808- 19.
- Karabulut H, Gülay MŞ (2016). Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Veteriner Fakültesi Dergisi 1(1): 65-76.
- Kavas GÖ (1989). Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Cilt* 9(1): 1-8.
- Kierszenbaum A (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş. (Ramazan Demir, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık.
- Kim JH, Kim BW, Kwon H, Nam SW (2011). Curative effect of selenium against indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *J Microbiol Biotechnol* 21(4):400-4.
- Kılıçarslan H, Kalyon S, Yenice N (2011). Peptik ülser etyopatogenezi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 27(2):65-69.
- Koç M, İmİK H, Odabaşoğlu F (2008). Gastroprotective and antioxidative properties of ascorbic acid on indomethacin-induced gastric injuries in rats. *Biol Trace Elem Res* 126(1-3): 222-36.
- Konukoğlu D, Akçay T (1995). Glutasyon metabolizması ve klinik önemi, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. J Med Sci* 15(4): 214-218.
- Kurz T, Gustafsson B, Brunk UT (2006). Intralysosomal iron chelation protects against oxidative stress-induced cellular damage. *Febs Journal* 273(13): 3106-3117.
- Küçükler S, Kandemir MF, Yıldırım S (2022). Protective effect of chrysin on indomethacin induced gastric ulcer in rats: role of multi-pathway regulation. *Biotechnic Histochemistry* 1-14.
- Lam LK, Pai RP, Wattenberg LW (1979). Synthesis and chemical carcinogen inhibitory activity of 2-tert-butyl-4-hydroxyanisole. *Journal of medicinal chemistry* 22(5): 569-571.
- Li C, Yu W, Wu P, Chen XD (2020). Current in vitro digestion systems for understanding food digestion in human upper gastrointestinal tract. *Trends in Food Science & Technology* 96: 114-126.
- Lim JM, Song CH, Park SJ, Park DC, Jung GW, Cho HR, Bashir KMI, Ku SK, Choi JS (2019). Protective effects of triple fermented barley extract (FBe) on indomethacin-induced gastric mucosal damage in rats. *BMC Complement Altern Med* 19(1):49.

- Liu Y-H, Zhang Z-B, Zheng Y-F, Chen H-M, Yu X-T, Chen X-Y, Zhang X, Xie J-H, Su Z-Q, Feng X-X, Zeng H-F, Su Z-R (2015). Gastroprotective effect of andrographolide sodium bisulfite against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *Int Immunopharmacol* 26(2): 384-391.
- Liu Y, Tian X, Gou L, Fu X, Li S, Lan N, Yin X (2012). Protective effect of L-citrulline against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Environmetal Toxicology and Pharmacology* 34(2): 280-287.
- Ma N, Sun Y, Yi J, Zhou L, Cai S (2022). Chinese sumac (*Rhus chinensis* Mill.) fruits alleviate indomethacin-induced gastric ulcer in mice by improving oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Journal of Ethnopharmacology* 284:114752.
- Maity R, Mondal P, Giri MK, Ghosh C, Mallick C (2021). Gastroprotective effect of hydromethanolic extract of *Ayapana triplinervis* leaves on indomethacin-induced gastric ulcer in male Wistar rats. *J Food Biochem* 45: e13859.
- Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J (2012). The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. *Sultan Qaboos University Medical Journal* 12(1): 5-18.
- Marshall BJ, Warren JR (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet* 1(8390): 1311- 1315.
- Meral R, Doğan İS, Kanberoğlu GS (2012). Fonksiyonel gıda bileşeni olarak antioksidanlar. *Iğdır Univ. J. Inst. Sci. &Tech.* 2(2): 45-50.
- Meo SD, Venditti P (2020). Evolution of the knowledge of free radicals and other oxidants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 9829176.
- Moore KL, Agur AMR (1995). *Essential Clinical Anatomy WWA*. Waverly Company, London; Sayfa: 98-101.
- Musumba C, Pritchard M, Pirmohamed M (2009). Review article: cellular and molecular mechanisms of NSAID-induced peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 30: 517–531.
- Murray RK, Granner DK, Mayes RA, Rodwell VW (1996). Harper'ın Biyokimyası. Fizyolojik öneme sahip lipidler. Çeviren: Dikmen N, Özgünen T, Barış Kitabevi Ltd. Sti., İstanbul, 195-249.
- Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N (2008). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Robbins Hastalığın Patolojik Temeli Çevirin: Prof. Dr. Şükrü Oğuz Özdamar. Güneş Tıp Kitabevi., İstanbul, 410-445.
- Noyan A (1998). Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Onuncu baskı. Meteksan Anonim Şirketi, Ankara.

- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry* 95(2): 351-358.
- Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z (2015). Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 6(3): 331-336.
- Özenç DB, Özenç N, Çaycı G (2006). Effects of different organic materials on soil pH and available phosphorus and cation exchange capacity. 18 th international soil meeting (ism) on soil sustaining life on earth, managing soil and technology. Şanlıurfa, 22-26 Mayıs 2006, 420-425.
- Özenç DB, Şahin M (2018). Fındık zuruf kompostunun yeşil alan tesisinde örtü materyali olarak kullanımı. *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi* 8(1): 79-90.
- Özenç N, Çalışkan N, Koç N, Kaya A, Şenses T (1999). “Fındık Zurufundan Kompost Elde Edilmesi Bunun Verim ve Kaliteye Etkileri” Tarım ve Köyişleri Bakanlığı Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü Fındık Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü, Proje No: TAGEM/IY/96/05/01/0004, GİRESUN.
- Göktaş Ö, Gıdık B (2019). Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım alanları. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2(1): 137-142.
- Raji Y, Oyeyemi WA, Shittu ST, Bolarinwa AF (2011). Gastro-protective effect of methanol extract of *Ficus asperifolia* bark on indomethacin-induced gastric ulcer in rat. *Nigerian Journal Physiological Sciences* 23(1): 43 – 48.
- Pan W, Chang J, He S, Xue Q, Liu X, Fu J, Zhang A (2021). Major influence of hydroxyl and nitrate radicals on air pollution by environmentally persistent free radicals. *Environmental Chemistry Letters* 19(22).
- Pawlik T, Konturek PC, Konturek JW, Konturek SJ, Brzozowski T, Cześnikiewicz M, Plonka M, Bielanski W, Areny H (2002). Impact of helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric ulcerogenesis in experimental animals and in humans. *European Journal of Pharmacology* 449(1-2): 1-15.
- Robbins RJ (2003). Phenolic acid in food: An overview of analytical methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(10): 2866-2887.
- Sabiu S, Garuba T, Sunmonu T, Ajani E, Sulyman A, Nurain I, Balogun A (2015). Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of Spondias mombin and *Ficus exasperata*. *Toxicology Reports* 2: 261- 267.
- Sánchez-Fidalgo S, Martín-Lacave I, Illanes M, Motilva V (2004). Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective Cox-2 inhibitor. *European Journal of Pharmacology* 505(1-3): 187- 94.

- Shahidi F, Alasalvar C, Lıyana-Pathirana CM (2007). Antioxidant phytochemicals in Hazelnut Kernel(*Corylusavellana* L.) and Hazelnut Byproducts. *J. Agric Food Chem* 55(4); 1212-1220.
- Sharp EP, La Regina MC, Suckow MA (1998). *The Labratory Rat. Laboratory animal pocket reference series.* CRC Press Yayınları, London.
- Sekar S, Kandavel D (2010). Interaction of plant growth promoting rhizobacteria (pgpr) and endophytes with medicinal plants – new avenues for phytochemicals. *Journal of Phytology* 2(7): 91-100.
- Sezer K, Keskin M (2014). Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 28(1): 49-56.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL (1996). Prostaglandin endoperoxide H synthases (Cyclooxygenases) -1 and -2. *Journal of Biological Chemistry* 271(52): 33157-60.
- Süleyman H, Gül V, Erhan E (2018). Oksidatif stres ve doku hasarı. *Erzincan Tıp Dergisi* 1(1): 1-4.
- Tatar F, Tunç MT, Kahyaoglu T (2013). Turkish tombul hazelnut (*Corylus avellana* L.) protein concentrates: functional and rheological properties. *Journal of Food Science and Technology* 52(2): 1024-1031.
- Taşdemir B, Boyacıoğlu M (2019). Ratlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser üzerine silimarinin koruyucu etkileri. *Erciyes Üniv Vet. Fak. Derg.* 16(2): 109-114.
- Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, Glomsaker T, Søreide K (2013). Epidemiology of perforated peptic ulcer: age-and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World Journal of Gastroenterology* 19(3): 347-354.
- Uehara T, Elmore SA, Szabo KA (2015). *Boorman's Pathology of the Rat.* İkinci baskı. Reference and Atlas, Sayfa: 35-50.
- Ugan AR, Un H, (2020). The protective roles of butein on indomethacin induced gastric ulcer in mice. *Eurasian J Med* 52(3): 265–270.
- Ulusoy E (2010). Anzer balı ve polenin yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile fenolik bileşiminin belirlenmesi ve antioksidan özellikleri. *Doktora Tezi, K.T.Ü. Fen Bilimlerinin Enstitüsü, Trabzon.*
- University of Massachusetts Amherst (2010). Library services electronic resources [online]. Available from: [http://intro.bio.umass.edu/manual/index.php/Rat\\_I](http://intro.bio.umass.edu/manual/index.php/Rat_I). [Accessed 4 April 2010].

- Waisundara V (2021). Antioxidants–Benefits, Sources, Mechanisms of Action. Al-Mamary MA, Moussa Z (Ed.), Antioxidant Activity: The Presence and Impact of Hydroxyl Groups in Small Molecules of Natural and Synthetic Origin. IntechOpen yayınları: 253-280.
- Wallace JL, Devchand PR (2005). Emerging roles for cyclooxygenase-2 in gastrointestinal mucosal defense. *British Journal of Pharmacology* 145(3): 275-282.
- Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N (2000). Nsaid-Induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *gastroenterology* 119(3): 706-714.
- Webster-Gandy J, Madden A, Holdsworth M (2012). Oxford handbook of nutrition and dietetics. 2nd ed. Oxford University Press, Oxford.
- Yarsan E (1998). Lipid peroksidasyon olayı ve önlenmesine yönelik uygulamalar. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 9(1-2): 89-95.
- Yehye WA, Rahman NA, Ariffin A, Hamid SBA, Alhadi AA, Kadir FA, Yaeghoobi M (2015). Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 101: 295-312.
- Zadernowski R, Czaplicki S, Nack M (2009). Phenolic acid profiles of mangosteen fruits (*Garcinia mangostana*). *Food Chemistry* 112(3): 685-689.

## EKLER

### Ek 1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı Araştırma Başvurusu Onay Formu

**T.C.**  
**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI**  
**(Republic of Turkey Recep Tayyip Erdogan University Local Ethics Committee for Animal Experiments)**

|                                                       |                                                     |                                                                                                    |                                              |                                                    |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b><br>(Application Information) | <b>ETİK KURUL DOSYA NO( REFERENCE):03</b>           |                                                                                                    |                                              |                                                    |
|                                                       | <b>ÇALIŞMANIN ADI</b>                               | Ulserik Sıçan Modelinde Fındık Zuru Özütlerinin Biyolojik Etkisinin İncelenmesi                    |                                              |                                                    |
|                                                       | <b>Title</b>                                        | Investigation of the biological effect of hazelnut green leafy cover extracts in ulceric rat model |                                              |                                                    |
|                                                       | <b>SORUMLU ARAŞTIRMACI</b><br>(Director of Project) | Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU                                                                        |                                              |                                                    |
|                                                       | <b>DİĞER GÖREVLİLER</b><br>(Researchers)            | Levent TÜMKAYA, Atilla TOPÇU, Eda YILMAZ KUTLU, Elif GAYGUSUZ                                      |                                              |                                                    |
|                                                       | <b>BAŞVURULAN ETİK KURUL</b>                        | Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu                               |                                              |                                                    |
| <b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>                  |                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez Ulusal                                              | <input type="checkbox"/> Çok Merkezli Ulusal | <input type="checkbox"/> Çok Merkezli Uluslararası |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |                                   |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>      | <b>Karar No(Decision No):2020/03</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  | <b>Tarih (Date): 28.02.2020</b>   |
|                             | R.T.E. Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU'nun sorumluluğunda yürütülen ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Hayvan Deneyleri Araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına katılan üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir. |  |                                   |
| <b>Decision Information</b> | The study above has been approved by the Local Ethics Committee of R.T.E.University.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |                                   |
|                             | <input checked="" type="checkbox"/> Accepted                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  | <input type="checkbox"/> Rejected |

| ÜYELER (Members)                         |                                     |                                             |           |                                                                  |                                                                  |      |
|------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|
| Ünvanı/ Adı/ Soyadı<br>Ek Üyeliliği      | Uzmanlık Dalı                       | Kurumu                                      | Cinsiyeti | İlişki (*)                                                       | Katılım (**)                                                     | İmza |
| Prof.Dr. Fikri BALTA<br>(Başkan, Müdür)  | Su Ürünleri<br>(Veteriner Hekim)    | R.T.E. Üniversitesi<br>Su Ürünleri Fak.     | E         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Doç.Dr. Levent TÜMKAYA (Başkan Vekili)   | Histoloji<br>Embriyoloji            | R.T.E. Üniversitesi<br>Tıp Fak.             | E         | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Doç.Dr. Ayşe ERTÜRK (Üye)                | Enfeksiyon<br>Hast. Ve Klinik Mikr. | R.T.E. Üniversitesi<br>Tıp Fak.             | K         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Doç.Dr. Serkan GÜL (Üye)                 | Biyoloji                            | R.T.E. Üniversitesi<br>Fen Edebiyat Fak.    | E         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Doç.Dr.Kazım ŞAHİN (Üye)                 | Tıbbi Mikrobiyoloji                 | R.T.E. Üniversitesi<br>Tıp Fak.             | E         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Doç.Dr. Hülya KILIÇ YILMAZ (Üye)         | Tıbbi Biyokimya                     | R.T.E. Üniversitesi<br>Tıp Fak.             | K         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Dr.Öğr.Üyesi Hatice SEVİM NALKIRAN (Üye) | Tıbbi Biyoloji                      | R.T.E. Üniversitesi<br>Tıp Fak.             | K         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Dr.Öğr.Üyesi Murat ALKURT (Üye)          | Protetik Diş Tedavisi               | R.T.E. Üniversitesi<br>Diş Hekimliği Fak.   | E         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Şenay ÇAKIROĞLU (Üye)                    | Veteriner Hekim                     | R.T.E. Üniversitesi<br>Deney Hay.Uy.ve Arş. | K         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Şevket ÇAKMAKÇI (Üye)                    | Sağlık Çalışanı                     | Sendika Üyesi                               | E         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |
| Rukiye ÜLGER (Üye)                       | Serbest Çalışan                     | Sivil Üye                                   | K         | <input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H |      |

\*Araştırma ile ilişki(Relation to the project, E: Yes, H: No)

\*\*Toplantıda Bulunma(Attendance, E: Yes, H: No)