



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DENEYSEL MİDE ÜLSERİ MODELİNDE GASTRİK
LEZYONLARA KARŞI *TARANTULA CUBENSIS* ALKOLİK
EKSTRAKTININ KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Eczacı Ahmet KÜÇÜK
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

VAN-2022

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL MİDE ÜLSERİ MODELİNDE GASTRİK
LEZYONLARA KARŞI *TARANTULA CUBENSIS* ALKOLİK
EKSTRAKTININ KORUYUCU ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Eczacı Ahmet KÜÇÜK
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
(VETERİNER PROGRAMI)
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL

VAN-2022

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2019-8534 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

ETİK BEYAN

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum, “Deneysel Mide Ülseri Modelinde Gastrik Lezyonlara Karşı *Tarantula Cubensis* Alkolik Ekstraktının Koruyucu Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tezim; bilimsel kurallara ve etik değerlere uygun olarak yazılmıştır. Tezin konusu danışmanım ve bana aittir. Tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ahmet KÜÇÜK

Tarih : 24/01/ 2022

İmza :

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmada, doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca yanımda olan, sınırsız desteğini sunan değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Ufuk MERCAN YÜCEL hocama en derin saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin patolojik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Zabit YENER, Sayın Dr. Öğr. Ü. Ömer KELEŞ'e, tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Sıddık KESKİN'e, biyokimyasal analizlerde yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Ü. Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLUNA'na, Tez İzleme Komitesinde bulunan ve değerli bilgilerini benimle paylaşan Prof. Dr. Gökhan OTO ve Dr. Öğr. Ü. Ahmet Cihat ÖNER'e, tez kapsamında deney hayvanlarının temini ve deneyin gerçekleştirilmesinde büyük emekleri olan Sayın Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi yönetimi ve değerli çalışanlarına, çalışmanın gerçekleştirilmesi için maddi desteklerini esirgemeyen, bu çalışmayı TDK-2019-8534 nolu projeyle destekleyen YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne, ayrıca Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü ve çalışanlarına ve hayatımın her aşamasında bana destek olan, sevgi ve ilgilerini benden esirgemeyen değerli aileme ve ilkokul öğretmeninin Nurhan Ünver'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KÜÇÜK A, Deneysel mide ülseri modelinde gastrik lezyonlara karşı *Tarantula cubensis* alkolik ekstraktının koruyucu etkilerinin araştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2021.

Tarantula cubensis örümceğinin alkolik ekstraktı (TCAE, Theranekron) Veteriner Hekimliği alanında homeopatik ilaç olarak ruhsatlandırılmış ve satışa sunulmuştur. Ürünün hedef türlerde septik ve toksik durumlar, yangısal deri ve tırnak hastalıkları (panarisyum, ayak çürüğü), ülserler ile proliferatif, irinli nekronik karakterli patolojik dokularda lezyonun türüne göre, antifilojistik, rejeneratif ve reperatif etkiyi teşvik ettiği ifade edilmektedir. Bu çalışmada indometazin ile oluşturulan deneysel mide ülseri modelinde gastrik lezyonlara karşı *Tarantula cubensis* alkolik ekstraktı'nın koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sıçanlar kontrol grubu, ülser grubu (25mg/kg indometazin), İndometazin + Lansoprazol (25mg/kg indometazin + 30 mg/kg lansoprazol) alan ülser grubu (referans anti-ülser ilaç), İndometazin+TCAE (25mg/kg indometazin + TCAE 200 µg/kg) alan ülser grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (n=7). Çalışmada, TCAE'nın mide dokusunda ülser oranına, pH değerine, mide dokusunda GSH, CAT, SOD, GSH-Px, NO, MDA düzeylerine, DNA fragmentasyonu, midenin epitel dokusunda meydana gelecek hücresel hasara etkileri araştırılmıştır ve ülserle karşı korumada TCAE'nın etkileri lansoprazolun etkileri ile karşılaştırılmıştır. İndometazin uygulaması MDA düzeyi ve DNA fragmentasyonu seviyelerinde istatistiksel olarak anlamsız ($p<0.05$) bir artışa yol açarken, CAT ve GSH ve seviyelerinde istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamsız, NO, SOD, GSH-Px ve CAT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir azalışa neden olmuş, TCAE uygulaması ile MDA düzeyi ve DNA fragmentasyonu seviyelerindeki artış GSH, NO ve SOD düzeyinde azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olmasa da kısmen engellenebilmiş, ancak, GSH-Px düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde engellenebilmiştir. Sonuç olarak; TCAE özellikle pH değerinin bazik yöne doğru değişmesine neden olduğu, GSH-Px seviyesini artırdığı ve histopatolojik olarak hemorajik odakların sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, indometazin kullanılarak oluşturulmuş mide ülserinde gastrik lezyonlara karşı TCAE'nın koruyucu bir rolünün olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: İndometazin, Lansoprazol, Mide ülseri, *Tarantula cubensis* alkolik ekstraktı, Theranekron.

ABSTRACT

KÜÇÜK A, Investigation of the protective effects of *Tarantula cubensis* alcoholic extract against gastric lesions in an experimental model of gastric ulcer, Van Yuzuncu Yıl University, Health Sciences Institute, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ph. D., Van, 2021. Alcoholic extract of the spider *Tarantula cubensis* (TCAE, Theranekron) is licensed and offered for sale as a homeopathic medicine in the veterinary field. It is stated that this drugs has an antiphlogistic and resolutive effect in septic and toxic conditions, inflammatory skin and nail diseases (panarisium, foot rot), ulcers, pathological tissues with proliferative, pus-necronic character, depending on the type of lesion. In this study, the protective effect of *Tarantula cubensis* alcoholic extract against gastric lesions in an experimental gastric ulcer model induced with indomethacin was investigated. Rats were divided into 4 groups, including the control group, the ulcer group (25mg/kg indomethacin), Indomethacin + Lansoprazole (25mg/kg indomethacin + 30 mg/kg lansoprazole) ulcer group (reference anti-ulcer drug), Indomethacin + TCAE (25mg/kg indomethacin + 200 µg/kg TCAE) (n=7). In the study, the effects of TCAE on the ulcer rate, pH value, GSH, CAT, SOD, GSH-Px, NO, MDA levels in the stomach tissue, DNA fragmentation, cellular damage to the epithelial tissue of the stomach were investigated and the effects of TCAE on protection against ulcers compared with the effects of lansoprazole. While indomethacin administration caused a statistically insignificant ($p<0.05$) increase in MDA and DNA fragmentation levels, statistically insignificant ($p<0.05$) decrease in catalase and GSH and levels, and statistically significant decrease in NO, SOD, GSH-Px and CAT levels ($p<0.05$). 0.05), with TCAE application, the increase in MDA and DNA fragmentation levels and the decrease in GSH, NO and SOD levels could be partially prevented statistically insignificant ($p<0.05$), but the decrease in GSH-Px level was prevented in a statistically significant ($p<0.05$). As a result; It has been determined that TCAE causes the pH value to change towards the basic direction, increases the GSH-Px level and decreases the number of hemorrhagic foci histopathologically. These results showed that TCAE may have a protective role against gastric lesions in gastric ulcer induced using indomethacin.

Key words: Gastric ulcer, Indomethacin, Lansoprazol, *Tarantula cubensis* alcoholic extract, Theranekron,

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Midenin Yapısı ve Fonksiyonları.....	3
2.2. Asit Salgısının Düzenlenmesi	5
2.3. Gastrik Ülser	7
2.3.1. Gastrik ülser etiyolojisi	7
2.3.2. Gastrik ülserasyonun gastrik homeostazi ve patofizyolojisi.....	12
2.3.3. Gastrik ülserde klinik bulgular ve teşhis.....	18
2.3.4. Gastrik ülser tedavisi.....	20
2.3.5. Hayvanlarda gastrik ülserasyon	23
2.3.6. Gastrik hasarın oluşumunda oksidatif stres	38
2.3.7. Ülserasyonda oksidatif stres ve antioksidan enzimlerin rolü.....	40
2.3.8. Gastrik mukozada antioksidan sistemler.....	41
2.3.9. Gastrik hasar oluşturulan deneysel modeller	43
2.4. Homeopati	45
2.4.1. Homeopatinin temel prensipleri.....	47
2.4.2. Homeopatik ilaçların etki mekanizması.....	50
2.4.3. Homeopatik ilaçların hazırlanması	50
2.4.4. Homeopatide ilaç seçimi	51
2.4.5. Homeopatide ilaçların tekrarlanma sıklığı.....	52
2.4.6. Homeopatik tedavinin avantajları	53
2.5. Veteriner Hekimlikte Homeopati	53
2.5.1. TCAE (<i>Tarantula cubensis</i> alkolik ekstraktı).....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	63

3.1. Gereç	63
3.1.1. Sarf malzemeleri	63
3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler	64
3.1.3. Deney hayvanı materyali	65
3.2. Yöntem.....	65
3.2.1. Çalışma gruplarının oluşturulması	65
3.2.2. Gastrik ülser oluşturulması ve mide örneklerinin alınması	66
3.2.3. pH ölçümü.....	67
3.2.4. Mide dokusu oksidan ve antioksidan parametre analizi	67
4. BULGULAR.....	80
4.1. pH Değerlerine Ait Bulgular	80
4.2. Mide Dokusu Oksidan ve Antioksidan Parametre Analizleri	81
4.2.1. Mide dokusu MDA düzeyine ait bulgular.....	81
4.2.2. Mide dokusu NO düzeyine ait bulgular	82
4.2.3. Mide dokusu GSH düzeyine ait bulgular.....	83
4.2.4. Mide dokusu SOD enzimi düzeyine ait bulgular	84
4.2.5. Mide dokusu GSH-Px enzimi düzeyine ait bulgular	85
4.2.6. Mide dokusu CAT enzimi düzeyine ait bulgular	86
4.2.7. Mide dokusunda DNA fragmantasyon seviyesine ait bulgular	87
4.3. Mide Dokularına Ait Makroskopik Bulgular	88
4.4. Mikroskopik Bulgular	91
5. TARTIŞMA	97
6. SONUÇ.....	107
KAYNAKLAR	109
EKLER.....	130
Ek 1. Tez Orjinallik Raporu	130

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAT	: Katalaz
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili peptid
Cl	: Klor
COX	: Siklooksijenaz
CRF	: Kortikotropin salıcı faktör
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBF	: Epidermal büyüme faktörü
ECL	: Enterokromafin benzeri hücreler
EGF	: Peptit büyüme faktörü
Gİ	: Gastro intestinal
GİS	: Gastrointestinal sistem
GMB	: Gastrik mukoza bariyeri
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Glutasyon disülfid
H	: Hidrojen
HCl	: Hidroklorik asit
IP₃	: İnositol trifosfat
K	: Potasyum
LPO	: Lipit peroksidasyonu
NADPH	: Nikotinamin adenin dinüklotid fosfat
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NSAID	: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların
MDA	: Malondialdehit
PG	: Prostaglandin
PGE₂	: Prostaglandin E2
PGI₂	: Prostaglandin I2'dir
PPi	: Proton pompa inhibitörleri

ROT	: Reaktif oksijen türevleri
SOD	: Süper oksid dismutaz
TCAE, Theranekron®	: <i>Tarantula cubensis</i> örümceğinin alkolik ekstraktı
µL	: Mikrolitre
µM	: Mikromolar
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
nm	: Nanometre
nM	: Nanomolar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Parietal hücreler tarafından asit salgılanması.	4
Şekil 2.	<i>Tarantula cubensis</i> 'in görüntüsü.	57
Şekil 3.	Therane kron D6 enjeksiyonluk çözelti veteriner homeopatik ürün.	58
Şekil 4.	Hemorajik alanların milimetrik kâğıt kullanılarak ölçümü.	78
Şekil 5.	Gruplara ait pH değerlerinin grafiksel gösterimi.	80
Şekil 6.	Gruplara ait MDA verilerinin grafiksel gösterimi.	81
Şekil 7.	Gruplara ait NO verilerinin grafiksel gösterimi.	82
Şekil 8.	Gruplara ait GSH verilerinin grafiksel gösterimi.	83
Şekil 9.	Gruplara ait SOD verilerinin grafiksel gösterimi.	84
Şekil 10.	Gruplara ait GPx verilerinin grafiksel gösterimi.	85
Şekil 11.	Gruplara ait CAT verilerinin grafiksel gösterimi.	86
Şekil 12.	Gruplara ait DNA fragmantasyonu verilerinin grafiksel gösterimi.	87
Şekil 13.	Kontrol grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.	88
Şekil 14.	İndometazin grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.	89
Şekil 15.	İndometazin + Lansoprazol grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.	89
Şekil 16.	İndometazin + TCAE grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.	90
Şekil 17.	Kontrol grubu; midenin glanduler mukozası.	91
Şekil 18.	Kontrol grubu; midenin glanduler mukozası.	91
Şekil 19.	İndometazin; grubu akut hemorajik nekrotik gastritis.	92
Şekil 20.	İndometazin; grubu akut gastritis.	93
Şekil 21.	İndometazin; grubu akut eroziv gastritis.	93
Şekil 22.	İndometazin + Lansoprazol grubu; akut eroziv gastritis.	94
Şekil 23.	İndometazin + TCAE grubu; akut hemorajik nekrotik gastritis.	95
Şekil 24.	İndometazin + TCAE grubu; akut eroziv gastritis.	95

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1.	Hayvan çalışmasında kullanılan kimyasallar.	64
Tablo 2.	Mide dokusunun oksidan ve antioksidan parametrelerinin analizinde kullanılan kimyasallar.	64
Tablo 3.	Patolojik çalışmalarda kullanılan kimyasallar.	65
Tablo 4.	Deney grupları ve uygulanan ilaçlar.	66
Tablo 5.	MDA ölçüm prosedürü	68
Tablo 6.	GSH analiz tablosu.	71
Tablo 7.	SOD aktivitesi ölçüm prosedürü.	73
Tablo 8.	Glutathion peroksidaz tayini için çalışma şeması.	74
Tablo 9.	Gruplara ait PH değerleri.	80
Tablo 10.	Gruplara ait MDA verileri.	81
Tablo 11.	Gruplara ait NO verileri.	82
Tablo 12.	Gruplara ait GSH verileri.	83
Tablo 13.	Gruplara ait SOD verileri.	84
Tablo 14.	Gruplara ait GSH-Px verileri.	85
Tablo 15.	Gruplara ait CAT verileri.	86
Tablo 16.	Gruplara ait DNA fragmentasyonu (%) seviyesi.	87
Tablo 17.	İndometazin uygulanan ratlarda meydana gelen hemorajik gastritis üzerine Lansor (Lansaprazol) ve Theranekronun (TCAE) anti-hemorajik etkisi.	90
Tablo 18.	İndometazin uygulanan ratların glandüler midelerinde saptanan histopatolojik morfolojik değişiklikler ve skorlanması.	96

1. GİRİŞ

Homeopati, tüm dünyada fitoterapiden sonra en yaygın uygulanan bütünsel ve tamamlayıcı bir tedavi yöntemidir. “Benzer şeyler benzerleriyle tedavi edilebilir” ilkesine dayanan homeopati, vücudun kendi kendini tedavi edebilecek yanıtlarını uyarma esasında faydalananak iyileştirmenin amaçlandığı, herhangi bir yan etkisi olmayan doğal bir tedavi yöntemidir (Hatipoğlu, 1996). Veteriner sahada homeopati hem çiftlik hayvanlarında hem de küçük hayvanlarda destek tedavi amaçlı olarak birçok hastalıkta kullanılabilmektedir (Pekmezci ve Gültiken, 2015). Bu ürünlerden homeopatik bir ürün olan *Tarantula cubensis*’in alkolik ekstraktı en fazla tercih edilen ürünlerdendir (Anonim, 2021a; Anonim, 2021b; Anonim, 2021c).

Tarantula cubensis örümceğinin alkolik ekstraktı (TCAE, Theranekron®) Theranekron adıyla veteriner alanda homeopatik ilaç olarak ruhsat almış ve piyasada satılmaktadır (Anonim, 2021b). Ürünün hedef türlerde septik ve toksik durumlar, yangısal deri ve tırnak hastalıkları (panarisyum, ayak çürüğü), ülserler ile proliferatif, irinli nekrotik karakterli patolojik dokularda lezyonun türüne göre, antifilojistik, rejeneratif ve reperatif etkiyi teşvik ettiği ifade edilmektedir. (Anonim, 2021d).

Mide ülseri en yoğun rastlanılan sindirim sistemi problemlerinden olup, insanlarda olduğu gibi veteriner hekimliği sahasında da hayvan türlerinin birçoğunda mide ülserlerine rastlanılmaktadır. Ülserlerin, hayvan türleri içinde en sık olarak köpek ve kedi, gibi evcil hayvan türlerinde görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca tavuk ve domuzlarda da beslenme faktörleri ve çevre kaynaklı strese bağlı olarak gastrik dokularda lezyonların oluşturduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan sığırlarda yaş, iklim, kaba yeme geçiş, paraziter enfeksiyonlar ve beslenme şekli de gastrik doku hasarı oluşturabilir (Yavaş, 2019).

Ülser tedavisinde kullanılan ilaç sayısı oldukça fazladır. Ancak ülser tedavisinde tedavi edici farmakolojik ilaçlar uygulanmasına rağmen her tedavide beklenen sonuca ulaşmak imkânı olamamaktadır. Bununla beraber bu ilaçların birçok yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Ülser tedavisinde başarılı sonuç alınan olgular olmasına karşılık, her geçen gün tam olarak tedavi edilememiş veya yeni tanı konmuş vakalar da hasta grubuna katılmaktadır. Günümüzde ülserin kalıcı tedavisine yönelik yan etki profili

daha düşük tedavi alternatiflerine acil ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, ciddi yan etkileri bulunmayan ve doku rejenerasyonu açısından çok yönlü olumlu etkisi bildirilmiş *Tarantula Cubensis* alkolik ekstraktının (TCAE), yaygın bulunan bir sağlık problemi olan mide ülseri üzerine etkilerinin belirlenmesi hedef olarak belirlenmiştir. Bazı ülserli dokularda iyileşmeyi hızlandırıcı etkiye sahip TCAE'nın mide ülseri üzerindeki etkisi belirlenmediği için bu çalışmanın literatüre ve insan ile hayvan sağlığına önemli katkılar sağlayacağı kanatındeyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Midenin Yapısı ve Fonksiyonları

Mide, gıdanın sindirimi için asit ve sindirim enzimleri salgılayan aynı zamanda mukozal bütünlüğü teşvik etmek için sitoprotektif mekanizmaları sürdürmek gibi karmaşık bir işleve sahiptir. Mide, her iki işlevi de bir dizi özel kimyasal aracı salgılayabilen, oldukça özel bir epitel tabakasının yardımıyla yerine getirir (Daure ve ark., 2017).

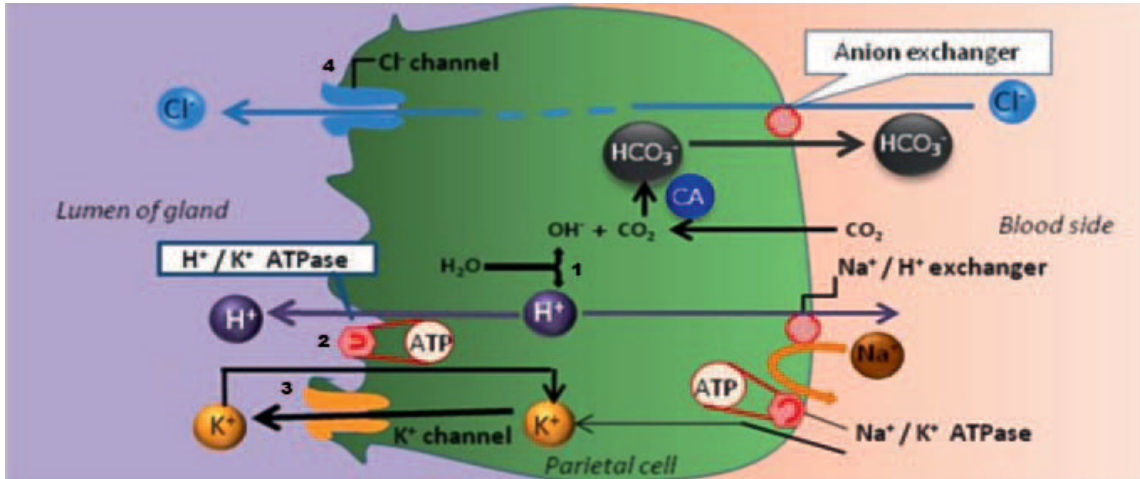
Mide anatomik olarak beş topografik bölgeye ayrılır: kardial, fundus, korpus (gövde) ve pilor. Pilonun da iki bölümü vardır; antrum ve pilor kanalı. Mide fonksiyonel olarak iki bölgeye ayrılır: proksimal (oksintik) ve distal (pilorik) kısımlar. Midenin proksimal kısmı (fundus, korpus) depolama görevi yaparken, distal bölümü (antrum) gıdaların karıştırılarak öğütülmesi görevini üstlenir. Sonuçta kıvamı boza kıvamı gibi olan yarı sıvı bir içerik meydana gelir (kimus). Mide mukozası, mide çukurlarının içine doğru katlanmış durumda kesintisiz devam eden bir epitel tabakasından oluşmaktadır (Koeppen, 2010; Guyton ve Hall, 2011). Çukurların yüzeyi kolumnar epitel hücreleri ve mukus üreten hücreler, taban kısmı ise mide veya pilor bezleri ile kaplanmıştır. Midede bezler asıl olarak midenin proksimal kısmında (fundus ve gövde) bulunmaktayken pilor bezleri midenin yalnız distal kısmında (pilor) mevcuttur (Guyton ve Hall, 2011).

Mide bezlerinde beş tip hücre vardır: (1) mukus ve gastrik lipaz salgılayan mukus boyun hücreleri, (2) pepsinojen A ve B'nin salgılanmasından sorumlu peptik hücreler, (3) hidroklorik asit (HCl), haptokorin ve intrinsik faktör üreten parietal hücreler, (4) histamin üreten enterokromafin benzeri hücreler (ECL) ve (5) somatostatin salgılayan D hücreleri. Pilon bezleri birincil olarak parietal hücrelerden ve peptik hücrelerden yoksundur ve bunun yerine esas olarak mukus boyun hücreleri, D hücreleri ve gastrin salgılanmasından sorumlu G hücreleri adı verilen özel hücrelere sahiptir (Koeppen, 2010).

Midenin fonksiyonları başlıca dört tanedir: 1. Yutulan besinleri depolamak, 2. Yiyeceklerin kimyasal ve enzimatik sindirimini başlatan mide suyunu üretmek, 3. Besin

maddelerinin sindirimini sağlayan mide sıvısı ile karışımını sağlamak, 4. Gıda maddelerinin sindirimini ve emilimin yapılabilmesi için en uygun şekilde bağırsaklara iletmek (Akyüz ve Demir, 2021).

Mide sıvısı, organik ve inorganik fazlardan oluşan karmaşık bir sıvıdır. İnorganik bileşenler yüksek konsantrasyonlarda H^+ , K^+ , ve Cl^- iyonlarıdır. Organik faz ise intrinsik faktör, haptokorrin ve pepsinojeni içerir. Bir proenzim olan pepsinojen, mide lümeninin asidik ortamında proteinleri sindiren pepsine dönüştürülür. İntrinsik faktör ve haptokorrin (veya R proteini), kobalamin'in sırası ile mide suyu tarafından bozunumundan ve B_{12} vitamini emilmesinden korunmada mühim bir rol oynamaktadır. Parietal hücreler, ileri seviyede özgülleşmiş bir üst yapı vasıtasıyla HCl üretilmesinden sorumludur (Koeppen, 2010; Guyton ve Hall, 2011). Parietal hücrelerin sitoplazmaları, büyük dallanma salgılayan kanaliküller ve istirahat eden bir tubuloveziküler sistem içerir. Parietal hücre aktive edildiğinde, çok sayıda H^+/K^+ ATPaz pompası içeren tubuloveziküler sistemi, salgılayan kanaliküllerle birleşir ve böylece apikal plazma membranındaki fonksiyonel proton pompalarının sayısını artırır. Bu pompalar, apikal klorür ve potasyum kanallarının aktive olmasıyla birlikte, hidroklorik asitin net bir şekilde salgılanmasıyla neticelenir (Şekil 1) (Daure ve ark., 2017).



Şekil 1. Parietal hücreler tarafından asit salgılanması. (Daure ve ark., 2017).

Şekilde 1’de, parietal hücreler tarafından asit salgılanmasını modüle eden hücre içi yol, çoklu işlemlere bağlıdır. İlk olarak hücre içi su, karbonik anhidrazın (1) etkisiyle katalize edilen H^+ ve HCO_3^- ’ye ayrışır. H^+ iyonu daha sonra bir H^+-K^+ ATPase pompası (2) aracılığıyla kanalikül lümeninden K^+ karşılığında atılır. Aktif bir bazolateral Na^+ -

K^+ -ATPase pompası ve potasyumun apikal membrandaki kanallardan sızması nedeniyle kanalikül lümeninde potasyum iyonları değiş tokuş için bulunur (3). Elektronötrallığı muhafaza etmek için Cl^- kanallarının ve anyon değiştiricinin aktive edilmesi gerekmektedir (4). Su, midevi asit salgılarının karışımının son hacmini artırmak için lümendeki hidrojen iyonlarının atılması ile meydana gelen ozmotik gradyanı izler (Daure ve ark., 2017).

2.2. Asit Salgısının Düzenlenmesi

Gastrik asit sekresyonu, hormonal ve parakrin etkenlerle birlikte sinir stimülasyonları tarafından düzenlenmektedir. Sekresyon üç farklı faza ayrılmaktadır: sefalik, mide ve bağırsak fazları. Sefalik salgı fazı, besinler, tat ya da koku alma gibi harici uyarıcılara bir cevap olarak vagus siniri vasıtasıyla parasempatik uyarı ile yönetilir. Efferent vagal sinir lifleri; parietal hücreler, ECL hücreleri ve G hücreleri üzerindeki muskarinik reseptörlere bağlanacak olan asetilkolin salgılamaktadır. Bu parietal hücrelerde, inositol trifosfat (IP_3) oluşumuna ve hücre içindeki kalsiyum konsantrasyonunun artmasına sebep olan endoplazmik retikulum üzerindeki IP_3 reseptörünün açılmasına sebep olur (Koeppen, 2010). Hücre içi kalsiyum miktarındaki bu yükseliş, proton pompasının parietal hücrenin apikal membranına doğru hareketlenmesiyle irtibatlıdır. Sonuç olarak da hidrojen iyonlarının lümene salınır. Bunun yanında asetilkolinin muskarinik reseptörlere bağlanmasıyla, ECL hücrelerinden histamin ve G hücrelerinden gastrin salınması uyarılır. Gastrik fazda salgı, lümenal distansiyona (vagovagal refleks olarak adlandırılan) cevap olarak mukozal hücreler üzerindeki mekanoreseptörleri aktive eden parasempatik sinir sistemi tarafından uyarılır. Asit sekresyonunun kontrol edilmesine ilaveten, parasempatik sistem (vagal sinir) ayrıca peptik hücrelerden mukus, bikarbonat ve pepsinojen salınmasını uyarmaktadır (Koeppen, 2010; Guyton ve Hall, 2011).

Histamin, gastrik asit salgılanmasında önemli bir vasıta görevi görür. Parietal hücrelere çok yakın konumdaki ECL hücreleri mühim bir histamin kaynağıdır (Schubert, 2008). Yukarıda anlatıldığı üzere ECL hücrelerinden histamin salgılanması, yalnız asetilkolin salgılanması ile değil, bununla birlikte ECL hücreleri üzerindeki kolesistokinin 2 reseptörlerine, gastrin bağlanmasıyla da uyarılmaktadır. ECL hücresi

tarafından salınan histamin daha sonra parietal hücre plazma zarında bulunan H_2 reseptörlerine bağlanarak parakrin bir tarzda etki eder. H_2 reseptörlerine histamin bağlanması, H^+K^+ -ATPase pompasının parietal hücrenin apikal membranına doğru hareketlenmesi için uyarıcı etki eden hücre içi cAMP yükselişlerini tetiklemektedir (Daure ve ark., 2017).

Gastrin, G hücreleri tarafından sentezlenmekte olan bir hormon çeşididir. İnsanlarda, köpeklerde ve kedilerde dört ana gastrin şekli bildirilmiştir. Genellikle amino asitlerin sayısına (G14, G17, G34, G71) veya bileşen sayısına (Gastrin bileşen I, II, III ve IV) göre isimlendirirler. Kedilerde, mide lümeninde sadece bileşen III (G17) ve bileşen IV'ün (G14) çok küçük bir kısmı izole edilmiştir. Köpeklerde, I (G71), II (G34) ve III (G17) bileşenleri mide lümeninde salgılanır (Rehfield ve Uvnas-Wallensten, 1978). Gastrin, ECL hücrelerinin gelişimini uyarır böylece mide mukozasının büyümesini ve kan akımı olmasını yönlendirerek gastrik epitel üzerinde hacim artırıcı bir tesir meydana getirir. Gastrin etkilerini ECL hücreleri, parietal hücreler ve D hücrelerinin hücre zarında var olan CCK-2 reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirmektedir. CCK-2 reseptörlerinin aktive oluşu, IP_3 ve diasilgliserolü aktif hale getiren ve hücre içinde kalsiyum salgılanmasına destekleyici olan fosfolipaz C'nin aktivasyonu ile bağlantılandırılır. Yukarıda tartışıldığı gibi, gastrinin parietal hücre asit sekresyonu üzerindeki ana etkisine, parietal hücreler üzerindeki gastrin reseptörlerinin doğrudan uyarılmasından değil, ECL hücreleri tarafından histamin salınımının uyarılması aracılığıyla aracılık edilir (Dimaline ve Varro, 2007; Schubert, 2008; Zhao ve Chen, 2012).

Midevi asit salgılanmasının uyarılması, negatif geri besleme ile düzenlenmektedir. Bu inhibisyon yolları, sinirsel ve hormonal yolları içermektedir. Gastrik asit sekresyonunu önleyen enterogastrik refleks ve myenterik sinir sistemi, duodenal pH'da bir düşüş, bağırsak halkalarında şişme veya gastrointestinal mukozada tahribat olduğunu fark ettiğinde aktive olur. Gastrik inhibitör peptit ve somatostatin hormonları, asit salgılanması üzerinde negatif geri tepkiye neden olurlar (Guyton ve Hall, 2011). Bağırsak içeriğinin asitlenmesine yanıt olarak D hücreleri tarafından salgılanan somatostatin, asit sekresyonunun ana inhibitörü olarak kabul edilir ve parakrin tarzda çalışır, parietal hücre fonksiyonunu inhibe eder (Koeppen, 2010; Gilor

ve ark., 2013). Gastrik inhibitör peptit, kedilerde bağırsaklarda bulunan K hücreleri tarafından salgılanır, ancak köpeklerde duodenum ve proksimal jejunum ile sınırlıdır (Koeppen, 2010; Gilor ve ark., 2013).

2.3. Gastrik Ülser

Gastrik ülserasyon, mide mukozasındaki kronik karakterli hasar ve kayıplarla karakterize lezyonları ifade etmektedir. Bu lezyonlar, süperfizyal mukoza ile sınırlı ise erozyon olarak tanımlanır, ancak midenin musküler katman kısmına kadar yayılım gösterebilen kenarları sınırlı bir biçimdeki lezyona ise ülserasyon adı verilmektedir (David ve Micheal, 1989; Guilford ve ark., 1994; Turgut ve Ok, 2001). Gastrik ülser; mukozada hasar oluşturan etkenler ile koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulmasıyla ilgilidir. Bu denge bozulması ile birlikte hasarın derecesine göre akut gastrit veya daha ileri devede bir lezyon olarak adlandırılan ülser gelişmektedir (Rothermich, 1996).

2.3.1. Gastrik ülser etiyolojisi

Ülserin meydana gelmesinde birçok neden bulunmaktadır. Bunlar içerisinde:

- çeşitli neoplaziler (Takiguchi, 1997; Gualtieri ve ark., 1999; Washabau, 2000; Gualtieri, 2001),
- dissemine intravasküler koagulopati (DIC) (Strombeck, 1992; Turgut ve Ok, 2001),
- şok ve stres (David ve Micaheal, 1989),
- bazı ilaçlar (özellikle NSAID ilaçlar) (Vane, 1987),
- renal ve hepatik yetmezlik (Strombeck, 1992),
- spinal hasar (Kahn, 2008; Lorenz ve Ferguson, 1992),
- kimyasal toksinler (David ve Micaheal, 1989),

- kronik gastrit (Happe ve ark. 1982; Marshall ve Warren, 1983)
- gastrik dilatasyon-volvulus sendromu (Lippincott ve Schulman, 1989; Eggerdsdottir ve Moe, 1995),
- gastrik hiperasidite (gastrinoma, mastositis), spiral mikroorganizmalar (Papouliotis ve ark., 1997; Neiger ve ark., 1998; Yamasaki ve ark., 1998),
- piloris obstrüksiyonları (David ve Micheal, 1989) ve
- yangısal barsak hastalıkları, akut pankreatitis, travma, nörolojik bozukluklar ve hipoadrenokortizm (David ve Micheal, 1989; Strombeck, 1992; Guilford ve ark., 1994; Simpson ve Burrows, 1997; Yamasaki ve ark., 1998) gibi unsurlar ön plana çıkmaktadır.

Stresle ilgili faktörlerin de gastrik ülserasyonu tetiklediği düşünülmektedir (Werther, 2000; Turgut ve Ok, 2001). Stres sempatik aktivasyona neden olarak vazokonstriksiyonu uyarır ve mukozal hasara katkıda bulunacak olan endojen kortikosteroidlerin, vazoaktif kateşolaminlerin ve serotoninin üretimini artırır (Kahn, 2008). Strese bağlı mukozal ülserasyonun patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır, ancak ileri sürülen bir mekanizma, mide mikrosirkülasyonunun bozulmasının mide epitelyal hipoperfüzyonu, iskemi ve asidozunu teşvik etmesidir (Peters ve ark., 2005). Azalmış epitel hücre döngüsü, gastrointestinal hipomotilite, gastrik ödem, sitokin salınımı ve trombosit agregasyonunu bozan ve pıhtı lizisini destekleyen artmış mide asiditesinin varlığı da rol oynayabilir (Peters ve ark., 2005; Grube ve May, 2007). Ayrıca, mikrosirkülasyon geri sağlandıktan sonra meydana gelen reperfüzyon hasarı, oksijen radikalleri üreterek mide mukozasına daha fazla zarar verebilir (Daure ve ark., 2017).

Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID), dünya genelinde ateş, ağrı, inflamasyon için en yaygın olarak kullanılmakta olan ilaçlardır. Ancak bunların gastrointestinal sistemde (GİS) önemli yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler içerisinde; gastrik ve duodenal kanamalar, dokuda erozyon oluşumları, gastrik ülserler ve kanamalı gastritler görülmektedir. Prostaglandin (PG) sentezinin baskılanması,

NSAID'lerin mide epiteli üzerindeki ana toksik etkisidir. Genellikle NSAID'ler araşidonik asitten PG'lerin oluşturulduğu siklooksijenaz yolunu (COX-1 ve COX-2) inhibe eder. Mide için faydalı olan PG'ler, COX-1 ve COX-2 yoluyla oluşturulur (National Institutes of Health Press Release, 2009). Bu faydalı PG'ler olmadan kan akışı ve mide mukozal bikarbonat sentezi düşer. NSAID'ler PG E üretimine engel olur ve direkt olarak gastrik epitelyal hücre hasarı oluştururlar (Werther, 2000). Asetil salisilik asit, ibuprofen (Godshalk ve ark., 1992), naproksen (Malfertheiner ve ark., 2009), indometazin (Spee, 2010), ketorolak dahil olmak üzere çeşitli steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların (Lanza ve ark., 2009) uygulanmasına bağlı olarak köpeklerde, kemirgenlerde, atlarda ve insanlarda ülserler bildirilmiştir (Mathew ve ark., 1996). NSAID'ler, PG sentezini baskılanmasının yanında midede; mukus ve bikarbonat sekresyonlarında azalma, epitel hücre tabakasında bozulma, yüzey epitel hücre hidrofobitesinde azalma, mukozal kan akımında azalma, nötrofil yapışmasında artış ve direkt mukozal hasara neden olmaktadır. Antrum ve pilor, midenin NSAID'nin neden olduğu lezyonlara en duyarlı bölümleridir. Bu lezyonlar, yüzeysel eritematöz elezyonlardan erozyonlara ve hatta ülserasyonlara kadar uzanabilen çeşitli şekillerdedir. Mukozal hasar büyüklüğü ne kadar şiddetli olursa, mide lümenine sızan kan volumü o kadar fazla olur. Bunun sonucundamevcut komplikasyonun bir parçası olarak hematemez veya melenas ihtimali artmaktadır. Ayrıca ülser varlığında NSAID kullanımı ülserin iyileşme sürecini de uzatır. Bunu, mukoza hasarlarında rejenerasyon için ortama salınan büyüme faktörleri ile etkileşerek, ülser cidarında epitelyal hücre üremesini azaltarak, hem ülser yatağında anjiyogenezisi hem de granülasyon dokusunun olgunlaşmasını yavaşlatarak yapar. Bu sebeple yapılan çalışmalarda proton pompası inhibitörlerinin bu etkileri tersine çevirdiği bulunmuştur (Schmassmann, 1998). Aspirin gastrik içeriğin asit pH'sında anyonizedir ve hızla gastrik epitelyal hücrelere geçer. İntraselüler olarak sitoplazmik pH nötre yakındır. Aspirin iyonize olur ve hücre içinde hızla birikir. Bu asidik molekülün yüksek konsantrasyonu, mukozal iyon transportunu değiştirir ve sonuçta mukozal bariyeri bozar. Aynı zamanda kan pıhtılaşmasında da olumsuz etkilere sahip olduğu için gastrik kanamayı arttırır. Siklooksijenaz blokajına neden olarak prostaglandin sentezinin inhibisyonuna neden olur. Bu nedenle sentetik prostaglandin analogları aspirinin neden olduğu gastrik mukozal hasarı azaltır. Diğer NSAID'lerin (fenilbutazon, indomethacin, flunixin meglumin) etkileri de aspirinin

etkisine benzer ve genellikle pilorik bölgede şiddetli hasar oluştururlar (Turgut ve Ok, 2001).

Kortikosteroidler, hücre yenilenmesini ve mukus üretimini azaltarak, mukus vizkozitesini değiştirerek ve gastrin salınımını ve dolayısıyla asit üretimini tetikleyerek mukozal hasarın etkilerini artırırlar. Bunlar aynı zamanda PG sentezinin ilk basamağında görev yapan fosfalipaz enzim aktivitesini de inhibe ederler. Böylece hücre koruyucu PG'lerin sentezi azalır (Turgut ve Ok, 2001). İnsanlarda, kortikosteroidin neden olduğu gastrik ülserasyonun ana riski, eşzamanlı NSAID uygulaması, gastrointestinal neoplazi veya inflamasyon, ileri yaş ve sigara kullanımı gibi diğer risk faktörlerinin varlığıdır (Tian-Yu, 2018).

Mast hücreleri; vasküler düz kasların kontraksiyonuna, bunun sonucu kan akımının azalmasına, mukozal kan damarlarının bozulmasına sebep olan histamini salarlar. Mast hücrelerinde histidin karboksilaz enzimi ile histidin histamine dönüşür. Mastisitozis olgularında bu şekilde asit üretimi tetiklenerek ülserler meydana gelir. Mast hücre tümörü ve mastositozu olan hayvanlar, dolaşımdaki histamin konsantrasyonunda artışa sahiptir ve mide ülseri oluşumuna yatkındır (Kahn, 2008).

Böbrek yetmezliği olan hayvanlarda, üreminin, mukozal lamina propriada yaygın vasküler hasara ve ardından anoksiden kaynaklanan epitel hücre hasarına neden olduğu varsayılmıştır. Veteriner Hekimlikte, böbrek hastalığı yaygın bir şekilde, gastrointestinal ülserasyona neden olan risk etkeni olarak kabul edilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi dolaşımdaki gastrinin uzaklaştırılmasını azaltan veya gastrinomlar gibi dolaşımdaki gastrin düzeylerini patolojik olarak artıran (Wu ve ark., 2009) hastalık süreçleri HCl üretimini artırır. Böbrek hastalığına bağlı gastro-duodenal ülserasyon için diğer olası mekanizmalar; üremik gastropati, kronik metabolik asidoz, bozulmuş trombosit fonksiyonu, mide duvarı ödemi ve vaskülopatiye yol açan üremik toksinlerin birikimini içerir (Peters ve ark., 2005).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi sistemik hastalıklar, çeşitli ksenobiyotiklerin atılımının azalmasına ve bunların yan etkilerine neden olabilir. Karaciğer yetmezliklerinde ise midenin mukozal kan akımında azalma, serum gastrin ve histamin seviyelerinde artış şekillenmesi normal gastrik mukozal bariyer (GMB)'in

kaybına katkıda bulunur. Safra asitlerinin ve pankreatik enzimlerin reflusu direkt olarak mukozal hücreleri yıkarak GMB'i bozar (Lorenz ve Ferguson 1992; Kahn, 2008).

Hipotansiyon, hipovolemik şok ve sepsis normal gastrik mikrosirkulasyonu bozarak işemi ve hücre ölümlerine sebep olur. Şok, gastrik kan akımını zayıflatır ve zayıf perfüzyon sebebiyle asidoz oluşumuna neden olur. Sonuçta, yüzey hücrelerine bikarbonat iyonunun verilmesini azalır (Lorenz ve Ferguson 1992; Kahn, 2008).

Kafatası hasarları olan hayvanlarda da gastrik ülserasyon görülebilir. Spinal hasarları da muhtemelen kan damarları üzerindeki otonomik sinir sistemi kontrolünü bozarak vazodilatasyon, vasküler durgunluk ve işemilere neden olur. Bunun sonucunda, midesel dolaşım ve motilitenin değişmesi sebebiyle mide rahatsızlıkları ortaya çıkabilir (Rohrer ve ark., 1999). Tedavide antikolinergikler ile hipersekresyon azaltılabilir (Turgut ve Ok, 2001). Aynı zamanda spinal hasarlı bireyde kortikosteroid uygulamalarının sıklıkla olması da bu durumu tetikler ve hemorajik gastroenteritlere ve gastrik perforasyonlara neden olur (Lorenz ve Ferguson 1992; Kahn, 2008).

Aç bireylerdeki mide içeriği asidik ortam nedeniyle sterildir. Gastrik bakteri sayısı gıda alınımından sonra geçici olarak artar, ancak bu artan floradi bu yoğunluk artışı akut gastritise neden olmaz. Bu bakteriler ağız boşluğu ve gıdalarla gelen *Streptococci*, *Enterobakter*, *Bakteriodes*, *Bifidobakteria*, *Actinomyces*, *Corynebacterium spp*, *spiroketler*, *vibriolar*, ve mantarlardır. Ancak GMB bozulduğunda artan geri difüzyon nedeniyle içeriğin pH'sı nötre ulaşır. Buna ilaveten interstisyel sıvının gastrik içeriğe karışması asidi tamponlar ve pH'nın yükselmesine neden olur. Gastrik lumenin asidik olması nedeniyle bakteriyel gastritis oluşumu yaygın değildir. Ancak Salmonellozis, Leptospirozis ve birçok patojen virusların etkisiyle de akut gastritis oluşur (Turgut ve Ok, 2001). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, distal mide adenokarsinomu ve mide lenfoması peptik ülserasyon ve yanısıra fonksiyonel dispepsinin ana sebebidir. Genellikle köpek ve kedilerin *Helicobacter spp.*'leri özellikle korpus bölgesi olmakla birlikte midenin hemen her yerine lokalize olurlar; fakat çoğunlukla mide oluklarını içine alan süperfisiyal mukozaya, salgı bezlerinin diplerine ve parietal hücrelere yerleşirler (Henry ve ark., 1987; Yamasaki ve ark., 1998; Turgut ve Ok, 2001). Dünya genelinde insanların yarısından fazlası gram negatif bir

mide bakterisi olan *Helicobacter pylori* ile kronik olarak infektidir. *H. pylori*'nin köpeklerde deneysel olarak insanlardakine benzer nitelikte hastalık meydana getirdiği bildirilmiştir (Rossi ve ark., 1999).

2.3.2. Gastrik ülserasyonun gastrik homeostazi ve patofizyolojisi

Gastrik ülserde ortak patofizyolojik mekanizma, gastrik asit sekresyonunun stimülasyonu ve gastrik mukozal bariyer özelliklerinin inhibisyonudur. Asit sekresyonu bozuklukları, evcil hayvanlarda yaygın değildir, ancak mukozal bariyer bozuklukları oldukça yaygındır (Lacy, 1987).

Mide asidik sıvıya ek olarak günlük olarak proteolitik enzimler, ilaçlar, mikroorganizmalar ve yenilen gıdalardaki potansiyel toksinler gibi çok sayıda zararlı maddeye maruz kalır. Mide asidinin yanı sıra bu maddelere karşı koruma, mide erozyonu veya ülserasyona yol açan hücre hasarının önlenmesinde esastır. Mide hasarı, aşırı mide asidi üretimi olduğunda ve ayrıca mide sitoprotektif savunma mekanizmalarında bozulma olduğunda görüldüğü gibi, zararlı faktörlerin doğal savunmaları bastırdığında da meydana gelir. Midedeki sitoprotektif mekanizmalar altı kategoriye ayrılabilir: (1) mukoza bariyeri ve fosfolipidler dahil pre-epitelyal faktörler, (2) yüzey epitel hücreleri ve sıkı bağlantılar dahil olmak üzere epitelyal bariyer, (3) epitel hücre döngüsü, (4) trofik faktörler ve prostaglandinler, (5) yüksek mukozal kan akışı ve (6) duyuşal innervasyonlar (Laine ve ark., 2008; Palileo ve Kaunitz, 2011; Tarnawski ve ark., 2012).

a) Mukus-bikarbonat-fosfolipid bariyeri

İlk savunma hattı ve en önemli sitoprotektif mekanizmalardan biri, yüzey epitel hücrelerine hemen yapışan hidrofobik, karıştırılmamış bir bikarbonat tamponlu mukus tabakasının varlığıdır. Mukus-tamponlar-fosfolipid tabakası, epitelyal yüzeylere inatla yapışan ilk koruma hattıdır. Yüzey mukusu, yüzey epitelyal ve kript hücrelerinin salgı granülleri içinde önceden oluşturulmuş hücre içi mukus ile dinamik bir denge sağlayarak mukus bariyerini oluşturur (Slomiany, 1987; Sarosiek ve ark., 2000). Bu tabakanın ana koruyucu bileşenlerini, müsin adı verilen mukus glikoproteini, yüzey aktif madde fosfolipidleri, prostaglandinler, bikarbonat oluşturan mukus-tamponlar-

fosfolipidler üçlüsü ile birlikte bikarbonat olmayan fosfat tamponları ve peptit büyüme faktörü (EGF) oluşturur (Laine ve ark., 2008).

Mukus jel, yüzey epitel hücrelerinden apikal atılmaları yoluyla müsin granülleri tarafından üretilir ve müsin genlerinin ürünleri olarak %95 su, %5 müsin içerir. Jel oluşturan müsin birimleri, jel oluşumu için gerekli olan büyük müsin multimerlerine polimerize olur (Porchet ve Aubert, 2004; Laine ve ark., 2008; Kang ve ark., 2009; Matteo ve ark., 2011) Mukusun etkinliği jel yapısına ve yapışan mukus tabakasının kalınlığına bağlıdır. MUC5AC ve MUC6, mukus tabakasının alternatif katmanlarındaki gastrik müsin gen ürünleridir. Bu jel tabakası, asidin yüzey nötralizasyonunu desteklemek için gömülü tamponlarla stabil, karıştırılmamış bir tabaka oluşturarak yapısal bir koruma sağlar ve ayrıca alttaki epitele ulaşan lümen pepsin moleküllerinin potansiyel difüzyonunu önler. Ayrıca, gastrik müsin molekülleri, yağ asitlerine yapısal olarak bağlı olup, onları daha hidrofobik hale getirir ve böylece H⁺ iyonunun geri difüzyonunu yavaşlatır (Allen ve Flemström, 2005).

Lipitler, mide mukusunun kuru ağırlığının %25'ini oluşturur. Lipitler; nötr lipidler, glikolipidler ve fosfolipidlerden oluşmaktadır (Slomiany, 1987). Mukus, lümen yüzeyinde hidrojen iyonu difüzyonunu yavaşlatan güçlü bir hidrofobik yapı oluşturan bir sürfaktan fosfolipid filmi ile kaplanmıştır. Mukusun lipid bileşenleri arasında, hidrojen iyonu difüzyonunu geciktirme kapasitesi üzerindeki en büyük etki, fosfolipidler tarafından, ardından glikolipidler ve nötr lipidler tarafından sergilenmektedir. Fosfolipitler, mide müsinin koruyucu kalitesini belirleyerek mukus tabakasının viskozitesini ve geçirgenliğini önemli ölçüde artırır (Gindzienski vd., 2003; Namiot ve ark., 1994). Aspirin ve safra tuzları gibi ülserojenik maddeler mukus jeli ve fosfolipid tabakasını bozarak mukozal hasarı teşvik etmektedir. Ayrıca, *Helicobacter pylori* müsin-lipid ağını proteolize eder, böylece gastrit, duodenit, mide ülseri ve duodenal ülser ile güçlü bir nedensel ilişki kuran savunma mekanizmasını bozar.

Bikarbonat salgılanmasının ve mukus jel tabakası içinde tutulmasının ana rolü asit ve pepsini nötralize etmektir (Allen ve Flemström, 2005; Nassini ve ark., 2010). Bikarbonat salgısı, mide ve duodenumun yüksek asidik luminal yüzeyinden nötr epitelyal yüzeyine bir pH gradyanı oluşturur ve yüksek hidrofobik fosfolipidlerle birlikte mukozal savunmanın ilk hattı olarak görev yapar. Lüminal yüzeyde mukus

asidik iken bikarbonat epitele difüze olan H^+ iyonlarını tamponlar ve böylece gastrik lümende 2 olan pH, mukozal epitelin apikal yüzeyinde 7 olarak kalır. Böylece mukoza aside bağlı tahrişlerden korunmaktadır (Gitnick, 1997). Sodyum-bikarbonat birlikte taşınması, bazolateral membranda bikarbonat ithalinde önemli bir rol oynamaktadır. Parietal hücreler, alkaline gelgiti oluşturan mukozal interstisyuma ve kan damarlarına hidroklorik asitle birlikte bikarbonat salgırlar. Salgılanan bikarbonat, yüzey epitel hücreleri tarafından alınır ve mukoza ve yüzey alkalinitesini önemli ölçüde artırır. Duodenumda, epitel, asit ve pepsine maruz kaldığında mide ve distal ince bağırsağa göre beş kata kadar daha yüksek oranlarda müesine ek olarak bikarbonat salgırlar. Ayrıca, mide mukozasının enterokromafin hücreleri tarafından salınan melatonin, enterosit membran reseptörleri yoluyla bikarbonat salgılanmasını artırır. Bu nedenle, mukus-tampon fosfolipid tabakası, yalnızca lümen ve epitel arasında çalışan birçok entegre bileşene sahip önemli bir epitel öncesi bariyerdir. Herhangi bir hastalıkta bozulduğunda, bir sonraki koruyucu mekanizma dizisi devreye girmelidir, aksi takdirde yüzey epitelinde ciddi hasar meydana gelmektedir (Allen, 2005).

Bikarbonat tamponlar, hidrojen iyonlarının ve/veya mide asidinin başlıca nötralize etme kapasitesini temsil etseler de mide ve duodenal sekresyonlarda çeşitli proteinler/glikoproteinler ve çoğunlukla inorganik fosfatlar tarafından oluşturulan bikarbonat olmayan tamponlar da önemli bir destekleyici rol oynar (Slomiany ve ark., 1987).

b) Epitelyal hücreler

Mukus savunmasının ikinci hattı, mukus ve bikarbonat salgılayan ve prostaglandinleri, ısı şoku proteinlerini, TFF peptitlerini, antimikrobiyal katelisinlerini ve β -defensinleri sentezleyen ve sürekli yenilenen yüzey epitel hücreleri tabakası tarafından oluşturulur. Yüzey epitel hücreleri, asit ve pepsinin geri difüzyonunu önleyen düzenlenmiş seçici geçirgen veya geçirgen bir bariyer yoluyla birbirine bağlanan hidrofobik membranlara sahiptirler. Yüzey epitel hücrelerinin geçirgenliği sıkı bağlantı olarak adlandırılan apikal hücreler arası bağlantı tarafından düzenlenir. Sıkı bağlantı molekülleri, mukozal bütünlüğü koruyan filamentli F-aktin ve hücreler arasında iplikler oluşturan bağırsak geçirgenliğini düzenleyen E-kadherin içerir. Mide bezlerindeki progenitör hücrelerin proliferasyonu ile epitel hücre yüzeyi de sürekli olarak yenilenir

ve mide yüzeyinin birkaç gün içinde tamamen eski haline dönmesine izin verir. Bu hızlı devir, epidermal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi trofik faktörler ve hücrelere oksijen ve besin sağlayan yüksek mukozal mikro sirkülasyon tarafından desteklenir. Asit geri difüzyonu meydana geldiğinde, P maddesi, nitrik oksit ve prostasiklin gibi endojen vazodilatörlere yanıt olarak mukozal kan akışında önemli artışlar mide mukozasını korur ve lökotrien C₄ ve tromboksan A₂ gibi vazokonstriktör maddeleri etkisiz hale getirir. Epitel hücreleri, her ikisi de sitoproteksiyonda önemli olan mukus ve prostaglandin sentezinden de sorumludur. Epitel hücreleri hidrofobiktir ve yüzeylerindeki fosfolipitlerin varlığı nedeniyle asit ve suda çözünür zararlı ajanları iterler (Ham ve ark., 2012; Işık, 2016).

c) Epitel hücre döngüsü

Gastrik epitelyumdaki yoğunluğun korunması, mukozal progenitör hücrelerin gerçekleştirdiği sürekli hücre yenilenmesiyle sağlanmaktadır. Mukozal hücrelerin varlığını devam ettirmesi bir sürekliliğe, iyi bir koordinasyona bağlı ve epitelyal yüzeyde zarar görmüş hücrelerin ya da yaşlanan hücrelerin yenilenmesiyle sağlanan kontrollü hücre çoğalmasıyla ilgilidir. Glandular hücrelerin yenilenme süreci aylarca devam ederken bu hücrelerin yenilenmesi 3-7 gün içerisinde olmaktadır. Bunun yanında yüzey epitelyumunun zarar gördükten sonra yenilenme süreci çok seri bir şekilde (birkaç dakikada) gerçekleşmektedir. Bu hal gastrik bezlerin boyun bölgesinde yerleşik olan korunmuş haldeki hücrelerin göç etmesi ile sonuçlanır. Bu hücrelerin hareketini büyüme faktörleri düzenlemektedir. Gastrik progenitör hücrelerde, özellikle işaretlenmiş EGF-R ekspresyonu belirlenmiştir. Böyle bir reseptör dönüştürücü büyüme faktörü- alfa (TGF- α) ve insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (I-LIKE GF-1) gibi mitojenik büyüme faktörleri tarafından aktive edilebilir. Ayrıca PGE-2 ve gastrin EGF-R'nü transaktif yapabilir ve hücre çoğalmasının stimülasyonu sonucu mitojen-aktif protein kinaz (MAPK) yolağının aktive olmasına destek olur. Özofagal bezler ve tükürük bezlerinin bir üretimi olarak mide sıvısında EBF bulunuyor olmasına rağmen, normal mukozada bulunmaması ise dikkat çekici bir durumdur (Işık, 2016).

d) Trofik faktörler ve prostaglandinler

Hormonal dinamikler ve merkezi sinir sistemi gibi mekanizmaların harekete geçmesi ile gastrik mukozal savunma takviye edilmektedir. Mukus sekresyonunun uyarılması ve midenin epitelyal yüzeyinde hücre içi pH seviyesinin yükselmesinin, merkezi vagal aktivasyon ile olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında kortikotropin salıcı faktör (CRF) endokrin cevaplarda strese karşı rol oynamaktadır. Gastrik savunma mekanizmalarının düzenlenmesine periferel CRF önemli oranda katkıda bulunur. CRF-2 reseptörü gastrik boşalım sağladığında motiliteyi önlemekte ve de gastrik epitelyal hücrelerde antiapoptotik etkiler oluşturmak üzere aracı olduğu bildirilmektedir. Gastrin-17, kolesistokinin, tiotropin salıcı hormon, bombesin, EBF, peptid YY ve nörokinin A aferent sinir ablasyonu, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) reseptörünün bloke edilmesi ve NO sentezinin inhibe edilmesi ile azalabilen (kesintiye uğrayabilen) gastroprotektif mekanizmalar düzenlenmesinde önem arz eden bir rol oynamaktadır. Ghrelin hormonu, P/D1 hücrelerinde üretilmekte olan bir hormon ve peptittir, büyüme hormonunun salınımının regüle edilmesinde ve uyarılmasında rol alır. Aynı zamanda gastrik seviyede önemlice protektif etkilere sahiptir. Bu etkiyi, NO uyarılması ve duyuşal aferent sinirlerden CGRP salınması sayesinde mukozal kan akımının geliştirilmesi şeklinde oluşturmaktadır (Işık, 2016).

PG salgısının modülasyonu mide mukozasının korunmasında rol oynar. Gastrointestinal sistemde eksprese edilen iki ana prostaglandin, prostaglandin E2 (PGE2) ve prostaglandin I2'dir (PGI₂ veya prostasiklin). Bu prostaglandinler, parietal hücreler üzerindeki prostaglandin E₃ reseptörlerine bağlanarak gastrik asit salgılanmasını engeller. H⁺/K⁺-ATPase, hücre içi cAMP üretimini inhibe ederek pompalar. Bununla birlikte, prostaglandinler tarafından sitoproteksiyon, esas olarak azalan asit üretimine bağlı değildir. Daha da önemlisi, prostaglandinler, mukus boyun hücrelerinden (PGE₂) bikarbonat ve mukus salgılanmasını uyarır ve mukozal kan akışını (PGE₂ ve PDI₂) artırır. Ayrıca, PG'ler epitel geçirgenliğini, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır ve yeniden epitelizasyonu uyararak ülser iyileşmesini destekler.

PG üreten enzimler, siklo-oksijenaz 1 (COX-1) ve siklo-oksijenaz 2 (COX-2) dir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, hem COX-1 hem de COX-2'nin

gastrointestinal sistemde koruyucu bir role sahip olduğunu göstermektedir. COX-2, mide ve duodenumda yapısal olarak düşük seviyelerde eksprese edilir ve ekspresyon, mukozal yaralanma bölgelerinde artar. COX-2'nin spesifik inhibisyonu gastrointestinal iyileşmeyi geciktirir ve gastrik epitel hasarının ilerlemesini destekleyebilir. Çeşitli çalışmalar, COX-1 ekspresyonunun gastroduodenal ülserasyonu önlemede veya iyileştirmede önemli olmadığını, ancak COX-2'nin indüksiyonunun ülser iyileşmesi ve çözülmesi için gerekli olduğunu göstermektedir. Yeni ve daha spesifik COX-2 inhibitörleri sürekli olarak geliştirilmekte ve veteriner hekimlerin kullanımına sunulmaktadır. Örneğin, deracoxib (Deramaxx), spesifik bir COX-2 antagonisti olarak tasarlanmış, yakın zamanda piyasaya sürülen bir NSAID'dir. COX-2 inhibitörlerinin teorik avantajlarına rağmen, bu ilaç sınıfının potansiyel yan etkileri yoktur (Bertolini ve ark., 2001; Goodman ve ark., 2009).

e) Mukozal kan akımı

Gastrik mukozadan toksik metabolitlerin taşınarak uzaklaştırılması ve oksijen ve besinlerin taşınması temel olarak Mukozal kan akımı tarafından sağlanmaktadır. NO ve prostasiklin (PGI-2), mikrodamarların çevresinde bulunan endotelial hücreler tarafından üretilir ve bu maddeler vazodilatör etkiyi meydana getirirler. Böylece gastrik mukozal doku hasar oluşumuna karşı korunmuş olur ve lökotrien C4, tromboksan A2 ve endotelin gibi çeşitli vazokonstriktörler maddelerin zarar veren tesirlerine karşı sitoprotektivite sağlanmış olur. PGI-2 ve NO, endotelial hücrelerin yaşamını sürdürmesini sağlamakta ve mikro dolaşımda lökosit ve trombosit adezyonunu önler, bu sayede mikroiskemik olayların ortaya çıkması engellenmiş olur (Işık, 2016).

Gastrik mukozal doku, irritasyon oluşturan maddelere ya da geri asit difüzyonuna maruz bırakıldığında mukozal kan akışında yoğunlaşma ve seri bir yükseliş ortaya çıkar. Bu aşama asit geri difüzyonunu veya tehlikeli (öldürücü) ajanların azalmasını sağlar ve olumsuz durumun ortadan kalkmasını sağlar. Kan akımının yükselişi gastrik mukozadaki hücrenin hasar görmesini önlemede çok hayati bir mekanizma olarak kabul edilir ve böylece dokudaki nekroz oluşumunun artışı engellenerek azaltılır. Mukozal kan akışındaki artışı NO salınması gerçekleştirir ve bunu ispat eden çalışmalar bulunmaktadır; NO mide mukozasını etanol veya endotelin-

1'in indüklediği hasara karşı korumaktayken, NO sentezinin inhibisyonunun mukozal hasarı arttırdığı ortaya konulmuştur (Işık, 2016).

f) Duyusal sinirlerin oluşumu

Mide mukozasının ve submukozanın damar sistemi mukozal tabakanın tabanındaki pleksusta yerleşmiş bulunan ekstrinsik ana aferent duysal sinir hücreleri tarafından nöronlarla donatılmıştır. Kökünü pleksustan alan sinir ağları, kılcak damarların boyunca devam eder ve epitelyal hücre yüzeyinin bazal membranına ulaşırlar. Geriye asit difüzyonu veya luminal asidite, aside duyarlı kanallar aracılığıyla buradaki sinirler tarafından belirlenebilir. Mukozdaki kan akımının düzenlenmesi, duysal nöronların aktivasyonu ile submukozal atar damarların kontraktıl tonunun hafifletilmesi sayesinde olur. Büyük submukozal damarlarla çevrilmiş nöron uçlarından P maddesi salınması ve kalsitonin gen-ilişkili peptid'in (CGRP) salınımı özellikle afferent sinirlerin uyarılması ile olur. CGRP, NO salgılanması sonucunda submukozal damarlarda vazodilatasyon oluşur, böylece mukozal bütünlüğün korunmasını sağlar. Mide mukozasını hasardan korumasında duysal sinirler birincil rol oynamaktadır (Işık, 2016).

Kimyasal yaralanma, iskemi, enfeksiyon veya antijenler, çeşitli hücre tiplerinden (örn., nötrofiller, mast hücreleri, trombositler, endotel hücreleri, nöronlar) inflamatuvar mediatörlerin ve vazoaktif bileşiklerin salınımını uyarabilir. Yüzey gastrik epitel hücrelerinin müteakip pul pul dökülmesi ve normal mukozal bariyerin bozulması, gastrik asit, pepsin ve gastrik lipazın geri difüzyonu ile sonuçlanır. Bu inflamatuvar kaskad, daha fazla asit salgılanmasını ve mukozal hasarı uyarır, hücre zarı geçirgenliğini artırır ve mikrovasküler kan akışını değiştirir. İskemi ve inflamasyon arasındaki sürekli etkileşim, gastrik erozyon, ülserasyon, hipoksi, kanama, ödem ve nekroz ile sonuçlanır (Işık, 2016).

2.3.3. Gastrik ülserde klinik bulgular ve teşhis

Gastrik ülserin klinik bulguları oldukça farklı ve değişken yapıdadır. Bunun nedeni ülserlerin çeşitli hastalıkların komplikasyonu olmasından kaynaklanmasının yanı sıra birçok hastalığın gidişatı açısından da meydana gelebilmesidir. Ayrıca hastalığın en

yaygın ve önemli klinik bulgusunu ise gastrik boşalmanın gecikmesi ve kusma eylemidir. Kusma eylemi genellikle değişkendir ve kusmuk üzerinde kan bulunabilmektedir. Hayvanda anemi ile karşılaşılabilir ve buna bağlı meydana gelebileceği gibi demir absorpsiyonundaki gecikmelere bağlı da meydana gelebilmektedir. Bununla birlikte gastrik kanamanın şiddetine göre de melena ya da katrana benzer dışkılama ile de karşılaşılabilir (David ve Micheal, 1989; Guilford ve ark., 1994; Yamasaki ve ark., 1998).

Çeşitli olgulara göre anoreksi, bulantı, abdominal ağrı ve dehidrasyonun da yaşanabileceği belirtilmektedir. Abdominal ağrılar genel olarak gıda alımı sonrasında hafifleyebilmektedir. Ancak alınan gıdaların mide asidini tamponlaması asidi direkt olarak mukozaya temas etmesine engel olması olarak da ifade edilebilir. Perforasyon durumu mevcut ise peritonitisin şekillenmesi ve şiddetlenmesi, abdominal ağrıları ve şokları beraberinde getirebilmektedir (David ve Micheal, 1989; Guilford ve ark., 1994).

Ülserler gastrinoma kaynaklı bir biçimde ortaya çıktığında ise ülser bulgularına ek olarak diyare meydana gelebilmektedir. Böylece uygulanan ülser tedavisine karşı yeterli bir etki elde edilememektedir (David ve Micheal, 1989).

Anamnez aşamasında hayvan üzerinde uzun süreli renal ya da hepatik yetmezlik tedavisinin uygulanması veya uzun süreci içeren NSAID tedavisinin yapılması ve bu tedavilerin bilinmesi hastalığın teşhisinde yardımcı olmaktadır. Bunun yanı sıra yapılan tam kan analizleri ve biyokimyasal analiz sonuçları da hastalığın teşhis edilmesini kolaylaştırmaktadır (Vane, 1987; David ve Micheal, 1989; Strombeck, 1992; Guilford vd., 1994; Turgut ve Ok, 2001).

Derin ve geniş ülserlerin teşhis edilmesinde radyografinin yanında ultrasonografik muayeneler kullanılabilmektedir. Fakat kullanılan bu yöntemler bütün hastalık olgularının elde edilmesinde son derece etkili olduğu ifade edilemez. Bu yöntemlerin yanı sıra hayvanlarda sindirim sistemi hastalıklarının tanısında endoskopik muayeneler de kullanılmaktadır (Jakovljevic, 1988).

2.3.4. Gastrik ülser tedavisi

Varsayımsal veya kesin tanı konulduğunda, tedavi, potansiyel olarak ülserojenik maddelerin kesilmesiyle başlar, ardından bir sonraki bölümde açıklanan herhangi bir sayıda veya ilaç kombinasyonu gelir. Gastrik ülser tedavisinde genel olarak amaçlanan; etkiyi başlatan maddeyi ya da faktörü ortadan kaldırmak, o esnada hasar görmüş olan mukoza dokusunu muhafaza etmek, gastrik asiditeyi düşürmek ve normal mukozal bariyerlerin ve defans oluşturan fonksiyonların çabuk bir şekilde önceki durumuna getirilmesini sağlayabilmektir.

Medikal terapi: Medikal terapi hedefe yöneliktir.

a) Kaldırma veya zayıflatma, karaciğer yetmezliğine, karaciğer bakteri enfeksiyonuna, NSAİD veya kortikosteroid tedavisine yöneliktir,

b) Ülser iyileşmesinin desteklenmesi,

i) Mukozal perfüzyonun sürdürülmesi,

ii) Mide asiditesinin düşürülmesi,

iii) Ülserin korunması,

iv) Sekonder koşulların iyileştirilmesi (anemi, kilo kaybı, dehidrasyon,). Gastrik ülser bulunan veya mukozal perfüzyonu koruyan dehidrate hastalarda sıvı takviyesi önem arz eder. Dehidrasyon uygun bir süre içinde düzeltilir. Mide ülserinden kaynaklanan akut hayatı tehdit eden kanama, kanamayı durdurmaya yönelik çabaların sürdüğü kan transfüzyonu, uygun sentetik ve doğal kolloid sıvılarla tedavi edilir. Perfüzyon yakınsa veya doğrulanırsa, kan spektrum olan antibiyotikler veya antibiyotik kombinasyonları başlanabilir (Guandalini, 2011).

Gastrik asit ve pepsin sekresyonunun uyarılmasını önlemek için en azından başlangıçta yiyecekler kesilir. Daha sonraki tavsiye edilen diyet, akut gastrit dönem için tavsiye edilene benzemektedir. Hastalara, kusmayı engellemek için akut gastrit tedavisinde önerildiği şekliyle antiemetik uygulanır (Parrah ve ark., 2013).

Proton pompa inhibitörü ilaçlar, H^+ , K^+ -ATPase'yi inhibe ederek oksintik hücrelerden hidroklorik asit üretimini azaltır ve spesifik reseptörlerden bağımsız olarak çalışır ve bu nedenle tedavide daha etkili olabilir. Bunun yanında, asit miktarını azaltan ilaçlar, hidrojen sekresyonunun inhibisyonu için hücresel bazda etki gösteren ilaçlar (örneğin prostaglandinler) verilebilir (Lanza ve ark., 2009). Sistemik asit azaltıcı ilaçlar, histamin (H_2) - bloke edici ajanlar (Simetidin, ranitidin, famotidin) ve proton pompa inhibitörleri (omeprazol ve tablet formları ve şurup olarak) kategorilerine girer. Bu ajanlar, uyarılan hidroklorik asit üretimini azaltır. Sukralfat gibi hücre koruyucu bir ajan, ülserli dokuyu muhafaza etmek için önem arz eder (Parrah ve ark., 2013).

H_2 antagonistleri: Pariyetal hücrelerde H_2 -reseptörlerini kompetitif olarak antagonize ederek asit salgılanmasını azaltırlar. Ancak, gastrin ve asetilkolin farklı reseptörler üzerinden asit salınmasını uyardığı için asit salınımı tam olarak inhibisyona uğramaz. H_2 antagonist terapi 14-21 gün boyunca devam etmelidir; Bununla birlikte, bazı durumlarda iyileşme 30-40 gün içinde gerçekleşir. Sistemik asit azaltıcı ilaçlar, histamin (H_2) - bloke edici ajanlar (Simetidin, ranitidin, famotidin) ve proton pompa inhibitörleri (omeprazol ve tablet formları ve şurup olarak) kategorilerine girer. Bu ajanlar, uyarılan hidroklorik asit üretimini azaltır (Parrah ve ark., 2013).

Prostaglandin E analogları: Prostaglandin analogları; ülser iyileşmesini, vasküler geçirgenliği veya mukozal hücre sayısı ve göçü artırarak ülser oluşumunu önleyebilir. Bu analoglar, adenilat siklazı inhibe eder, döngüsel AMP üretimini azaltır ve böylece hidrojen iyon üretimi için gerekli protein kinaz aktivitesini azalmış olurlar. Bu grupta bulunan Misoprostol, NSAID-indüklenmiş ülserasyon için tercih edilen bir ilaçtır ve NSAID neden olduğu ülserasyonun önlenmesinde sukralfat veya H_2 reseptör antagonistlerinden daha etkilidir. Prostaglandin E_2 , hipoterik hayvanlarda kullanılmaz, çünkü mide hasarı arttırılabilir (Lanza ve ark., 2009).

Proton pompa blokerleri (omeprazol, lansoprazol): Proton pompa inhibitörleri (PPI) mide mukozasındaki pariyetal hücrelerinde bulunan H^+ - K^+ -ATPaz enzimini inhibisyona uğratarak gastrik asit sekresyonunu baskılar. PPI'ler en çok tercih edilen ilaç gruplarından biridir. Peptik ülser, gastroözefageal reflü ve fonksiyonel dispepsi toplumda sık görülmekte olan hastalık gruplarındandır ve PPI'ler bu hastalık

gruplarının tedavisi için kullanılmakta olan en etkili ilaç grubudur. İlâveten toplumun yaş ortalamasının ilerlemesi ile beraber koroner arter hastalığı, osteoartrit gibi hastalıkların görülme sıklığı çoğalmaktadır. Bunların tedavilerinde kullanılmakta olan antitrombosit ve NSAİD ajanların gastrointestinal yan etkilerini engellemede kuvvetli olmaları kullanım sahasını daha da genişletmektedir. Proton pompa inhibitörleri genellikle iyi tolere edilebilir ve kısa süreli kullanımda yan etki insidansı çok düşüktür. Yan etkilerin ortaya çıkma yoğunluğu ve türleri her birinde birbirine benzese de omeprazolde daha sıkça gözlemlendiği aktarılmıştır. Bunun sebebinin çok önceden beri piyasada bulunması ve klinik olarak takip edilmişliğinin daha yaygın olmasından ileri geldiği varsayılabilir (Özdemir ve Okuroğlu, 2015)

Sitoprotektif ilaçlar: Sukralfat, sükroz sülfatın alüminyum tuzudur. Sukralfat gibi sitoprotektif ilaçlar, hasarlı mukozayı daha fazla zarardan korur ve gastrik mukozal epitelizeasyonu teşvik eder (Kuwayama ve ark., 1991). Sukralfat, oral, özofageal, gastrik ve duodenal ülser tedavisinde ve önlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca ilaca bağlı (örn., Aspirin) mide erozyonlarını önlemek için kullanılmıştır. Sukralfatın bir antiülser ajan olarak tam etki mekanizması bilinmese de, ilacın sistemik bir etki yerine lokal etkisi vardır. Oral uygulamadan sonra sukralfat, mide içinde hidroklorik asit ile reaksiyona girerek, genellikle ülser bölgelerinde bulunan proteinli eksüdalara bağlanarak macun benzeri bir kompleks oluşturur. Bu çözünmeyen kompleks, yerinde bir bariyer oluşturur ve ülseri, pepsin, asit veya safranin neden olduğu hasarlardan korur. Sukralfat, muhtemelen prostaglandin E₂ ve I₂'nin uyarılmasıyla bazı sitoprotektif etkilere sahip olabilir. Sukralfat ayrıca biraz antasit aktiviteye sahiptir, ancak bunun klinik öneme sahip olmadığına inanılmaktadır. Sukralfat gastrik asit, tripsin veya pankreatik amilaz aktivitesini önemli ölçüde etkilemez. Mide ülserlerinin tedavisinde H₂ antagonist tedavisine yardımcı olarak kullanılır. H₂ antagonistinin uygulanmasından önce sukralfatın bir ila iki saat önce verilmesi tavsiye edilir. Çünkü, H₂ reseptörü antagonistlerinin emilimi, sukralfat ile %10 ila %30 oranında azaltılabilir (Danesh ve ark., 1988).

Antiasitler: Antiasitler yıllardan beri peptik ülser tedavisi için tercih edilen ilaçlardır ve hidroklorik asitin etkisini nötralize etmektedirler. Bu grup etken maddeler: Asit yükünü azaltmakta ve geri difüze olacak hidrojen iyonu adedini

düşürmektedir. Pepsinojenden pepsine dönüşmeyi aza indirmektedir. Safra tuzları ve pepsini bağlamaktadır. Sitoprotektif etkileri bulunmaktadır. (Elbistan, 2012).

Diğer ilaçlar: Fosfolipidlerin uygulanması, gastrik ülserasyonun önlenmesinde yararlı olabilir (Ethell ve ark., 1999). Ampisilin, amoksisilin, metranidazol, klaritromisin H. pylori eradikasyonunda kullanılan antimikrobiyal ajanlardır. Bizmut preparatları veya antisekretuar ilaçlar ya da pompa inhibitörleri ile bir veya iki antimikrobiyal ajanın kombinasyonu H. pylori tedavisinde önerilmektedir (Dalgıç, 2003).

Cerrahi müdahaleler: Gastrik cerrahi, gastrik ülserasyonunu tedavi etmek için daha az tercih edilen bir yöntemdir. Gastrik ülserde kanama, perforasyon, obstrüksiyon, medikal tedavi ile ülserin iyileştirilememesi ya da nüksü ve malignite ihtimali olması durumlarında cerrahi seçenek tercih edilebilir (Akkaya, 2008). Cerrahiyi müdahaleden önce kan kaybı düzeyini belirlemek için hematokrit ve kardiyovasküler değerlendirme gereklidir. Hasta en az 5-7 gün boyunca uygulanan medikal tedaviye yanıt vermemişse cerrahi endikedir. Lezyonlar keşif amaçlı laparotomi sırasında rezeke edilir. Cerrahi müdahale sırasında lezyon etrafındaki inflamatuvar infiltrattan kaynaklanan kalınlaşan bir mide duvarı saptanabilir, böylece birden fazla ülser varsa hepsinin yeri belirlenebilir (Fossum ve Hedlund, 2003).

2.3.5. Hayvanlarda gastrik ülserasyon

Hayvanlarda, sindirim sistemi hastalıklarına oldukça sıklıkla rastlanılır (Ettinger ve Feldman, 2010). Gastrik ülserler; ülserojen etkenlerin gastrik mukozayı etkilemesi sonrasında mukoza savunma mekanizması işlevselliğinin bozulması ve buna bağlı olarak pepsin ve asit salgılanmasındaki dengesiz düzeyler neticesinde ortaya çıkmaktadır (Burrows, 2003; Charles, 2003). Evcil hayvanlardaki gastrik hastalıkların gelişimi genellikle yangı, ülser, neoplazi veya tıkanıklıklar sonucunda olmaktadır. Klinik semptomlar arasında ağrı, abdominal gerginlik, kusma, melena, hematemezis, hipersalivasyon veya kilo kaybı gözlemlenir. Klinik değerlendirmede etiyoloji, klinik bulgular ve patoloji birlikte ele alınır. Bir kısım mide hastalıklarına tanı koyma esnasında hastanın ırkı ve yaşı önemlilik arz eder (Ettinger ve Feldman, 2010).

Veteriner hekimlik sahasında da birçok farklı hayvan türlerinde mide ülserleri ile karşılaşmak olasıdır. Örnek olarak sığır, koyun, domuz, kedi, köpek, rat ve tavuklarda da görüldüğü bilinmektedir. Ülser vakaları, hayvanlar içerisinde en yaygın bir şekilde köpek ve kedi gibi evcil hayvanlarda gözlemlenmektedir. Kedi ve köpeklerdeki en yaygın görülme sebepleri arasında; yalanma sebebiyle midede meydana gelen bezoarlar (tüy yumakları), çevresel stresi tetikleyen etkenler, yabancı cisimleri yutma, ölçsüz yağ oranı, protein ve yağ içerikli besinlerin alınması, viral, paraziter ve bakteriyel hastalıkların seyri sırasında görülmekte olduğu da rapor edilmiştir (Turgut ve Ok, 2001). Ayrıca domuz ve tavuklarda da beslenme faktörleri ve çevresel stresin mide hasarına sebep olduğu belirtilmiştir. Mezbahalarda domuzlar üzerinde yapılan post mortem incelemelerde ortalama olarak %6 seviyesinde mide de ülserasyonların saptandığı belirtilmiştir (Swaby ve Gregory, 2012). Deve kuşlarında gözlemlenen gastrik impaksiyon ise besin harici maddelerin veya parlak cisimlerin besin zannedilerek yutulmasının sonucunda meydana gelmektedir. (Komnenou ve ark., 2003). Öte taraftan sığırlarda yaş, iklim, beslenme, süten kesme, gibi faktörlerin etkisi ve paraziter enfeksiyon durumlarında mide hasarı oluşabilmektedir (Sullivan ve Yool, 1998; Chattopadhyay ve ark., 2006).

a) Atlarda ülser

Atlarda gastrik ülser sendromu terminal yemek borusunda; proksimal (skuamöz) mide, distal (glandüler) mide ve proksimal duodenum ülseri ile karakterize olmaktadır (Hammond ve ark., 1986). Yapılan çalışmalarda, İngiliz ve Standardbred (Bell ve ark., 2007, Rabuffo ve ark., 2002) ırkı yarış atlarında gastrik ülser gözlemlene oranı %85 in üstünde (Bell ve ark., 2007), İsveç Standardbred yarış atlarında ise %70 (Jonsson ve Egenvall, 2006), Danimarka Pleasure atlarında ise %53 olduğu belirtilmiştir (Luthersson ve ark., 2009a). Padokta bulunan boş veya gebe kısıraklarda mide ülseri görülme oranı %71 (Lester ve ark., 2008) enduro atlarında ise %67 olarak saptanmıştır. Atların mideleri anatomik olarak margo plicatus ile ayrılan iki bölümden oluşur. Bunlar glandular mide ve skuamoz (glandular olmayan) mide olarak adlandırılır. Her iki bölümün yapısı bir diğerinden farklıdır. Bu yüzden mide de oluşan ülser fizyolojisi farklıdır. Bundan dolayı risk oluşturan faktörler açısından da birbirlerinden farklılık göstermektedir. Skuamoz mide mukozasının ülserleri bikarbonat ve mukustan oluşan

mide koruyucu salgılardan yoksun olmasından dolayı mide asidinin hasar oluşturmasına bağlı olarak gelişir (Murray, 1992) ve beslenmede yapılan hatalar risk faktörünü oluşturur (Murray, 1994). Glandular mide mukozasında ise skuamoz mide mukozasının tam aksine bikarbonat ve mukustan meydana gelen önemli kabul ettiğimiz koruyucu bir tabaka bulunmaktadır. Bu bölgede oluşan ülserler ise genellikle mukoza tabakasının savunma sisteminin yıkımına bağlı gelişmektedir. Bu bölgede görülen ülserlerde ise beslenme faktörleri değil de özellikle NSAID ajanların uzunca süren kullanımları risk oluşturan etkindir (MacAllister ve ark. 1992). Bununla beraber glandular mukoza dokusundaki bezler sindirimin oluşması için pepsinojen ve hidroklorik asit (HCl) üretirler. Mide içeriğindeki diğer asitler; safra asitleri, uçucu yağ asitleri, pepsinojen ve laktik asit gibi enzimler de mide mukozasının özellikle de aside karşı protektif yapısı bulunmayan skuamoz mukozada irritasyon oluşturarak ülseratif lezyonların gelişmesine yol açabilmektedir (Murray, 1992).

Atlarda gastrik ülserin görölmesini etkileyen faktörler, yaş, ırk, cinsiyet ve hayvanın soğukkanlı veya sıcakkanlı olup olmadığı olarak sıralanabilir. Yaşla ilgili yapılan bir kısım çalışmalarda risk faktörü olarak yaşın görölmesiyle ilgili karşıt sonuçlar da bildirilmiştir. Chameroy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Chameroy ve ark., 2006) 2-6 yaş aralığındaki tayların gastrik ülser bakımından en riskli yaş grubu olduğu belirtilmişken, İngiliz yarış atlarıyla yapılan farklı iki büyük araştırmada (Le Jeune ve ark., 2009) ırk ve yaşın gastrik ülser oluşumunda risk faktörü olmadığı belirtilmiştir. Jonsson ve Egenvall (Jonsson ve Egenvall, 2006) ise yaptığı bir çalışmada 3 yaşıdaki ırkı Standardbred olan yarış atlarının 2 yaşlı olanlara oranla daha yaygın gastrik ülser olgularının göröldeğini belirtmiştir. Gastrik ülserin rastlanma oranının sırayla İngiliz ve Standardbred ırkı atlarda, yarış atı olanlarda diğerlerine göre sıklığının daha fazla olduğu (Hepburn, 2014; Hepburn ve Proudman, 2014; Sandin ve ark., 199), aygırlarda ise kısıraklara oranla daha yaygın gözlemlendiği (Sandin ve ark., 2000) belirtilmiştir. Bununla beraber hobi atları ve spor atlarıyla yapılan bir kısım araştırmalarda (Luthersson ve ark., 2009b; Rabuffo ve ark., 2002) ise bireysel etkenlerden yaşın ya da ırkın veya cinsiyetin gastrik ülser bakımından risk faktörü oluşturmadığı ortaya koyulmuştur.

Atlarda egzersiz seviyesi ya da idman gastrik ülser için ciddi bir risk faktörüdür. Haftalık olarak her hafta idmana çıkan yarış atlarının gastrik ülser görülme riski 1.7 kez artmaktadır (Lester ve ark., 2008). Ağır egzersizden kaynaklanan gastrik ülser gelişmesi "Asit sıçraması" hipoteziyle yani ağır egzersiz sırasında midedeki kasların kasılmasından ileri gelen midenin glandular olmayan bölümünde ki asit içeriğin aside karşı protektif katmanı bulunmayan skuamöz mide bölümüne sıçramasından kaynaklandığı düşünülür (Lorenzo-Figueras ve Merrit, 2002). Buna ek olarak ağır idman ile beraber HCl salgısını uyarımında rol alan gastrin artışıyla ifade edilebilir (Furr ve ark., 1994).

Nişasta içeriği yüksek olan besinler ile yemlenme, özellikle skuamöz mukozadaki ülserlerin gelişmesiyle alakalıdır. Yüksek miktarlarda tahıl ile beslenme, genel olarak fazla miktarda nişasta ve düşük miktarlarda kalsiyum içerikleri sebebiyle atların mide dokularında ülser gelişiminde etkindir. Vücudunun ağırlığına oranla %1'i kadar tahılla beslenmekte olan ve idman yaptırılmayan atların midelerinde ülserasyon riski artmaktadır (Luthersson ve ark., 2009b).

Gastrik ülser teşhisi konulan insan veya farklı hayvan türlerinden *Helicobacter* spp. (*Helicobacter pylori* hariç) izolasyon yoluyla elde edilmiştir (Fox, 2002). Yakın dönemlerde, bir *Helicobacter* türü olan *Helicobacter equorum* sağlıklı iki at dışkısında izolasyon ile tesbit edilmiştir (Moyaert ve ark., 2007). Bununla beraber Venezuela'da yapılan bir çalışma da İngiliz atlarından onunun midelerinde *Helicobacter* spp. benzeri DNA belirlenmiştir. Bu araştırmada ki atlardan gastrik ülser yedi tanesinde, gastrit üç tanesinde, beş tanesinde ülser ve gastrit beraber, sağlam mide ise sadece bir atta görülmüştür (Contreras ve ark., 2007).

Antiinflamatuvar ilaçlar genellikle atlardaki sancı problemlerinde ve bu problemlerin kontrol altına alınmasında sıklıkla tercih edilir. Fakat bu ilaç grubunda bulunan, fenilbutazon ve fluniksin meglumin uygulamalarında, glandular mukozal doku başlıca olarak atlarda gastrik ülser riskinde artma meydana getirir (MacAllister ve ark., 1993; Tomlinson ve Blikslager, 2003). Ülserasyon; prostaglandin salınımını baskılamak ve mukoza dokuda kan akımının eksilmesi, HCl asit salgılanmasının yükselmesi nihayetinde ortaya çıkar. Mukoza kan akımının yetersiz olması halinde gastrik mukozada yangı ve hipoksi oluşur ve bundan dolayı sellüler asidosis gelişmesi, serbest

oksijen radikalleri, fosfolipaz ve proteaz salınımına yol açar ve bütün bunlar hücre membranında nekroz meydana getirir. Yarış atlarında yapılan başka bir epidemiyolojik araştırmada ise anti-inflamatuar ilaç kullanımı ile gastrik ülser riskinin oluşmadığı gösterilmiştir. Burada karşıt araştırma sonuçları, ilaç dozajlarının yerinde veya yüksek doz verilmesine bağlı olabilmektedir (Vastista ve ark., 1994). Fakat bu ajanların kullanılma dozajları ile ülser oluşma riskleri arasında bir ilişki göstermek için yapılan çalışmalar yeterli değildir (Fennell ve Franklin 2009). Bir başka çalışmada (Reed ve ark., 2006), ise anti-inflamatuar ilaçların tek başına veya kombine (birlikte) olarak kullanımının ülser gelişmesi üzerine etkili olup olmadığı çalışılmış ve sonuçta anti-inflamatuar ilaçlar kombine kullanıldığında ülser gelişme riskinin artabileceği ve bu sebeple dikkatli bir şekilde uygulanması önerilmiştir.

Klinik Belirtiler: Mide ülserinde belirtiler genel olarak fazla sayıdadır, fakat spesifik olmayan biçimlerde. Ülser bulunan atlarda akut ve yineleyen sancılar, ağırlık kaybı, diyare, donuk tüy rengi, iştah eksilmesi, davranış değişiklikleri, depresyon ve performansta azalma, çoklukla görülen belirtilerdir (Murray, 1991).

Teşhis: Gastrik ülser teşhisinde anamnez alımı ve fiziki muayene önem arz eder, bunun gibi risk faktörlerini analiz etme ve klinik belirtilerin incelenmesi de tanı için yardım eder. Halihazırda kan sayımıyla ve biyokimyasal analizlerde mide ülserini belirten kesin bir tahlil bulgusu bulunmamaktadır (McClure ve ark., 1999). Laboratuarda yapılan tetkikleri atlarda mide ülseri teşhisinin tahmin edilmesine yardım eder, ancak esas ve kesin teşhis endoskopik uygulama ile tespit edilir (Andrews, 2002).

Tedavi: Mide ülseri tedavisi mide pH'sını yükseltmeyi ve HCl salınımını baskılamak esas olarak amaçlanmaktadır. İlaç tedavisinde amaçlanan, ağrının azaltılması, klinik belirtilerin ortadan kalkmasını sağlamak ve ülserde iyileşme sağlanmasıdır. Tedavide midenin asit seviyesi $pH \geq 4$ olacak şekilde minimum 20 saat/gün olacak şekilde yükseltilmesi amaçlanır ki, bu genel olarak klinik belirtilerde ön sırada gelen ağrının kontrol altına alınması ve ülserin iyileşmesi sağlansın (Daurio ve ark., 1999). Mide ülserlerinde en etkin tedavi proton-pompası inhibitörü olan omeprazol kullanılmasıdır. Omeprazol pariyetal hücrelerinde $H^+ - K^+$ ATPaz (proton pompası) geri dönüşüm olmayacak şekilde birbirine bağlamaktadır, bu sayede HCl sekresyonu bloke olur. Günde Omeprazol 4mg/kg bir defa oral olarak kullanılırsa asit salınımını

baskılama tesiri 24 saat devam eder (Daurio ve ark., 1999, Jenkins ve ark., 1992), oral yoldan 2mg/kg kullanılması ise minimum 12 saat süre bu etki devam eder (Merritt ve ark., 2003). İnsanlarda kullanılan omeprazolun biyoyararlanımı atlar için epeyce düşük kalır (%16) ve mide asiditesinin baskılanma süresi yetersiz gelir (12 saat). Bu sebeple atlara spesifik olan pH sabit omeprazol tercih edilmelidir (Merritt ve ark., 2002). Atlara özel üretilmekte olan omeprazol içeren ilaçlar farklı formülasyonlarda üretilmektedir. Bunlar içinde pasta formda bulunan Gastrogard midedeki asitli ortama karşı koruyucu formda yapılmıştır (Merritt ve ark., 2003). Tam idman yapan yarış atlarına omeprazol 28 gün boyunca oral olarak 4mg/kg günlük bir defa uygulanması ile %92 düzelme ve %78 oranda skuamöz mukoza ülserlerinin iyileşmesini sağlamaktadır (Murray ve Eichorn, 1996) ve yapılan başka araştırmalarda da böyle uygulanmakta olan tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir. Düşük doz yani 2 mg/kg günlük bir defa omeprazole kullanımı ülser nüksüne karşı koruyucu etkilidir (Murray ve Eichorn, 1996). Değişik omeprazol formülasyonlarıyla çok az miktarda araştırma vardır. Bunun yanında baskılama yapan ya da enterik kaplamalı formu olan daha az doz omeprazol uygulamasının tedavi için etkin olabileceği belirtilmişse de Gastrogard 4mg/kg dozda ağız yoluyla günlük tek sefer 28 gün kullanıldığında atların skuamöz mukoza ülserlerinin %70-80 oranla iyileştiği bilimsel bir şekilde ortaya konmuştur (Andrews ve ark. 1999, Murray ve Eichorn 1996). Buna rağmen omeprazol hakkında glandular mukoza ülserlerinde iyileştirme oranı henüz saptanamamıştır ve 4 mg/ kg doz ile 28-35 günlük tedavilerde glandular mukoza ülseri bulunanların yalnızca %25 inde iyileşim gözlemlenmiştir. (Sykes ve ark. 2014; Sykes ve ark., 2015). Oral olarak verilen histamin tip-2 reseptör antagonistleri, örnek olarak ranitidin ve simetidin, biyoyararlanım açısından daha düşüktür, bu sebeple her 6-8 saatte bir tekrarlanmalıdır. Ülserleri iyileştirmedeki etki oranları epeyce düşüktür (MacAllister ve ark., 1993). Alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit gibi antiasitlerin mide pH sı üzerindeki etkileri ise orta seviyede ve daha kısa sürmektedir (Murray ve Grodinsky, 1992). Kaplayıcı ve bağlayıcı ilaçlar, glandular mide ülseri iyileştirmelerinde fayda verir. Bu ilaçlar hakkında yapılan birçok araştırma sukralfat üzerinde yapılmıştır (Murray, 2009). Yalnız başına kullanımlarında tedavi etkisi yeterli gelmeyen bu ilaçlar, omeprazol ile beraber kullanılırlarsa özellikle glandular ülserin tedavisinde sağaltım sağlayabilmektedirler (MacAllister, 1999). Önerilen doz miktarında omeprazolle 12 mg/ kg sukralfat oral

olarak 12 saatte bir kullanıldığında glandular mukozal ülserlerinin iyileşmesinde %67.5 oranla etkili olurlar (Hepburn ve Proudman, 2014).

b) Ruminantlarda ülser

Ruminantlarda da sindirim sistemini etkileyen hastalıklar ciddi bir yer tutar. Ruminantlarda, üç ön mide ve bir de gerçek mide bulunduğu bilinmektedir. Gerçek mide abomasum olarak adlandırılmıştır. Abomasumda oluşan sıyrık, hatta delinmeler ile meydana gelen hastalık abomasum ülseri olarak adlandırılır. Ruminantlarda mide ülseri bir hastalık değil, bunu oluşturan bir kısım etkenlerin ortaya çıkardığı bir sonuçtur. Abomazal lezyonlar, erozyonlar ve ülserler olarak ikiye ayrılır; erozyonlar, mukoza zarının yüzeysel lezyonlarıdır ve ülserler, abomazal mukozanın bazal zarına nüfuz eden derin kusurlardır. Abomasal ülserler sayı ve büyüklük olarak değişkenlik gösterir ve kendiliğinden iyileşebilir, ancak bu kalıcı bir skar oluşumuna neden olur (Smith ve ark., 1983).

Hemen hemen her yaşta olan sığırlarda Abomasum erozyon ve ülserleri tespit edilmektedir. Mezbaha kesimi yapılan süt danalarının insidansı %90-95 gibi epeyce yüksekken (Groth ve Berner, 1971; Welchman ve Braust, 1987), orta ve ileri yaşlı sığırların insidansı düşük belirlenmiştir. Braun ve ark. (1991) tarafından yapılan bir mezbaha araştırmasında 912 inek abomasumunun %20.5'inde ülseratif lezyona denk geldiklerini belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Aukemia ve Breukink (1974) bu oranın %19.7 olduğunu ifade etmiştir. Nakamura (1986), mezbahada incelenen 882 sığırdan %46.9'unda erozyon ve ülserlerle karşılaştığını, bunlardan yalnızca % 5.7'sinin ülser olarak adlandırılabilceğini, Jensen ve ark. (1992) ise % 33 oranla erozyonu belirlemiş, böylece erozyonların ülserden daha fazla oranda tespit edildiğini vurgulamışlardır. Bursa bölgesindeki mezbahalarda kesim yapılan sığırlarda abomasum ülseratif lezyonları %15 oranındayken, bunların daha fazla erozyon şeklinde görüldüğü, buna karşılık aktif ya da iyileşmiş ülser lezyonları çok daha düşük oranlarda olduğu görülmüştür (Sönmez, 1996).

Abomasum erozyonu ve ülserleri etiyolojileri kesin olarak bilinmemek birlikte, etiyolojisi ve patojenezi insanlardaki peptik ülserle benzediği aktarılmaktadır. (Aukemia ve Breukink, 1974; Smith ve ark., 1983). Abomazum ülser nedenleri; yaş, iklim, bakım

şartları, geçiş dönemi stresi, trichobezoarlar, mineral eksiklikleri ve Clostridium perfringens tip A ve D olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber sol ve sağ taraflı abomazum yer değişimleri (Mamak ve ark., 2013a, Mamak ve Yıldız, 2018), abomazumda erozyon ve lenfoma oluşması, vagus indigestyonu veya Bovine Viral Diyare gibi bazı viral hastalıklarda da abomazum ülseri sekonder olarak oluşabilmektedir (Roeder ve ark., 1988; Radostits ve ark., 2007; Marshall, 2009). Ülser etkenleri içinde kalitesi çok düşük kaba yem, E vitamini, theileriosis, stres ve bakır yoksunluğu bulunmaktadır. İneklerde mide ülserleri çok nedenli bir hastalık şeklindedir. İneklerde strese yol açan doğumlar, yüksek süt verimi, nakil ve benzeri durumlardan başka abomasum deplasmanı, mastitis, metritis ve ketozis gibi patolojik durumlarında ülserler de etken olduğu belirtilmiştir (Smith ve ark., 1983; Palmer ve Whitlock, 1984; Fraser ve ark., 1991; Braun ve ark., 1991; Jubb ve ark., 1993). Braun ve ark. (1991), bu durumun hiperasiditeye sebep olan glukokortikoid hormon salgısının artışından kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Süt ve süt ikamesi ile beslenen süt danalarındaki lokal müsin kaybı da erozyon ve ülsera yol açmakta olduğu, kaba yem yemeye başlanılmasının ardından insidenste artış olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından bu durum kaba yemin mekanik etkilerine bağlanmıştır (Pearson ve ark., 1987; Welchman ve Braust, 1987).

Besi sığırlarında etiyolojiden sorumlu olarak hususen mısır ve benzeri karbonhidrat açısından zengin, fermentasyonu kolay olan rasyonlar gösterilmektedir. Beslenmesini bu gibi rasyonlar ile sağlanan sığırların, rumenlerinde oratya çıkan yüksek yoğunluktaki uçucu yağ asitleri abomasuma geçip, epitel tabakayı aşmakta, propriada yıkım ve nekroz meydana getirebilmektedir. Bunun yanında, bozulmuş olan mukoza bariyerlerinden H⁺ iyonları geri emilmesi sebebiyle propriada damar endotellerine etki etmekte, histamin salgılamasına sebep olmaktadır. Kılcal damarlarda hiperemi, kanama, tromboz ile yerel dokuda intoksikasyon ve hipoksi nekrozla sonuçlanınca erozyonlar meydana gelebilmektedir (Aukemia ve Breukink, 1974; Katsumi, 1984; Wensing ve ark., 1986; Fraser ve ark., 1991; Braun ve ark., 1991). Ayrıca, fermentasyonu kolayca olabilen konsantre yemlerden çokça tüketilmesi sonucunda laktik asidozis durumu oluşmakta, meydana gelen bu laktik asit abomasum asiditesini yükseltirken, aynı zamanda da histamin geri emilimi hiperasiditeye neden olmaktadır. Zaman içinde

birikerek artan HCl ve pepsin lokal olarak mukusu erittiği için erozyon, kanama ve ülserler ortaya çıkarmaktadır (Jensen ve ark., 1976; Jubb ve ark., 1993).

Koyunlarda perforan abomazal ülserler etiolojisi belirlenememiştir. Ancak, farklı teoriler ileri sürülmektedir. Bunlar, ana kategorilerin beslenme eksikliklerini, özellikle bakır, mikrobiyolojik ajanları, kaba yemler, jeosedimentler ve trikobezoarlar gibi stres ve aşındırıcı maddeleri içerdiği şeklinde öne çıkmaktadır. Ayrıca, yüksek luminal VFA (uçucu yağ asitleri) konsantrasyonlarının, hücresel pH ve hacim düzenleyici sistemlerde aşırı yüklenmeye neden olması gerektiği varsayılmıştır. Bu, hücresel şişmeye ve hücresel veya epitelyal hasara neden olabilir, bu da mukozal bariyeri değiştirebilir, böylece protonların geri difüzyonuna karşı koruma tehlikeye girebilir. Araştırmacılar ayrıca, abomazal epitel hasarının (ülserasyon) konsantre zengin diyetler ile beslenen koyun v.b gibi hayvanlarda sıklıkla bulunması nedeniyle, yüksek karbonhidratlı veya yüksek konsantre diyetlerin rumen sıvısında yüksek VFA konsantrasyonlarına yol açabileceğini öne sürdüler (Jassim ve ark., 2014)

Abomasum (şirden) ülserleri klinik ve patolojik bulgular göz önüne alındığında; ülserin derinliği, kanamaların derecesi ve paritonilis (karın zarı iltihabi) durumuna göre dört çeşit olduğu belirtilmektedir: 1. Erozyon ve perforasyon göstermeyen ülserler (Tip II), 2. Kanayan ülserler (Tip II), 3. Lokal peritonitle komplike perfore ülserler (Tip III), 4. Diffuz peritonitle komplike perfore ülserler (Tip IV) (Whitlock, 1980; Guard, 1990; Fraser ve ark., 1991). Bu sınıflamada belirtilen ülserlere buzağılarda (Luedke ve ark., 1956; Aminudeen ve Jain, 1987; Mee, 1992), besi sığırlarında (Jensen ve ark., 1976; Jensen ve ark., 1992) ve ineklerde (Smith ve ark., 1983; Palmer ve Whitlock, 1984; Braun ve ark., 1991) rastlandığı ifade edilmiştir. Tip I ülserler belirti göstermediklerinden (subklinik) kesimden ya da otopsi yapılmadan evvel teşhis edilemezler. Klinik semptomlar genellikle diğer üç tipte görülmektedir. Tip I ülserlerin bazı belirtileri hafif iştahsızlık, rumen atonisi ve dışkıda gizli kan tespit edilmesi gibi açık olarak görülemeyen klinik semptomlar görülmekte, diğer üç tipte ise; iştahsızlık, rumen atonisi, anemi, melena, taşikardi, ateş, lokal karın ağrısı ya da sancı gibi klinik semptomlar gözlenebilmektedir (Prasad, 1981; Smith ve ark., 1983; Palmer ve Whitlock, 1984; Guard, 1990). Prognoz, Tip I ülserlerde genellikle iyiye, Tip II, III ve IV' te kötü olmakta kanama veya septik peritonite bağlı şok sonucu ölüm

görülebilmektedir (Aukemia ve Breukink, 1974; Jensen ve ark., 1976; Simth ve ark., 1983; Palmar ve Whitlock, 1984; Amimideen ve Jain, 1987).

Klinik Belirtiler ve teşhis: Klinik semptomlar, ülserlerin kanaması veya perforasyonu ile komplike olup olmadığına göre farklılaşmaktadır. Sığırlarda hemorajik abomazum ülserlerin başlıca klinik bulguları şunlardır; 1. Abdomende ağrı, 2. Melena ve mukoz membranlarda solgunluktur. Bunlardan en az biri tespit edilen sığırların %70'i civarında abomazum ülseri görülmek ve en başta gözlemlenen bulgular; işkembe hareketlerinde azalma veya durma, iştahsızlık, süt veriminde düşme, karın şişliği, nabız ve solunum sayısında artış olurken; dış gıcırdatma, karın ağrısı da gözlemlenir. Eğer midede ülser kanama, delinme veya karın zarı enflamasyonu ile bir arada bulunursa belirtilerin şiddeti artar. Durumun şiddet derecesine göre, kansızlık, katranımsı dışkı, yatma, açlık çukurluğuna doğru bakma şeklinde işaretler gözlemlenir. Teşhiste katranımsı dışkı yoksa bile, şüphe halinde dışkıda gizli kan testi yapılmalıdır. Buzağılarda kanamalı abomazum ülserleri az ve sporadik olarak görülürler. Buna karşılık perfore abomazum ülserleri epeyce yaygın dağılım gösterirler (Thomas ve Siman, 2007).

Koyunlarda, abomazal ülserlere ait klinik belirtiler, ülser oluşumunun şiddetine bağlıdır. Ülserler çok derin değilse ve kan damarlarını aşındırmamışsa, hayvan hiçbir klinik belirti göstermeyebilir veya belki de sadece hafif rahatsızlık belirtileri gösterebilir. Ülserasyonun abomazumun (submukoza) daha derin katmanlarındaki kan damarlarına nüfuz etmesi durumunda, abomazumda kanama olur. Bu da kansızlığa ve dışkıda sindirilmiş kanla birlikte soluk mukoza zarlarına neden olabilir. Perforan ülserlerde abomazumun tüm katmanları etkilenmekte ve abomazumun içeriği karın boşluğuna sızmaktadır. Bu ise çok tahriş edici, peritonite ve belirgin ağrıya neden olur (Whitlock, 1980).

Tedavi: Ruminantlarda, mide ülserlerinin tedavisinde anti-asit ve diğer ilaçlar kullanılır. Kanama, dışkıda kan, kansızlık tanıları varsa tedavinin bu yönüne ağırlık verilir ve tedavi için cerrahi müdahalelere başvurulabilir. Ekonomik boyutuna göre tedavi ele alınır. Tedbir olarak doğumdan önce ve sonra gereken destekler ihmalı olmaksızın, eksiksiz uygulanır, asidozun önlenmesi, işkembenin çalışmasının sağlanması, kaba yemin kalitesi, klostridyum aşılarının yapılması, stres etkenlerinin

engellenmesi gibi hususlara özen gösterilmelidir. Ayrıca, tedavide NSAİD ilaçlar durdurulur, yemeye devam etmek için kaba yemin (saman ve saman benzeri) tüketimi artırılır ve ayrıca abomasumdaki asit üretimini engellemek için tükürük üretimi teşvik edilir (Yavuz, 2018).

c) Köpek ve kedilerde ülser

Gastroduodenal ülserasyon, küçük hayvanlarda karmaşık ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir durumdur. İnsanlardan farklı olarak köpeklerde mide özsuğu sürekli salgılanmaz. Köpeklerde mide özsuğu kompleks nörohumoral uyarı ile salgılanır. Bu nörohumoral uyarı görme, koklama, tatma duyuları ile başlayabileceği gibi mide-bağırsak gerginliklerinde, karaciğer hastalıklarında, sepsis ve stres durumunda da başlayabilir. Köpeklerde, mide ülserasyonunun çok faktörlü patofizyolojik mekanizması; mide mukozasında fiziksel hasar, bozulmuş mukozal savunma ve mukozada kimyasal değişiklik ve onarım süreci dahil olmak üzere herhangi bir süreçten kaynaklanır. Mide epitel, asit ve sindirim enzimlerinden oluşan ortamdan korunmadığında, gastrik sitoprotektif mekanizmalar başarısız olduğunda, epitel hasarı meydana gelir. Mide erozyonu veya ülseri olan köpeklerde ve kedilerde klinik sunum ve laboratuvar testleri genellikle spesifik değildir ve görüntüleme yalnızca çok şiddetli hastalıkta anormal olabilir. Bu nedenle, klinisyenin gastrointestinal ülserasyonun var olabileceğine dair yüksek bir şüphe indeksine sahip olması ve köpeklerde ve kedilerde mide erozyonu/ülserasyon ile ilişkili yaygın komorbiditeleri, örneğin anti-inflamatuvar tedavilerin uygulanması, neoplazi, gastrointestinal inflamasyon, omurilik yaralanmaları, karaciğer hastalığı ve hemodinamik bozuklukları tanıyabilmesi önemlidir (Turgut ve Ok, 2001).

Gastroduodenal ülserasyon ve perforasyonlar köpeklerde kedilere göre daha yaygındır (Hinton ve ark., 2002; Liptak ve ark., 2002). NSAİD'ler köpeklerde gastrointestinal ülserasyon için ana risk faktörüdür. Diğer bildirilen nedenler arasında yaygın travma (ateşli silah yaralanması ve araba çarpması gibi), ciddi sistemik hastalık (ağır pankreatit veya sepsis gibi), yorucu egzersiz (kızak köpekleri), karaciğer hastalığı (kronik hepatit, damar hastalığı, akut karaciğer yetmezliği), kortikosteroidler (genellikle başka bir risk faktörü ile birlikte), gastroduodenal inflamasyon, gastroduodenal neoplazi, hipoadrenokortisizm, gastrik veya duodenal yabancı cisimler

veya ekstragastrointestinal neoplaziler (gastrinoma ve mast hücre tümörleri) yer almaktadır (Stanton ve Bright, 1989; Bunch ve ark., 2001; Waldrop ve ark., 2001; Hinton ve ark., 2002; Cariou ve ark., 2009; Weisse ve ark., 2014). Kedilerde gastroduodenal ülserasyonlar ve perforasyon, herhangi bir cins yatkınlığı olmaksızın, esas olarak orta yaşlı ve yaşlı kedileri etkiler. Gastroduodenal perforasyonlar, özellikle lenfoma olmak üzere, gastrointestinal neoplaziye göre sekonder olarak daha sık rapor edilmektedir (Hinton ve ark., 2002; Liptak ve ark., 2002). Perforasyonların altında yatan diğer yaygın nedenler arasında uzak neoplazi (örn., mast hücre tümörü), inflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer hastalığı ve NSAID veya kortikosteroid uygulaması bulunur. Dieffenbachia yapraklarından ve cerrahiden kaynaklanan toksisite de kedilerde gastroduodenal perforasyonun nedenleri olarak bildirilmiştir (Liptak ve ark., 2002).

NSAID kullanımı gastrik ülserasyonun köpeklerdeki en önemli sebeplerden birisidir ve özellikle antrumda görülmektedir (Guilford ve Strombeck 1996). Ayrıca köpeklerde, NSAID'lerin ve kortikosteroidlerin kombinasyonunun, tek başına NSAID'lerin veya kortikosteroidlerin uygulanmasından daha fazla gastrik ülserasyonu teşvik ettiği görülmektedir (Dow ve ark., 1990; Boston ve ark., 2003).

Köpeklerde ve insanlarda, beyin veya omurilik yaralanması, özellikle de intervertebral disk hastalığına ikincil yaralanma ile bağlantılı olarak gastroduodenal ülserasyonlar meydana gelir (Dowdle ve ark., 2003; Lu ve ark., 1997). Omurilik yaralanması ile ülser oluşumunun patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak spinal kompresyona sekonder otonomik disfonksiyon, epinefrin gibi ağrı aracılı vazoaktif hormon salınımı, inflamatuvar sitokin salınımı ve sistemik şok kombinasyonunun rol oynadığından şüphelenilmektedir (Daure, 2017).

Böbrek hastalığı olan köpeklerde gastrointestinal belirtilerin ortaya çıkmasına rağmen, mide hiperasiditesi ve aslında gastroduodenal ülserasyonda bir artış henüz gösterilmemiştir (Peters ve ark., 2005). Böbrek hastalığı, kedilerde nadiren gastroduodenal ülserasyonla ilişkilendirilmiştir (Liptak ve ark., 2002).

Köpeklerde ve kedilerde gastroduodenal ülserasyon veya perforasyonla ilgili bazı vaka serilerinde, karaciğer hastalığı yaygın bir risk faktörüydü. Son zamanlarda, konjenital intrahepatik şantları olan köpeklerde yüksek bir gastrointestinal ülserasyon ve

kanama insidansı (%21'e kadar) tanımlanmıştır (Weisse ve ark., 2014). Karaciğer hastalığı olan köpeklerde gastrik erozyon veya ülserasyon patofizyolojisi bilinmemektedir (Mazaki-Tovi ve ark., 2012).

İnsan tıbbında şiddetli akut pankreatit, incelenen popülasyonda %52.6 prevalansı ile gastroduodenal ülserasyonu teşvik eder. Akut pankreatitli köpeklerde, kanamanın tam yeri veya nedeni belirlenmemiş olsa bile, %10'a varan oranda gastrointestinal kanama kanıtı vardır. Hem köpekler hem de kedilerde gastroduodenal ülserasyon için bir diğer risk faktörü gastrointestinal inflamasyondur (Mansfield ve ark., 2008).

İnsan hastalarda *Helicobacter pylori*, gastrit ve mide ülseri için önemli bir risk faktörüdür. Dünyadaki insanların %50'sinden fazlasını etkiler ve %10'unda peptik ülser gelişir (Hagymasi ve ark., 2014). *Helicobacter* spp. Köpeklerin ve kedilerin mide-bağırsak sisteminde yaygın olarak bulunur, ancak henüz hiçbir çalışma bu organizmaların varlığı ile mide ülseri veya iltihabı arasında açık bir ilişki göstermemiştir. Gastrointestinal inflamasyonlu küçük hayvanlarda gastroduodenal ülserasyon patofizyolojisi çok faktörlüdür ve potansiyel olarak azalmış hücresel döngü, artmış inflamatuvar sitokinler ve bozulmuş mikrodolaşımı içerir. Çeşitli *Helicobacter* türleri (*H. pylori* olmasa da), kusma olsun ya da olmasın köpeklerin %80'inin midesinde bulunabilir. Ek olarak, insan *H. pylori* gastrit vakalarında yaygın olarak kullanılan bir tedavi rejiminin (amoksisilin, metronidazol ve famotidin kombinasyonu), köpek midesindeki *Helicobacteri* sadece kısa bir süre için baskılamada etkili olduğu kanıtlanmıştır (Neiger ve Simpson, 2000; Hwang ve ark., 2002; Recordati ve ark., 2009).

Uzun kızak yarışları gibi yorucu egzersiz, köpeklerde gastroduodenal ülserasyona zemin hazırlar (Davis ve ark., 2003; Davis ve ark., 2006). Bu yatkınlık, aşırı egzersize ikincil olarak atlarda ve insanlarda da ortaya çıkar (Simons ve Kennedy, 2004; Tamzali ve ark., 2011). Kızak köpeklerinde, mide lezyonlarının şiddeti, egzersizin süresi ile değil, yoğunluğu ile ilişkilidir. Gastroduodenal mukozanın geçici iskemisinin, yorucu egzersizle oluşan ülserleşmenin ana mekanizmasını temsil ettiği düşünülmektedir. Diğer nedensel faktörler arasında sürekli katekolamin salgılanması, artan tümör nekroz faktörü-alfa seviyesi, hipergastrinemi ve mide hipomotilitesi sayılabilir (Davis ve ark., 2003; Tamzali ve ark., 2011; Davis ve Williamson, 2016).

Neoplazi, köpeklerde ve kedilerde gastroduodenal ülserasyona neden olabilir. Kedilerde, mast hücre tümörleri veya lenfoma gibi gastrointestinal sistemin infiltratif neoplazisi, gastroduodenal ülserasyonun en yaygın nedenlerinden biridir. Mast hücre tümörleri ve gastrinomlar ile ilişkili paraneoplastik sendromlar, sırasıyla aşırı histamin ve gastrin üretiminin mide mukozası üzerindeki etkilerinden dolayı erozyonlara veya ülserlere neden olur. Mast hücre tümürlü köpeklerde serum histamin konsantrasyonu önemli ölçüde artar (Hinton ve ark., 2002; Liptak ve ark., 2002 Bernardin ve ark., 2015).

Yabancı cisimler, geçişleri sırasında mukozal bariyerde doğrudan fiziksel hasara neden olabilir veya pilor içine yerleşerek akut gastrit, kusma, mide ülseri ve üst gastrointestinal obstrüksiyon ile uyumlu biyokimyasal değişiklikler ile sonuçlanabilir. Kedi ve köpeklerde; zehirlenme, gastroduodenal ülserlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Zehirlenmeler, bitki zehirlenmesi (örn. mantarlar, hint fasulyesi, sago palmyesi); böcek ilacı veya kemirgen ilacı toksisitesi; kimyasal zehirlenme (örn. etilen glikol, fenol) veya ağır metal zehirlenmesi (örn. çinko, demir, arsenik) şeklinde olabilir. Kimyasallar doğrudan mide mukozasında yakıcı etki gösterebilir veya mide fonksiyonunu etkileyebilir (yani asit salgısında artış, bikarbonat salgısında azalma, hareketlilikte değişiklik) ve ikincil iltihaplanmaya neden olabilir (Sass, 1970).

Klinik belirtiler: Dışkıda gizli kan görülmesi mide ülserinin teşhisi için önemli bir bulgudur. Ülser durumlarında anemi, hipoproteinemi ve nötrofili gibi bulgular da şekillenebilir (Yamasaki ve ark., 1998). Akut, kronik ve gastirik ülserasyonlu köpeklerle ve sağlıklı köpekler üzerinde yapılan bir çalışmanın bulgularında kronik gastritisli köpeklerin eritrosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonları kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük bulunmuştur (Güzelbektas ve Aslan, 2004).

Mide ülserli köpeklerin çoğunda uyuşukluk (%87-100), kusma (%76-91), iştah azalması (%28-96) ve karın ağrısı (%28-42) gibi spesifik olmayan klinik belirtiler vardır. Üst gastrointestinal kanamanın spesifik göstergeleri olarak kabul edilen hematemez veya melena rapor edilmiştir (Stanton ve Bright, 1989; Hinton ve ark., 2002; Cariou ve ark., 2009). Hematoloji sonuçları arasında nötrofili (%62-86), sola kayma (%40-71) ve anemi (%64-80) başlıca normositik ve normokromik bulgulardır. Hipotalbüminemi sıklıkla bildirilmiştir (%60-87). Köpeğin midesinin tüm alanlarında ve

proksimal duodenumda ülserasyon ve perforasyon bildirilmiştir ve pilorik antrum NSAID'nin neden olduğu lezyonların en fazla bulunduğu bölgedir. Köpeklere benzer şekilde mide ülseri olan kediler de iştah azalması (%61-86), kusma (%61-86) veya kilo kaybı (%38-100) gibi spesifik olmayan klinik belirtiler gösterirler Köpeklerde olduğu gibi, hematemez (%0–22) ve melena (%7–28) kedilerde nadiren bildirilmiştir. En yaygın hematolojik değişiklikler nötrofili (%62-86), sola kayma (%0-57) ve anemidir (%25-71) (Stanton ve Bright, 1989). Biyokimya profilinde, başlıca hipoalbuminemiye bağlı hipoproteinemi, en sık bildirilen anormalliktir (%29-100) (Cariou ve ark., 2009).

Teşhis: Ayrıntılı bir anamnez ve yapılan detaylı muayene sonrasında hastaya tam kan sayımı, serum biyokimyası, idrar tahlili gibi rutin laboratuvar testleri yapılır. Ayrıca dışkıda gizli kan görülmesi mide ülserinin teşhisi için önemli bir bulgudur. Ülser durumlarında anemi, hipoproteinemi ve nötrofili gibi bulgular da şekillenebilir (Yamasaki ve ark., 1998).

Hem köpeklerde hem de kedilerde karın ultrasonu, karın radyografileri ve endoskopi, gastroduodenal ülserasyon veya perforasyonu teşhis etmek için kullanılan en yaygın olarak bildirilen görüntüleme yöntemleridir (Stanton ve Bright, 1989; Hinton ve ark., 2002; Cariou ve ark., 2009). Endoskopi gastroduodenal ülserasyon tanısında altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte, endoskopi, çalışmaya bağlı olarak köpeklerin sadece %17-67'sinde gastroduodenal perforasyon tespit etmiştir. Mide lezyonunun görüntülenememesi, aşırı kanamaya, bir kitlenin varlığına ve/veya aşırı sıvı veya gıda tutulmasına bağlanmıştır. Geriye dönük bir çalışmada, abdominal ultrason ve radyografiler, sırasıyla vakaların %73'ünde ve %65'inde gastrointestinal perforasyonu doğru bir şekilde teşhis etmiştir (Hinton ve ark., 2002; Liptak ve ark., 2002). Hem kedi hem de köpeklerde en sık görülen ultrasonografik bulgular hiperekoik mezenterik yağ (%40-100), serbest periton sıvısı (%40-100), sıvı dolu mide (%20-63), duvar kalınlaşması (%57-60), ülserasyon (%31-40), serbest gaz varlığı (%30-47) ve duvar tabakası kaybıdır (%47) (Hinton ve ark., 2002; Cariou ve ark., 2009; Bernardin ve ark., 2015).

Tedavi: Mide ve bağırsak problemleri kedilerde çok yaygın olmamakla beraber, hastalığın geç fark edilmesi nedeniyle teşhis, hasta uzun süreli gastrointestinal kanama

veya kanama sonucu kritik bir durum yaşıdıktan sonra konulur. Tedavi teŖhis edilen hastalığa yönelik olmalıdır.

Olası tedaviler Ŗunları içerir:

- Hidrasyon için intravenöz sıvılar
- Bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler
- Antiasit ilaçlar
- Kolay sindirilebilen diyetler
- Antiparaziter tedavi

2.3.6. Gastrik hasarın oluŖumunda oksidatif stres

ROT, hüresel seviyede bulunan proteinler, lipitler, karbonhidratlar ve nükleik asitlerle çok kolay reaksiyona giren ve kararsız elektronlar içeren (radikaller), oksijen kaynaklı küçük moleküller olarak tanımlanmaktadır. Birtakım hüresel mekanizmaların düzenlenmesinde önemli bir rolleri olan ROT'lar, aynı zamanda canlı dokularda büyük hasarlara neden olabilecek zararlı etkileri de sahiptirler (Richter, 1988; Shackelford ve ark., 2000). ROT'un aŖırı retimi DNA dahil olmak üzere birçok hüresel biyomolekül üzerinde hasar oluŖturabilir (Shackelford ve ark., 2000). Bunlar oksijeni molekül halde kullanmakta olup, hücrede meydana gelen solunum ve enzimlerle oluŖan reaksiyonlar esnasında üretilirler. Hemen hemen bütün memeli hücreleri ROT retir. Hücre içi kaynaklar arasında; (Pritchard ve ark., 2001; Balaban ve ark., 2005), ROT için en önemli üretim bölgesi, çoğu memeli hücresindeki mitokondriyal elektron transferleridir (Poyton ve ark., 2009). UV ıŖınları, alkol, sigara, NSAİD ilaçlar, iskemik-reperfüzyon hasarı, kronikleŖmiŖ enfeksiyonlar ve inflamatuvar bozuklukları ihtiva eden çok sayıda egzojen ve endojen faktörler ROT oluŖumuna sebep olabilirler (Bhattacharyya ve ark., 2014). ROT'un elimine edilmesinde rol alan koruyucu mekanizmalar; SOD (süper oksit anyonunu hidrojen perokside çevirmekte bu da daha sonra glutatyon ve katalazla su ve oksijene dnŖmektedir), glutatyon (GSH) peroksidaz ve katalaz (CAT)'dır (Kulkarni ve ark., 2007; Kekec ve ark., 2009). ROT üreten ve

kimyasal değişmeleri katalizleyen enzimler şunlardır: peroksidazlar, NADPH oksidaz, NADPH oksidaz izoformlar olan (NOX), XO, lipoksigenazlar, glikoz oksidaz, miyeloperoksidaz, nitrik oksit sentaz (NOS) ve siklooksijenazlardır (COXs) (Kulkarni ve ark, 2007; Swindle ve Metcalfe, 2007).

ROT moleküler düzeyde, serbest oksijen radikalleri ve radikal olmayan moleküller olmak üzere iki kategoride incelenebilir. Serbest oksijen radikalleri bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektronu bulunan ve serbest halde var olabilen bir grup kimyasal moleküldür. Radikal olmayanlar (non-radikaller) ise gerçekte hasar oluşturabilecek radikal özelliklere sahip olmamalarına rağmen serbest radikal oluşturma potansiyeli bulunan moleküllerden oluşur. Serbest oksijen radikalleri ile radikal olmayan moleküllerin birbirleriyle reaksiyona girerek yeni bir radikal oluşumuna neden olabilmeleri her iki grup için de önemli bir özelliktir. En çok bilinen serbest radikal moleküller hidroksil radikali ($\text{OH}^\cdot$), nitrik oksit ($\text{NO}^\cdot$) ve süperoksittir ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Diğer yandan hidrojen peroksitin (H_2O_2) ve singlet oksijenin ($^1\text{O}_2$) aralarında bulunduğu bir grup molekül ise radikal olmayan sınıfına dahildir (Canakci ve ark., 2005). Vücutta serbest radikal oluşumu ile bu moleküllerin yok edilmesi devamlı bir dengededir. Oksidatif denge olarak adlandırılan bu süreç devam ettirilebildiği müddetce serbest radikaller vücutta herhangi bir patolojiye sebep olmamaktadır. Ancak serbest radikallerin oluşum süratinde artış ya da yok edilme hızında bir düşüş vuku bulduğunda ‘oksidatif stres’ olarak isimlendirilen durum gözlemlenmekte ve bunun sonuncunda dokuda hasar oluşmaktadır. Bu serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektronlar olması nedeniyle karasızdırlar (radikaller) ve bugün hem oksidatif hem de nitrosatif stres etyolojisinde çok çeşitli hastalıkların meydana gelmesinde görev almaktadırlar (Kulkarni ve ark., 2007; Swindle ve Metcalfe, 2007). GI mukozadaki birçok hücre çeşidi normal fizyolojik bir çıktı olarak ROT'ları üretmektedir. Mukozanın koruyuculuğuna karşın, yutulan maddeler ve mikrobik patojenler (epitelyum ve bağışıklık/inflamatuvar hücreleri içeren) oksidatif yaralanmaya ve GI inflamatuvar yanıklarına etki edebilir. Peptik ülser, GI kanser ve inflamatuvar barsak hastalıklarını içine alan çeşitli GI hastalıklarının patogenezinin kısmen oksidatif stres sebep olmaktadır (Bhattacharyya ve ark., 2014). Oksijen radikallerinin, membranı oluşturan fosfolipitlerdeki çoklu doymamış bağ içeren yağ asitleriyle peroksidasyonu sonucunda direkt olarak hücre zarlarında tahribet yapabileceği kabul edilmekte ve böylece, lizozom

ve mitokondri gibi organel muhteviyatının salınmasına sebep teşkil etmektedirler. GI mukozasındaki serbest radikallerden oluşan hasarlanma, mukozada yüzeysel düzeyde gerçekleşmekte ve bu hasar kısa iskemi dönemlerinin ardından tespit edilerek ve ROT üretiminin bloke edilmesiyle terse çevrilmiştir (Parks ve ark., 1982). GI tipi hastalıklarda, ROT'un aşırı seviyede olması, hücreyi oluşturan iskelet proteinlere de etki ederek hücresel proteinlere zarar vermekte ve inflamasyona engel olan mukozal bariyeri bozar ve buna ek olarak ROT'un bu aşırılığı, polimorfonükleer lökositlerin uyarılmasıyla inflamasyon indüklenir ve bu nedenle, doku daha fazla hasar görür (Banan ve ark., 1999; Bhattacharyya ve ark., 2014).

2.3.7. Ülserasyonda oksidatif stres ve antioksidan enzimlerin rolü

LPO'nun (malondialdehit, MDA), NSAİİ ile indüklenmesinden ve oksidatif stresten dolayı GI mukozada ülserler oluşturabilir (Stancova ve ark., 2015). NSAİD'lerin oral yoldan verilmesiyle artan laktat dehidrogenaz salınımı, mukozal LPO, DNA hasarı ve in vivo olarak mide mukus sekresyonundaki azalmanın GİS'de oksidatif hasar meydana getireceği belirtilmiş ve SOD, GR GSH-Px, ve HO-1 (Heme-oksijenaz-1) gibi antioksidanların konsantrasyonlarındaki artış, GI'da meydana gelen oksidatif stres ülserlerine karşı mühim bir iyileştirmesistemi olarak kabul edilmiştir (Stancova ve ark., 2015). Hidrojenperoksit atağına karşı bir bariyer olarak selenyum-bağımlı enzim Gpx'in etkili olabileceği belirtilmektedir. İndirgenmiş GSH ve GSSG dengesinin sağlanmasından sorumlu olan GR enziminin aktivasyonu, organizmanın redoks halini muhafaza eden GSH yoğunluğunun yükseltilmesinde mühim bir rol oynar. Bu nedenle, GSH/GSSG oranı oksidatif stres için bir endeks olarak kabul edilmektedir. Biyolojik sistemdeki toplam sülfidril grupların seviyeleri, ROT ve hücre içi redoksun antioksidasyonunda veya detoksifikasyonunun sağlanmasında önemli role sahiptir. LPO ve ROT seviyelerini artıran ketoprofenin aynı zamanda GSH-Px, GR ve total sülfidril grupları gibi in vitro hücre içi antioksidan seviyelerini de düşürdüğü belirtilmiştir (Cheng ve ark., 2013). HO⁻¹, hem'in biliverdin ve karbonmonoksitide parçalanmasıyla GI hücrelerini oksidatif hasara karşı korumakta, bağırsakta ve midede ROT indüklenmesi sonrasında yangı ve doku hasarının oluşumunu bastırmaktadır. Bazı çalışmalarda indometazin, diklofenak, piroksikam ve ketoprofen gibi NSAİD'ler kullanımı durumunda, GI mukozadaki GSH-Px, SOD, CAT aktivitelerini ve GSH ve GSH/GSSG

oranlarının azaldığı tespit edilmiştir (Cheng ve ark., 2013; Chatterjee ve ark., 2014; Sinha ve ark., 2015).

2.3.8. Gastrik mukozada antioksidan sistemler

ROT oluşumunu engellemek ve Rot kaynaklı hasarları engellemek için vücudun birçok korunma sistemleri vardır. Bu sistemlere antioksidan adı verilen moleküller aracılık etmektedir. Hücre sıvısı ve membranında bulunabilen bu antioksidanlar; serbest radikal oluşumunu önleyenler ve halihazırdaki radikal molekülleri etkisizleştirirler şeklinde ya da enzim olan ve olmayanlar şeklinde sınıflandırılmaktadırlar (Bhattacharyya ve ark., 2014).

a) Endojen antioksidanlar

Bunlar; primer antioksidanlar (SOD, GSH-Px, CAT, GR, GST ve MPO gibi enzim olanlar) (Kulkarni ve ark, 2007; Kekec ve ark., 2009) ve sekonder antioksidanlar (alfa-tokoferol (Vitamin E), betakaroten, askorbik asit, miyoglobulin, melatonin, hemoglobin, üre, ferritin, sistein, metionin, seruloplazmin, albümin, laktoferrin, bilirubin ve glutatyon gibi enzim Olmayanlar) olarak ikiye ayrılır (Ayas, 2007).

Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından fazla miktarlarda üretilen O_2^- miktarının intrasellüler düzeylerinin düşük tutulması SOD ile sağlanmaktadır. Bunun yanında fagositoz yapılmış bakterilerin sindirilmesinde de SOD nin rolü vardır. Bu nedenle, SOD granülosit fonksiyonu için de çok ehemmmiyetlidir. Enzim aktivitesi çok önemli olan SOD enzimi, H_2O_2 'in neden olduğu GI mukozal hasarı da önler. SOD enzimi aktivitesindeki azalma mide ülserine neden olurken, artan enzim aktivitesiyle ülser iyileşme sürecine girmektedir (Janssen ve ark, 2000).

H_2O_2 metabolizması için diğer bir önemli mekanizma ise oksidan formdaki GSSG'i indirgenmiş GSH formuna dönüştüren GSH peroksidaz aktivasyonudur. Bu işlem sırasında hidrojen peroksit (H_2O_2), H_2O 'ya, lipidperoksitler de uygun formda kararlı alkollere indirgenirler. GSH peroksidaz reaksiyonu, pentoz fosfat mekinazmasıyla oluşan NADPH, GSSG'i indirgeyerek GSH meydana getirmektedir. GSH redüktazın inhibe edilmesi, GSH miktarının bitmesi ve mide mukoza hücrelerinde

GSH biyosentezinin önlenmesi gibi bozulmalarile, mide dokusu, H_2O_2 ile oksidan hasarına daha duyarlı bir hal alır (Kaur ve ark, 2000; Matthews ve ark., 2006).

Her bir hücre türüne ait CAT'ın hücreysel aktivitesi, enzimin H_2O_2 'yi etkili bir şekilde detoksifiye edip etmediğini belirleyebilmektedir. H_2O_2 'nin gastrik hücrelerdeki bir oksidatif olay zincirindense tercihen GSH redoks döngüsüyle metabolize olabilen toksik lipid peroksitlerin oluşmasını başlatabildiği ifade edilmektedir (Bhattacharyya ve ark, 2014). Gastrik ülser neden olabilen *H. pylori*, kendi katalazını (CatA)'yı kullanarak nötrofiller tarafından üretilen H_2O_2 'yi uzaklaştırabilmektedir. *H. pylori*'nin kendi katalazı dışarıdan gelen ROT/RAT saldırısına karşı bir savunma mekanizması olarak hareket edebilmektedir (Handa ve ark., 2011; Kwiecien ve ark., 2014).

Midesel kan akışının çeşitli mekanizmalar ile düzenlenmesi ve gastrik mukozanın bütünlüğünün muhafazasında esas olan, gastrik mukozanın vazodilatasyonunu düzenleyen faktör olan NO'dır. NO'nin mide mukozal yaralanmalarında hem sitoprotektif hem de sitotoksik işlevleri olmaktadır. NO inhibe olduğunda şiddetli akut mide mukozası lezyonları ortaya çıkmakta ve kronik gastrik ülserlerin sağaltımı gecikmektedir. NO'nun gastrik dokularda bulunan endojen formu, etanol ile indüklenen hemorajik hasarın iyileşmesine ve mide mukoza bütünlüğünü korumaya katkısı bulunduğu belirtilmiştir (Sugata ve ark, 2003; Kwiecien ve ark., 2014).

GSH hücrede bulunan amino asit öncüllerinden kolayca sentezlenebilen doğal enzim olmayan bir antioksidandır. Glutatyonun hücre içi derişiminin kontrolüyle birçok enzimin aktivitesi düzenlenebilmektedir. GSH, Hemoglobin ve diğer eritrosit proteinlerinde bulunan sistein rezidülerini indirgenmiş halde tutarak SH tamponu olarak işlev görür. Alyuvarlarda H_2O_2 'nin birikimi, hemoglobinin methemoglobine oksidasyon hızını artırarak eritrositin yaşam süresini kısaltır. GSH, GSH-Px enzimi katalizörlüğünde, H_2O_2 ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek antioksidan etki oluşturur ve H_2O_2 'yi alyuvarlardan uzaklaştırır. Belirli oksidaz tepkimeleriyle oluşan H_2O_2 'yi uzaklaştıran enzim GSH-Px'e substratlık yaparak proteinlerin SH gruplarını da korur. Birçok enzim, sisteinin tiyol grubu (-SH) oksitlendiğinde, ya inaktive ya da inhibe olur. GSH, duyarlı ve esansiyel -SH gruplarını içeren enzimlerin doğal aktivatörüdür (Ayas, 2007, Metzler, 2003).

b) Ekzojen antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (tungsten, allopürinol, oksipürinol, folik asit ve pterin aldehit), soya fasulyesi inhibitörleri (ksantin dehidrojenazın proteolitik etki sonucu ksantin oksidaza dönüşümünü inhibe ederler), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokörleri, NSAİD, setiedil ve difenilin iyodoniyum), rekombinant süperoksit dismutaz, troloks-C (E vitamini analogu), endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler (glutasyon peroksidaz aktivitesini artırır). bunlar; ebselen ve asetil sisteindir), diğer nonenzimatik serbest radikal toplayıcıları (mannitol ve albümin), demir redoks döngüsünün inhibitörleri (desferroksamin ve seruloplazmin), nötrofil adezyon inhibitörleri, sitokinler (tümör nekroz faktör ve interlökin-1), barbitüratlar, demir şelatörleridir (Ayas, 2007; Bulucu, 1998).

2.3.9. Gastrik hasar oluşturulan deneysel modeller

a) İndometazin ülser modeli

İndometazin ($C_{19}H_{15}NO_4$) metilli bir indol asetik asit türevi NSAİ grubu ilaçtır. Suda çözünmeyen, alkoldeki çözünürlüğü 20 mg/ml, pKa değeri 4,5 ve beyaz-sarı renkte, kristalize bir tozdur. Oral yol ile uygulama da sindirim kanalından hızlıca ve tam olarak emilmekte ve aç karın ile alındığında 2-3 saatte plazma doruk düzeyine ulaşmakta ve plazma proteinlerini yüksek oranda bağlamakta, eklem kesesine yüksek oranda girmekte, idrar ve dışkıyla atılmaktadır (Kaya, 2009).

Güçlü bir ağrı kesici, yangı önleyici, ateş düşürücü olan indometazin salisilatlarla benzer ve etkisi yaklaşık aspirinin 10 katı kadar fazladır. Analjezik etkilerini hem merkezi sistem üzerinden hem de lokal olarak göstermektedir. PGE-2, bikarbonatve mukus üretimin de inhibisyon meydana getirir. Midenin asit salgısını artırır. İndometazin, oksidan parametrelerin seviyesini yükseltir, antioksidan parametrelerin seviyesini ise düşürür ve midede hasara yol açar. B sebeplerle kullanımı sınırlıdır ve romatoid artrit ve eklem hastalıklarında kullanılmaktadır (Kayaalp, 2012).

Sindirim sisteminde bulantı, kusma karın ağrısı, sürgün, ülser hatta kanama gibi istenmeyen etkileri olan indometazin, asetil salisik asitten çok daha fazla istenmeyen yan tesirlere sebep olur. Örneğin köpeklere kg başına 2-5 mg doz aralığında bir defa

indometazin verildiğinde bile gastrik mukozada hasar ve kanama oluşturduğu ifade edilmektedir (Kaya, 2009).

Diğer NSAİİ'lere göre indometazinin ülser yapma potansiyelinin daha fazla olmasından dolayı daha çok ülser modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. Albino Wistar veya Sprague Dawley türü erkek sıçanlar, (ağırlıkları 180–250 gram arasında değişen) deney için en uygun olan hayvanlardır. Bunun için 24 saat aç bırakılan sıçanlara, 25 mg/kg dozda indometazinin sonda ile intragastrik yoldan verilmekte, 6 saat içinde sıçan mide dokusunda belirgin hasara yol açmakta ve ilacın oluşturduğu bu hasar deneysel ülser modeli olarak kullanılmaktadır.

b) Etanol ülser modeli

Etanol tüketimi de akut gastro-duodenal hasarların predispozan faktörlerinden biridir. Sıçanlarda etanolün intra gastrik verilmesi, gözle görülür biçimde mukozada hasar meydana getirir. Bu şekildeki hasarları önlemek için vücudun koruma sistemleri vardır. Fakat etanol protektif maddelerin varlığında dahi mide mukozasına yüksek hızda penetre olmaktadır. Etanol ülser modelinde de ağırlıkları 180–250 gram arasında değişebilen albino Wistar veya Sprague-Dawley türü sıçan kullanılmaktadır. Etanol ülser modeli oluşturmak için, 24 saat aç bırakılmış sıçanlara bu süre sonunda (%50–100) sondayla intra-gastrik yoldan 1 ml etanol mideye tatbik edilir. Midede hasar etanol uygulamasından 1 saat sonra meydana gelir. Oksijen orijinli serbest radikallerin, Etanol kaynaklı mukoza hasarında patojen etkenler olarak kabul edildiği varsayılmaktadır (Eraslan ve Güler, 2020).

c) Stres ülser modeli

Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki bağı ortaya koyabilmek için farklı deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Deneysel olarak stres ülseri oluşturma metodları arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir (Brodi, 1971; Brodi, 1968).

Stres ülser modelleri için albino Wistar veya Sprague-Dawley türü ratlar kullanılmakta, ağırlıkları 180–250 gram arasında değişebilen 24 saat aç bırakılmış hayvanların (su hariç), sırtüstü pozisyonda bağlanarak, 24 saat bekletilmesi, hayvanların

midesinde hasara yol açar. Stres ülserlerinin ortaya çıkmasında mide mukozal bariyerinde bozulma, safra tuzlarındaki fazlalaşma, mukozal enerjideki yetersizlik, asit artması, sitoprotektif prostaglandinlerin azalması ve bikarbonat eksikliğinin rol aldığı düşünülmektedir. Ajanların stres ülserine etkilerini araştırmada en yaygın kullanılmakta olan metod zorunlu immoilizasyon metodudur. Stres ülseri oluşumunda mukozal iskemi sonucu mukozal hasar geliştiği ve toksik oksijen radikallerinin stres ülserlerini oluşturduğu gösterilmiştir (Brodi ve Hanson, 1960; Hanson, 1960).

d) Pilor bağlanması

İlk olarak Shay ve ark. (1945) tarafından tanımlanan pilorun bağlanması ile oluşturulan bu modeldeki mekanizma temel olarak mide içinde asit ve pepsin birikimiyle birlikte midede meydana gelen gerilim ve kan akımındaki değişim olabileceği düşünülmektedir.

e) Asetik asitle indüklenen ülser modelleri

Asetik asitle oluşturulan ülser modelleri genellikle kronik ülser deneylerinde kullanılmakta ve sıklıkla peptik ülser olgularının iyileşme sürecinde gözlem yapmak amacıyla tercih edilmektedir (Okabe ve Amagase, 2005).

2.4. Homeopati

Benzerlik ilkesiyle hastalıkların tedavisi eski Mısırlılar ve antik Yunanlılar tarafından da biliniyordu. Tarih boyunca pek çok hekim tarafından benimsenmekle birlikte benzerlik ilkesi Hippokrat (M.Ö. 460-377) tarafından ortaya atılmış, ancak Alman Dr. Samuel Hahnemann tarafından kuramsallaştırılıp sistematik hale getirilmiştir. Hahnemann 50 yıl boyunca yüzden fazla ilacın denemesini yapmış ve oluşturduğu prensipleri “Tıp Sanatının Organonu” adlı kitabında yazmıştır. Homeopatlar tarafından Hahnemann’dan sonra Dr. Constantine Hering ve İngiliz Dr. James Kent homeopatiye en çok katkı sağlayan ve geliştiren bilim adamlarıdır (Gray 2000).

Hahnemann tarafından yazılan Organon homeopatinin temel eseridir. Paragraflar halinde düzenlenmiş homeopatik kurallar, uygulamalar, yaklaşımlar, açıklamalar ve

tanımlardan oluşur. Homeopatik iyileştirme de amaç, sağlığın hızlı ve ılımlı bir yolla onarılması ve bunun kalıcı hale getirilmesidir. Yani, net ve anlaşılabilir prensiplere dayanarak, en hızlı, güvenli ve hastaya zarar vermeyecek bir yol ile, hastalığın bütünü ortadan kaldırmak amaçlanır (Hahnemann, 1849).

Sağlıklı insanlar üzerinde yapılan denemeler sonucunda belirlenen homeopatik ilaçların ortaya çıkardığı belirtiler *Materia Medica* adı verilen kitaplarda toplanır ve hastalık tablosunun örtüştüğü tek bir ilaç, benzerlik yasasına göre belirlenir ve bu ilaç, yaşam gücünü uyarabilecek minimum dozda kullanılır. Hastanın semptom tablosunun bütünlüğüne göre tek bir remedinin seçilip uygulandığı türdeki homeopatik tedavi klasik homeopati olarak adlandırılır ve homeopatinin en etkili ve saf hali olarak kabul edilir. Standart klinik durum ya da konvansiyonel tanıya uygun bir ya da birden fazla remedinin tek başına kullanıldığı sağaltımlarsa klinik homeopati olarak isimlendirilir. Hastanın semptomlarıyla ya da tanısıyla örtüşen standart bir formülde birden fazla remedinin karıştırılmasına kompleks homeopati denilmektedir. Organoterapi, benzerliğin az olduğu, materyal dozdaki ilaçların sık tekrarlandığı bir yaklaşımdır. Organotropide ana tentürler ya da düşük potensler tercih edilir (Başar, 2018).

Homeopatide hastanın zihinsel, ruhsal ve fiziksel hikayesine başvurulmaktadır. Bu nedenle homeopati bütünsel bir tedavi sistemidir. Homeopati özellikle kronik, psikolojik ve modern tıbbın hastalık olarak kabul etmediği ya da çare bulamadığı sorunlarda uygulanmaktadır. Homeopatide amaç bedene ihtiyacı olduğu enerjiyi yükleyerek onun kendi kendine iyileşme gücünü artırmaktır (Sahani, 2007).

Homeopatide; sağlıklı bir kişide hastalık semptomları ortaya çıkmasına sebep olan herhangi bir madde, aynı hastalık belirtilerinin var olduğu bir hastayı da tedavi edebilir. Herhangi bir hastalık sebebiyle meydana gelen belirtiler, hastalığın kendisi değil, vücudun hastalığı yenmek için, tekrar homeostazisi sağlamak için kendinde meydana getirdiği değişimlerdir. Bu nedenle konvansiyonel tıpta yapıldığı gibi anti-semptomatik bir tedavi uygulamak hastalığın sebebini değil, oluşturduğu belirtileri ortadan kaldırmakta, bu görüşten hareketle semptomları ortadan kaldıracak bir tedavi yerine benzer semptomları oluşturarak hastanın yaşam gücünü kuvvetlendiren bir tedavi uygulanmaktadır. Hastalık halinde ortaya çıkan semptomlar, enfeksiyon etkenleri veya stres gibi durumlara uyum sağlayabilmek amacıyla oluşan reaksiyonlar olduğundan,

yüksek dozda verilmesi halinde aynı belirtileri ortaya çıkaracak olan bir madde çok küçük miktarda verilerek organizmanın koruma sistemlerini harekete geçirebilecektir. Konvansiyonel tıpta da aşılama ve alerji hiposensitizasyonu gibi bu prensiple eşleşen tedavi ve koruma uygulamaları kullanılmaktadır.

Klasik homeopatik yaklaşım, 2 ana unsurdan oluşmaktadır. Bu unsurlar sırayla; bireysel vaka öyküsünü almak ve hasta tarafından sunulan semptomların toplamına karşılık gelen homeopatik remediye seçmektir. Hastanın ayrıntılı anamnezi sonucunda semptomlarını saptamak; genetik, fiziksel, duygusal ve zihinsel semptomlarının toplamından kaynaklanan kendine özgü karakteristiklerine dayanan bireyselleştirilmiş homeopatik bir ilacın seçilmesini mümkün kılar. Klasik homeopatlar genellikle tek ilaç kullanırlar. Klasik homeopatide; remedi yüksek oranda seyreltilir, çalkalanır ve çok nadiren 2 veya daha fazla remedi ile birleştirilir.

Homeopati, hastanın/danışanın kişilik özelliklerine, alışkanlıklarına ve benzeri pek çok değişkene odaklanarak, hastalık durumunu oluşturan sorunun kaynağını iyileştirmeye çalışır. Bunu gerçekleştirirken kişide hâlihazırda var olan semptomları kullanır. Klasik tıbbın aksine semptomları yok etmeye çalışmak yerine semptomların nedenlerine yönelik, hastanın yaşam enerjisini aktive ederek iyileştirme mekanizmalarını kullanır. Homeopatik ilaçların fiziksel ve duygusal sağlıklarını iyileştirmek, iyilik hâlini artırmak, yaşam süresini uzatmak, yorgunluğu azaltmak, vücudun doğal savunmasını güçlendirmek ve kemoterapi gibi tedavilere toleransı artırmak için kullanıldığı bilinmektedir. Bu nedenle homeopatinin yaşam kalitesini etkilediği düşünülmektedir.

Homeopati, Türkiye’de son 20-25 yıldır yaygınlaşmaya başlamıştır. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği’nde (27 Ekim 2014 tarih ve 29158 sayılı) homeopatiye GETAT uygulamaları içinde yer verilmiştir.

2.4.1. Homeopatinin temel prensipleri

a) Benzerlik kuralı (Similia similibus curantur)

Organon’nun 6. paragrafında Hahnemann, benzerlik kuralını “Daha zayıf bir dinamik etkilenim, benzer ve daha güçlü olan bir etkilenim tarafından ortadan kaldırılır”

şeklinde açıklamaktadır (Hahneman, 2013). Herhangi bir hastalık sonucunda ortaya çıkan semptomlar, hastalığın kendisi değil, organizmanın hastalığı yenip tekrar homeostazisi sağlamak amacıyla oluşturduğu reaksiyonlardır. Bu nedenle konvansiyonel tıpta olduğu gibi anti-semptomatik bir tedavi uygulamak hastalığın sebebini değil, oluşturduğu belirtileri ortadan kaldırmak yerine, organizmayı fiziksel, fizyolojik ve duygusal açıdan değerlendirerek hastalığı bireyselleştirir ve ona göre tedavi eder. Temel prensip olarak, homeopatide "hastalık" yoktur, "hasta birey" vardır (Vockeroth, 1999). Buna göre semptomları ortadan kaldıracak bir tedavi yerine benzer semptomları oluşturarak hastanın yaşam gücünü kuvvetlendiren bir tedavi uygulanarak, homeopatideki “benzer benzeri tedavi eder” anlamına gelen “Similia Similibus Curantur” prensibi benimsenir (Kayne, 2006; King, 1958). Benzerlik prensibinden hareketle bir ilaç skalası oluşturulur. 1800'lerden bu tarafa, sağlıklı insanlarda yapılan ilaç denemeleriyle ortaya çıkan kaydedilmiş bulgular ve benzer şikâyetlerle gelen hasta kişiye aynı semptomları oluşturacak ilaç, tedavi amacıyla çok düşük dozda verilmiştir. Benzerlik kuralına göre, sağlıklı bir insana tekrarlayan dozlarda verildiğinde beden sıcaklığında yükselmeye yol açan Aconitum, soğuk havaya maruz kalan yüksek ateşli bir hastada ateşi düşürebilmektedir (Ruddock, 2007). Benzer şekilde Apis (arı), böcek sokmaları gibi histamin aracılığında ortaya çıkan durumlarda kullanılabilir (Kayne, 2006).

b) Yaşam gücü teorisi

Bu teoriye göre vücut, organların bir arada olduğu bir makine değildir, her beden içinde onu iyileştiren kendi hekimi vardır. Doğanın bu iyileştirici gücüne Hahnemann “yaşam gücü” adını vermiştir. Hahnemann “Organon” adlı kitabının 10. paragrafında yaşam gücünü; şöyle açıklamaktadır; “Yaşam gücü olmadan maddesel beden hissedebilme, fonksiyon, kendini koruma kabiliyetini yerine getiremez. Duyguları ortaya çıkarmak ve tüm fonksiyonları sergilemek yaşam gücüne aittir. Kaldı ki yaşam gücü bedensel organizmayı tamamen yönlendirmektedir” (Hahnemann, 1849). Sağlıklı durumda zihinsel ve bedensel faaliyetlerini yaşam gücü ile devam ettirmekte olan bir canlıda, zararlı etkenler sebebiyle yaşam gücünde fonksiyonel olarak dengesizlik meydana gelmektedir. Bu olay tıp biliminde hastalık olarak tanımlanmaktadır. Yaşam gücü teorisine göre hastaya bir tedavi yönteminin

uygulanabilmesi için vücudun tedaviye cevap verebilecek yaşam gücü yeterli düzeyde olması gereklidir. Her canlıda yaşam enerjisi olarak adlandırılan bir kuvvet vardır ve bu kuvvet aynı zamanda gerçek tedavi edici gücü ortaya çıkarmaktadır. Benzer etkiyi meydana getirecek ilacı uygulamanın amacı da bu gücü uyarmak yoluyla harekete geçirip iyileşmeyi başlatmaktır. Başka bir ifadeyle homeopatik ilaç yaşam enerjisine yeniden görevini en iyi şekilde yapması için bir şans oluşturmak adına bir uyarı ve bir ilk enerji vermektedir (Owen, 2007). Fakat bazı olgularda yaşam gücünün aşırı tükenmesi sebebiyle ile tedaviye yanıt alınamamakta veya alınan yanıt çok minimum seviyede olabilmektedir (Wolff, 1986). Hahnemann'ın geliştirdiği klasik homeopatide hastalığın resmine, görünümüne, semptomlarına uyan sadece tek ilaç kullanılır, farklı ilaçlar birbirine karıştırılmaz. Homeopatik ilaçların etkinlik seviyelerinin çalışıldığı araştırmalarda tek ilaç ile yapılmaktadır. İlaçların etki şekillerini izah etmek üzere yayınlanan Materia Medica'larda ilaçların etkileri ayrı ayrı yazılmaktadır. Bunun nedeni hastanın o belirtileri gösterdiği haline ancak bir ilacın benzer bulunmasıdır. Birden çok ilaç kullanımı söz konusu olduğunda, ortaya çıkan etkilerden hangi ilacın sorumlu olacağı bilinemez. Birden çok ilacın verilmesi sonucunda toplam etki artmayacak; tam aksine birbirlerinin etkilerini engelleyeceklerdir (Ruddock, 2007).

c) Minimum doz kuralı

Homeopatik tedavide tek ilaç prensibi yanında başarıya etki eden etkenlerden biri de minimum doz prensibidir. Bu prensibe göre madde, bedenin iyileştirme gücünü harekete geçirebilecek ve istenilen değişikliği meydana getirebilecek en düşük dozda uygulanmalı ve bu şekilde muameleyle hastanın yorulmasına sebep olmadan tedavinin yapılmasıdır. Tatbik edilecek ilacın minimum dozda ama yeterli etkinlikte olması, ilacın istenmeyen yan etkilerinin de azaltılmasına katkı sunabilecektir. Her ne kadar homeopatide kalıcı istenmeyen etkilerin gözlemlenmeyeceği bildirilse de meydana gelebilecek yan etkilerin önlenmesi için minimum doz prensibi uygulanmalıdır (Kayne, 2006; Moore, 2007). Minimum doz kuralına göre ilacın tedavi edici özgün etkileri daima en küçük ve etkili dozda verilmesi halinde ortaya çıkma eğilimindedir; yüksek dozlar iyileştirme gücünü, algılama potansiyelinin üstünde etkileyebileceğinden, tedavide başarısızlık ortaya çıkabilmektedir ki bu durum özellikle yaşam gücü azalmış hastalar için daha fazla önem arz etmektedir (Owen, 2007).

2.4.2. Homeopatik ilaçların etki mekanizması

Homeopatik ilaçların etkinliğini hangi mekanizma ile oluşturduğu konusunda en çok kabul gören sav, nükleer fizik ve suyun bilgi hafızası ile ilgili olduğu açıklamasıdır. Zaten suyun bir hafıza yeteneğinin olduğu da belirtilmektedir (Vockeroth, 1999). Buna göre aktif homeopatik maddenin tedavi edicici gücü seyreltici sıvıya geçmekte ve sıvı bu gücü (iyileştirme bilgisini) hafızasında saklamaktadır. Pozitif etkinliği aşıkâr homeopatik ilaçların üzerine yapılan araştırmalar, bu etkinin, plasebo etkisi olmadığını ortaya koymuştur (Gibson, 1980). Sağaltımı yapan hekimin hastaya, bu ilacın faydalı olacağı şeklinde kuvvetlendirici telkin yapması, bu söyleminde hasta tarafından doğru algılanması ve anlaşılması yüksek derecede önem arz eder. Bu açıklamaya göre, hayvanlarda kullanıldıklarında oluşan etkilerinin açıklanabilmesi daha da zorlaşmaktadır. Bağışıklık sistemi de dahil vücuttaki bazı sistemleri aktivasyona geçirerek iyileşme aşamasını başlattıkları kabul edilmektedir (Ruddock, 2007; Turner, 1980; Vannier, 1976).

2.4.3. Homeopatik ilaçların hazırlanması

Homeopatide ilaç olarak kullanılmakta olan maddeler bitkisel (belladonna, calendula, arnika gibi), hayvansal (yılan, arı, köpek sütü, irin, kan, kıkırdak doku, göbek kordonu, tüm embriyo, hastalıklı doku gibi), mineral (altın, arsenik, çinko, fosfor, kalsiyum gibi) olabildiği gibi, asidik fazda (sülfürik asit, asetik asit ve askorbik asit gibi), tuz şeklinde (sodyum, kalsiyum, magnezyum ve potasyum tuzları), enzim formunda (koenzim A gibi) ve sentetik özellikte de olabilirler. Bazen kuduzlu köpek salyası, aşılar, uyuz böcekleri, tüberkülin, kanserli oluşumlardan hazırlanan maddeler de kullanılabilir. Özellikle bitkisel veya hayvansal ham maddeler kurutulmuş ya da taze olarak kullanılmaktadır. Bitkilerin olabildiğince doğal bir şekilde yetişmiş olmasına itina gösterilmelidir (Vannier, 1976; Kaya ve ark., 2000). Bu hammaddelerin homeopatik remedi haline gelebilmesi için birçok işlemden geçmesi gerekmektedir.

Ana madde (ana tentür, temel madde), hammaddelerin (bitkisel, hayvansal) üzerine uygun bir taşıt/çözücü maddenin koyulması ve bir süre çözücü ile bekletilmesi sonucunda çözünmüş kısımların ayrılması ile hazırlanmış olan sıvı maddedir. Seyreltilme derecesi on ve kuvveti olarak belirtilir. Genel olarak tentür formundadır,

fakat toz veya özütle formunda da olabilmektedir. Bu yolla hazır hale getirilen ana madde sonrasında istenilen derecede seyreltilebilir (Vannier, 1976). Seyreltme oranı yükseldikçe etken maddenin etkinlik oranı da artmaktadır. Potensleme olarak bilinen sulandırma işleminde amaç; hareketsiz maddedeki potansiyel enerjiyi, maddeyi sulandırmak suretiyle seyreltmek ve böylece enerjiyi açığa çıkartmaktır. Potensleme, ilaç olarak hazırlanacak maddenin, bir katı (laktoz) veya bir sıvı (alkol-su) ile seyreltilmesi ile yapılır. Seyreltmeler D potens (Desimal) seyreltme, C potens (Centimal) seyreltme ve Q potens (Quinquagiesmillesimal) seyreltme şeklinde yapılmaktadır. D potens (Desimal) seyreltme 1/10 olarak (1 damla ana madde, 9 damla alkol), C potens (Centimal) seyreltme ise 1/100 olarak (1 damla ana madde 99 damla alkol), Q potens (Quinquagiesmillesimal) seyreltme ise 1/50000 oranında potentize edilerek hazırlanmaktadır. Seri olarak yapılan seyreltiler neticesinde, homeopatik ilacın etkisinin, azalması yerine aksine artmasına, potensizasyon ya da güçlenme adı verilir (Stanway; 1982; Vockeroth, 1999). Homeopatide, sıvı seyreltici madde olarak su, alkol, sulu alkol (%10), ispiroto, sulu ispiroto (%10) ve gliserol kullanılır. Katı seyreltici olarak ise laktoz, sükröz gibi seyrelticiler kullanılmakır (Vannier, 1976; Kaya, 2000; Clausen ve Albrecht, 2010). Homeopatik preparatlar; sıvı (ampul, damla), yarı katı ya da katı formda (merhem, tablet, globul-minik kürecikler) hazırlanır ve kas içi, derialtı, lokal veya oral yoldan kullanılabilir (Hatipoğlu, 1996). Homeopatik maddeler doğrudan güneş ışığından, aşırı sıcak veya soğuktan muhafaza edilmelidirler. Koyu renkli şişelerde saklandıklarında yıllar boyu muhafaza edilebilirler (Vannier, 1976; Kaya, 2000).

Nosodlar, mikroorganizmalar (örneğin bakteriler, mantarlar ve virüsler) gibi biyolojik malzemelerden, parazitlerden, insan veya hayvanlardan veya hastalıklı dokulardan (kanseri dokular) elde edilen homoeopatik preparatlardır. Nosod hazırlama adımları şu şekilde belirtilmektedir (Shah, 2014).

2.4.4. Homeopatide ilaç seçimi

Homeopatik tedavilerde semptomlar, vücudun dış uyarana veya iç dengesizliğe bağlı olarak meydana getirdiği reaksiyonlar sebebiyle ortaya belirtiler olarak nitelenmektedir. Bundan dolayı kullanılacak ilaç seçiminde hastalık ile ilişkisi olmadığı

düşünülen belirtileri de içine alan bütün semptomlar dikkatlice değerlendirilmelidir. Homeopatide hastalıklar, konvansiyonel tıpta olduğu gibi organlara veya enfeksiyöz etkenlere göre sınıflandırılmaz. Konvansiyonel tıpta hastalığa özgü semptomlar, homeopatide ise daha çok hastaya özgü belirtiler dikkate alınır. Homeopat vakayı bir bütün olarak analiz edebilmek için sadece belli bir organ sisteminde ortaya çıkmış olan semptomları değil, tüm vücuda ait semptomlar hakkında bilgi edinmelidir. Bunun yanında hastaya teşhis koyabilmek için hastalığa neden olabilecek olası sebebi, hastanın ruhi halinde oluşan değişimleri, genel alışkanlıklarını ve semptomların günün hangi zaman diliminde ortaya çıktığını veya ağırlaştığını öğrenmek zorundadır. Homeopatide tanı hastalığı tedavi edebilecek doğru ilacı tesbit etmek demektir. Bu sebeple homeopatin teferruatlı bir anamnez formu oluşturması, hastada çok iyi bir gözlemde bulunması (ürinasyon ve defekasyon durumu, akıntıların karakteri, cildinin durumu vb) ve bunun sonucunda da en uygun ilacı tercih etmesi önem arz etmektedir (Baehr, 2004; Vockeroth, 1999).

2.4.5. Homeopatide ilaçların tekrarlanma sıklığı

Hahnemann, ilacın tekrar uygulanmasından önce, verilmiş olan ilaçlar etkisini kaybedip vücuttan temizlenene kadar beklemek gerektiğini vurgulamaktadır. Akut vakalarda ilaç uygulamasından 24 saat sonrasında iyileşmeye dair belirtiler ortaya çıkmış, ancak iyileşme tam olarak sağlanmadıysa tekrar ilaç uygulaması yapılabilir. Fakat kronik hastalıkların tedavisinde ilaç etkisinin oluşması için sabırla beklemek ve gereksiz doz tekrarlarından kaçınmalıdır. Kronik hastalık tedavilerinde hastalığın seyrinde müspet değişiklikler oluşmuş, fakat uygulamanın üzerinden bir hafta geçmesine rağmen beklenen etkiler ortaya çıkmamışsa ilacın dozu haftada iki defa olacak şekilde ayarlanabilir. Bir hafta sonunda hiçbir değişiklik oluşmazsa ilacı değiştirmek gerekmektedir. Homeopatik tedavi yapılması esnasında birincil amacın, vücudun doğal iyileşme cevabını uyarmak böylece iyileşme sürecinin tamamen olağan bir şekilde gelişmesini sağlamak olduğunu unutmamak gerekir ve çok kısa sürede bir iyileşme beklememek gerekmektedir (Stanway, 1992).

2.4.6. Homeopatik tedavinin avantajları

Homeopatik ilaç doğru seçildiğinde etkili ve güvenli bir tedavi sağlanmaktadır. Hatta gebeler ve çocuklarda da herhangi bir yan etki oluşturmada kullanılabilmektedir. Bunun yanında diğer tedavi methodları ile beraber uygulanmakta ve istenilmeyen bir etki de oluşturmamaktadır. Homeopatide kullanılan ilaçlar doğal maddelerden elde edilmek suretiyle hazırlanmakta ve bağışıklık sistemi ve vücudun doğal döngüsü ile uyumlu bir şekilde çalışmaktadır. Bazı allopatik tedavi şekillerinde olduğu üzere vücudun doğal sistemlerini baskılamamakta ve bağımlılık yapmamaktadırlar. Homeopati tedavilerinde, hasta bir bütün olarak ele alındığından sadece hastalık semptomlarına değil esas sebeplere yönelik bir işlem uygulanmaktadır. Homeopatik ilaçlar bedenin kendisini iyileştirici gücünün uyarılarak en düşük dozlarla tesirlerini oluşturmaktadırlar (Özyurtlu ve Aslan, 2007).

2.5. Veteriner Hekimlikte Homeopati

Veteriner hekimlikte homeopatinin geçmişi insan hastalıklarındaki ilk kullanımıyla hemen hemen aynı tarihe denk gelmekte ve Homeopatinin kurucusu Samuel Hahnemann, esasında insanların tedavisi amacıyla bu sistemi tasarlamış olsa da homeopatik tedavi hayvanların tedavisinde de yüksek oranda fayda sağlayabileceğini işaretin etmiştir (Kaiser, 1989; Martini ve ark., 2001). Alman veteriner hekim olan johan Joseph Lux 1830'lu yılların başında homeopatiyi kullanmıştı ve bir başka Alman veteriner hekim Georg Aldoph Weber ise 1830'ların ortasından itibaren Lux'un, bir hastalığı tedavi etmek üzere hastalığa ait potentize ürünlerin kullanıldığı izopatinin erken dönem destekçilerindendi. Örneğin antraksli bir inekten alınan kan antraksli diğer sığırlarda kullanılmak üzere potentize edilirdi. Nihayetinde bu yaklaşım çoğu olguda sonuç vermemiştir, zira tıpatıp aynı bir maddeden çok benzer bir maddenin şifa gücü olduğu görülmektedir (Deprem ve Yeşildere, 2017).

Hayvanlarda homeopatik ilaçların güncel kullanımı üç önemli temele dayanmaktadır: Birleşik krallıkta George Macleod ve Chistopher Day adlı veteriner hekimler, büyük ve küçük hayvanlarda homeopatik ilaçların başarıyla nasıl kullanılabileceğini anlatan kitaplar yayınlamış ve bunları diğerlerine öğretmişlerdir. Dr.

Richard Pitcairn ise aynı uygulamayı Birleşik Devletlerde yürütmüştür ve homeopatiyi veteriner hekimlere tanıtmaya sorumluluğunu üstlenmiştir. Beşerî hekimlikte olduğu üzere, günümüzde veteriner hekimlikte homeopati kullanımı yaygındır (Deprem ve Yeşildere, 2017).

Kullanılan maddeler, insanlara kullanılan ilaçlar ile aynıdır ancak veteriner homeopatik tedavideki uygulamalar ile insanlardaki uygulamalar da bazı farklılıklar ortaya çıkmaktadır. İlaç seçiminde hastanın vücudunun yapısı ve kişiliğinin özelliklerine göre anamnez alınmalı, hasta sahibine sorulan sorular oldukça fazla olmalıdır. Bunun için hayvanın çok iyi gözlemlenmesi gereği doğmaktadır. Bu esnada hastanın alışkanlıkları, kişilik özellikleri ve ev halkıyla ilişkileri belirlenmeli, hayvan yapısal olarak resmedilmeli ve ortaya çıkan bu resim ve tablo göz önüne alınarak bir tedavi uygulanmalıdır (Hamilton, 1999).

Veteriner hekimlikte homeopatik ilaçların birçok avantajlı yanı; bu ilaçların antibiyotikler gibi, et ve süt ürünlerinde kalıntı bırakmamasıdır (Kırşan, 2010; Šilhavá ve ark., 2005). Bu sayede sentetik ve kimyasal maddeler daha az kullanılmakta ve hayvansal atıklarla çevre kirliliği oluşmamaktadır (Kırşan, 2010). Homeopati bağışıklık sistemi ve vücudun doğası ile uyumlu çalışmaktadır. Genel tıp tedavisinde olduğu gibi vücudun doğal sistemlerini baskılamamaktadır. Sadece hastalığa yönelik olmadan, vücudun bir bütün olarak değerlendirilmesini öne almaktadır. Bu tür ilaçlar, bütün semptomları iyileştirmenin yanında, semptomların kaybolmasına değil de esas sebebin oluşmuna tesir etme yoluyla çözüm üretmektedirler (Özyurtlu ve Aslan, 2007). Enfeksiyon etkenleri bu çeşit ilaçlara direnç kazanmamaktadır ve fiyat olarak da biraz daha ucuzdurlar (Bellavite ve ark., 2006). Bu özelliklerle beraber dokularda daha rahat bir şekilde tolere edilebilir, nodül, lokal nekroz ve apse oluşturmazlar (Ünal, 2007).

Bugün Almanya’da profilaktik amaçla insan hekimliğinde kullanımı serbest 57000’ tür ilacın %27’sinin homeopatiklere ait olduğu ve veteriner hekimlikte kullanılan 100 kadar homeopatik veteriner ilacın bulunduğu ve bunlarında 150 farklı etken maddeden hazırlandığı bildirilmektedir. Ülkemizde de veteriner hekimlikte kullanım amacıyla ruhsat almış 7 homeopatik ürün (Theranechron D6, Tarantula-logoplex, Revet Rv4 Cardio, Revet Rv8 Ectoderm, Revet Rv10 Epispa, Revet Rv20 Nympho, Revet

Rv25 Traumato. Bu maddeler merhem, damla, granül, enjeksiyonluk çözelti şeklinde hazırlanır ve koyu renkli şişelerde saklanır (Ünal ve Üşümüő, 2013).

Veteriner Hekimliğinde homeopatik ilaçlarla birçok çalışmalar yapılmıştır. *Agnus castus* (ayıt, hayıt), *Apis mellifica* (bal arısı), *Belladonna* (güzellavrat otu), *Pulsatilla* (rüzgârgülü), *Sepia* (mürekkkepbalığı), *Caulophyllum* (aslan kulağı), *Bufo rana* (kuyruksuz kurbağa), *Urtica urens* (küçük ısırgan otu) ve *Thuja occidentalis* (mazı, hayat ağacı) ve benzeri bitki ve drogları homeopatide tedavi edici olarak kullanılmaktadır (Aslan ve ark., 2005). Bu homeopatik maddeler stimölasyon etkisi ile organizmanın iyileşim sürecinin başlatılmasını sağlamaktadır (Aslan ve ark., 2000).

Veteriner hekimliğinde homeopatik ilaçlar; alerjik olaylar, uterus, idrar yolu rahatsızlıkları ve kısırlık, meme hastalıkları, yavru zarlarının retensiyonu, kas-eklem inflamasyonları ve ağrıları, düz kas spazmları, sarılık, karaciğer yağlanması, ateş, kalp yetmezliği gibi birçok durumun tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılmaktadırlar (Hahneman, 1849; Ruddock, 2007). Karakafes otu kırık bulunan bölgede parçalarının kaynamasını hızlandırmakta ve bu ottan hazırlanan *symphytum* kırık tedavisinde iyi sonuçlar almaya yardımcı olduğu belirtilmiştir (Kaya, 2007). Aslan ve ark. (2000)'nın *pulsatilla miniplex*'in postpartum fertilité üzerine etkisi ineklerde araştırılmış ve *pulsatilla miniplex* ile doğum sonrası uterus regresyon sürecinde kısalma oluşturup ve fertilité oranını da arttırdığı sonucu kaydedilmiştir. Aslan ve ark. (2004)'nın ve Özyurtlu ve Alaçam (2005)'ın yalancı gebelik tedavisiyle ilgili yaptıkları çalışmada, homeopatik ilaçların herhangi bir yan tesir meydana getirmeden yalancı gebelikleri başarılı olarak tedavi etmişlerdir. Turunçgillere daldırılan kedilerin, doğru bir beslenmeyle pirelere karşı korunur hale geldikleri ve *Arsenicum album*, *lachesis*, *lyeopodium*, *ledum palustre* gibi ilaçların ve kükürtün alerjik reaksiyonlar ve pireye karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. On dört günde bir defa kükürtle ilaçlamanın başka tedavilere gerek olmadan infestasyonlara eğilim oranını azalttığı belirtilmiştir (Kaya, 2007). Sarısabır bitkisinin (*aloe vera*) meme içi kullanılması sonucunda mastitiste faydalı neticeler alındığı belirtilmiş ve bununla beraber memede ağrı, sertlik ve ödem durumlarında *Bryonia alba* ve *Phytolacca decondra* ekstrelerinin kullanılmasının etkin sonuçlar verdiği aktarılmıştır (Duval, 2021). İneklerde; *Pulsatilla miniplex* istatistiksel açıdan önemli olmasa da postpartum döneminde uterus involusyonunu hızlandırdığı

belirlenmiştir (Aslan ve ark., 2000). Pulsatilla 15C, Urtica urens 3C, Asa foetida D4, Salvia officinalis D2, Urtica urens D6 ve Thuja D30 ile köpeklerde yalancı gebelikler başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (Beceriklisoy ve ark., 2008; Özyurtlu ve Alaçam, 2005). Homeopatik Sepia 200c isimli remedi verilen süt ineklerinde doğum sürecinde görülen komplikasyonlarda plasebo uygulanmış olanlara göre bir düşüş meydana geldiği bildirilmiştir (Williamson ve ark., 1995). Bazı homeopatik ilaç kombinasyonları uygulandığında, bunların domuzlardaki meme ve uterus enfeksiyonlarını önlediği ve tedavi ettiği bildirilmiştir (Bor, 1987).

2.5.1. TCAE (*Tarantula cubensis* alkolik ekstraktı)

Zehir, enzim proteinleri, iyonlar, aminler, poliaminler ve çeşitli kimyasallar gibi çeşitli bileşiklerin karmaşık bir karışımıdır. Bu materyallerin çoğunun çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bileşikler, hücrelerin birkaç kritik fizyolojik işlevine müdahale ederek organ yaralanması, işlev bozukluğu veya nihayetinde ölüme neden olurlar. Farklı hücrelerdeki iyon kanallarını ve alıcıları hedef alan toksinler, örümcekler, deniz salyangozları, yılanlar, akrepler ve diğer bazı zehirli hayvanlardan izole edilmiştir. Bu toksinlerin bir kısmı ağrı yönetimi için başarıyla test edilmiştir, diğerleri klinik öncesi ve klinik deneylerde diyabet, kanser, multipl skleroz ve kardiyovasküler hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Peptitler, antimikrobiyal, antifungal, antiparazitik, antiaritmik, analjezik, sitolitik, hemolitik ve antitümör aktiviteleri daha önce tarif edilmiş geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahip örümcek zehirlerinin ana bileşimidir. Bu bileşikler hem omurgalılarda hem de omurgasızlarda çok çeşitli patolojik etkilere neden olabilir (Saez ve ark., 2010; King 2011).

Homeopatik ilaçların yapımında kullanılan Küba tarantulası olarak da bilinen *Tarantula cubensis*, Theraphosidae örümcek ailesine ait büyük bir arakniddir. Bu örümcek oldukça büyük yapıda, fareye benzeyen, tüylü tarantula ailesi olan Mygale'ye mensup olduğu ifade edilmektedir. Çeşitli kaynaklar bu örümceğin tarantula adı verilen örümcekler içerisinde farklı bir tür olan *Lycosa*'ya bağlı olduğunu dile getirmektedir (Richardson ve Boedler, 2002). *Tarantula cubensis*, kimyasal olarak geniş spektrumlu sindirim enzimlerinin bir karışımı olan zehiri kullanır. Bu zehrin memelilere

enjeksiyonu anjiyonörodem, şişme, iltihaplanma ve şiddetli alerjik reaksiyonlara ve hatta nekroz ve kalıcı doku ölümüne neden olabilir (Saez ve ark., 2010).



Şekil 2. *Tarantula cubensis*'in görüntüsü.

Yılan ve arı gibi zehirli hayvanlardan elde edilen zehirin hastalıkları tedavi etmek için kullanılması, binlerce yıl öncesine dayanan emsal bir homeopatik biyoterapi yöntemidir. Son yüzyılın ortalarında, birçok alternatif tıp araştırmacısı ve farmakolog, örümcek zehirinin güçlü bir homeopatik ilaç olarak önemini fark etti. Homeopatinin veteriner hekimlikte yan etkisi olmaksızın artan kullanımı, birçok veteriner hekimin bu tedaviyi hayvanlarda kendi kendini iyileştirme mekanizmalarının doğal bir uyarıcısı olarak uyguladığını göstermektedir (Deprem ve Yeşildere, 2017). Örümcek zehirinin farmakolojik ve terapötik potansiyele sahip zengin bir madde kaynağı olduğu da gösterilmiştir. Özellikle, *Tarantula cubensis* zehiri, hayvan yaraları ve tümörleri gibi çok çeşitli durumların tedavisinde yararlı homeopatik ilaç olarak karakterize edilmiştir. 4 ana özelliği TCEA'nın;

- I. Demarkasyon, hasarlanmış alanda bulunan her bir tür ölmüş olan ve canlı hücresel bileşenlerin birbirlerinden ayrışması, ölü ve yabancı, patolojik durumdaki dokuları vücuttan atılma işlemi,
- II. Rejenerasyon, sağaltımı gerekmekte olan bütün dokular ya da atılmış olan ölü dokularda hızlıca iyileştirme ve canlandırmanın olması,

- III. Rezorpsiyon, dokularda birikmiş olan ödem, apse ve şişliklerin, dokulardaki iyileşmenin hızlandırılması için elimine edilmesi,
- IV. VI. Antiflojistik, ciddi yangı oluşmasını engellemesiyle inflamasyonlu dokularda normalleşmeye katkıda bulunulması ve bu özelliğiyle inflamasyon oluşumunu ve bundan kaynaklı hastalık bulgularının ve şikayetlerinin engellenmesidir (Çaycı, 2006).

TCAE'nin etkinliği sulandırılma derecesiyle ifade edilmekte ve onluk sistemde sulandırmalar, 1:10 oranını ifade etmekte; 1 kısım ana maddeden alınıp, 9 kısım seyreltme sıvısına ilave edilerek D1 karışımı veya çözeltisi elde edilmektedir. D1'den 1 kısım alınıp, 9 kısım sulandırma sıvısıyla seyreltilirse D2 karışımı veya çözeltisi hazırlanır. D3 de aynı yöntemle hazırlanır ve böylece homeopatik remedilerin bu seyreltilmeler sonucunda; D1, D2, D3, olarak adlandırılan karışım veya çözeltiler hazırlanmış olur (Dündar ve Aslan, 1999; Hatipoğlu, 1996).



Şekil 3. Theranekron D6 enjeksiyonluk çözelti veteriner homeopatik ürün (Anonim, 2021d).

TCE uygulaması oksidatif stres, tam kan sayımı, rutin bakılan biyokimya parametreleri, sitokinler ve akut faz proteinlerinin üzerinde tesir ve değişiklik oluşturmadığı bildirilirken, miyokardiyal iskemi ve hipoksiye neden olabileceği ve bu yüzden EKG'de değişimler gözlemlenebileceği de vurgulanmıştır (Gönül ve ark., 2015; Çorum ve ark., 2016; Dik ve ark., 2014). Bunun yanında TCAE uygulamasından sonra hematokrit, hemoglobin, alyuvar sayısı, total protein, glikoz, kolesterol, kan üre

nitrojen, kreatinin, bilirubin, ALT ve ALP seviyelerinde yükselişe sebep olabileceği bildirilmektedir. Klinik kullanımlarda herhangi bir yan etkisi olmadığı aktarılmıştır (Sardari ve ark., 2014).

Theranechron®, veteriner tıbbında homeopatik tedavi olarak kullanılan *tarantula cubensis*'in ticari olarak temin edilebilen alkollü özüdür. Theranechron'un antiinflamatuvar, antitümör, antiflojistik, sınırlayıcı, nekrotizan etki ve yara iyileşmesi gibi birçok terapötik etkisi klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Theranechron'un klinik veterinerlikte pododermatit, kutanöz papillomatoz, endometrit ve ayak ve ağız lezyonlarının tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Köpek tümörlerinin büyümesini durdurmada, inflamasyonu ve tarsal bursit hacmini azaltmada ve ayrıca kutanöz yaralarda epitelizasyonu uyarmada etkilidir. *Tarantula cubensis* zehirinin enfeksiyonlardan kansere kadar çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için başarılı bir şekilde kullanıldığı söylene de önerilen yaklaşımları netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. TCAE'nin hastalıklı ve normal hücreleri birbirlerinden ayırması sebebiyle belli hastalıkların tedavisinde tercih edildiği ve çok süratli rejenerasyon özelliğinden ötürü bağışıklık sistemini harekete geçirdiği düşünülmektedir. (Dolapçioğlu ve ark., 2013). Çiftlik hayvanları üzerindeki bir çalışmada TCAE yaraların iyileşmesinde ve kapanmasında etkili olmuş ve iyileşme sürecini hızlandırdığı tespit edilmiştir (Sardari ve ark., 2007).

Koch ve Stein (1980), *Tarantula cubensis* zehirinin memeli tümörleri üzerindeki etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada; bir haftalık tedaviden sonra zehirlerin köpeklerde meme tümörünün boyutunu küçülttüğünü gösterdiler. Bu rapora dayanarak, Gültekin ve Vural (2007), *Tarantula cubensis* zehirinin köpek memeleri üzerindeki ameliyat öncesi ve sonrası etkilerini araştırdı. 10 kg vücut ağırlığı başına 3 mg'lık bir dozla bir hafta aralıklarla haftada üç kez enjeksiyondan sonra iyi huylu tümörlerde önemli bir gerileme buldular. Elde edilen verilerden, meme tümörlü köpeklere TCAE uygulamasının apoptosisi düzenleyerek tümör dokusunun büyümesini yavaşlatabileceği (Gultiken ve ark., 2015) ve deri kayıplı yarada reepitelizasyon, demarkasyon, antiflojistik ve rezorbsitif etkilerinden faydalanılabileceği ifade edilmiştir. *Tarantula cubensis* zehirinin etkili bir anti tümör homeopatik ilaç olarak kullanılabileceğini öne sürdüler (Gültiken ve Ark, 2015).

Ayrıca, tam kalınlıktaki kutanöz yaralarda inflamasyonu ve tarsal bursit hacmini azaltmış ve epitelizasyonu uyarmıştır (Sardari vd., 2007).

TCEA uygulamasının uterus involusyonu ve vaginal akıntılara etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, sığırlarda erken postpartum dönemde kullanılan TCAE'in, vaginal akıntı şiddetinde azaltma meydan getirdiği, uterus involusyon hızını artırdığı ve retensiyon sekundinarumu önleyebildiği ifade edilmiştir. *Tarantula cubensis* isimli örümcekten ekstre edilen TCAE uygulanmasıyla doğum sonrasında demarkasyon etki oluşturarak *retentio secundinarium* oluşması önlenmiş ve puerperal dönemin sorun oluşmadan geçirilmesi amacıyla uterusun iyileşmesinde rejenerasyon ve antifilojistik etkisinden hızlandırıcı olarak fayda sağlanmıştır (Kaçar ve Kaya, 2014).

Retensiyolu sığırlarda yapılan araştırmada kontrol grubuna penisilin + streptomisin, kalsiyum boroglukonat ve AD₃E, deneme grubuna ise kontrol grubuna uygulan tedaviye ek olarak TCAE uygulanması yapıldığında, deneme grubundaki hayvanlarda yavru zarlarının daha erken atıldığı ve retensiyon tedavisinde faydalı olabileceği belirtilmiştir (Hamali ve ark., 2015).

Mavi dil enfeksiyonlu sığırlara, deneme grubunda oksitetrasiklin ve fluniksin ile beraber TCAE uygulanması yapıldığında kontrol (oksitetrasiklin, fluniksin) grubuna göre ateşin daha erken normale döndüğünü ve reepitelizasyonun hızlandığı ifade edilmiştir (Albay ve ark., 2010).

Diğer çalışmalarda, klinik ve subklinik mastitis tedavisine alınan sütçü sığırlar 3 gruba ayrılmış; 1.gruba TCAE, 2.gruba meme içi antibiyotik ve 3. gruba meme içi antibiyotik + TCAE birlikte kullanılmış, en iyi tedavinin meme içi antibiyotik + TCAE grubunda gözlendiği ifade edilmiştir (Gürbulak ve ark., 2014).

Şaplı sığırlar 2 gruba ayrılarak kontrol grubuna klasik tedavi (fluniksin, oksitetrasiklin ve lezyonlara lokal uygulamalar) uygulanırken, deneme grubuna TCAE uygulaması yapılmıştır. Araştırmada TCAE uygulamasının hastalığın sistemik belirtilerinin önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir. TCAE vücut sıcaklığını ve solunum sayısının azalmasını sağlayıp, iştahı ve rumendeki hareketliliği artırabildiği ve

potansiyel olarak sığırlarda şap hastalığında tedavi amacıyla düşünülebileceği ifade edilmiştir (Lotfollahzadeh ve ark., 2012).

Şap hastalığı ile ilgili yapılan başka çalışmada doğal enfekte sığırlar 3 gruba ayrılarak birinci gruba klasik tedavi (Oksitetrasiklin, fluniksin, lezyonlara lokal uygulamalar), ikinci gruba tek başına TCAE ve üçüncü gruba ise klasik tedaviye ek olarak TCAE uygulandığında, ikinci ve üçüncü gruplarda daha hızlı iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir (Duz ve ark., 2012).

Meme başı papillomatosisli sığırlarda, TCAE uygulamasının levamizol uygulamasından daha etkili olduğu ifade edilirken (Paksoy ve ark., 2015), bir diğer araştırmada levamizol kadar etkili olmadığı belirtilmiştir (Cam ve ark., 2007).

Üst dudağında ülser ve dilinde erozyonlar bulunan bir kediye rutin tedavi protokolüne ilaveten TCAE kullanıldığı ve 14 gün tamamlandığında dildeki erozyonlu bölgenin tamamen iyileşip, dudaktaki ülserde de reepitelizasyon gözlemlendiği belirtilmiştir. (Yardımcı ve Yardımcı, 2008).

Pet kliniğine gelen 22 adet gingivitisli kedi 2 gruba ayrılarak birinci gruba koamoksilav ve ikinci gruba kotrimaksazol + TCAE kullanıldığında her iki grup arasında iyileşme düzeyinde herhangi bir fark olmadığı ifade edilmiştir (Taşkaya ve ark., 2013).

Tavşanlarda yapılan deneysel araştırmada süperficial digital fleksor tendon yırtıklarında TCAE uygulaması yapmanın ağrı, akut yangı belirtileri ve klinik semptomlarda iyileştirme meydana getirebileceği ortaya konmuştur (Oryan ve ark., 2012).

Meme tümörüne sahip bir tavşan, tedavisi için antibiyotik, antiinflamatuvar ve TCAE uygulandığında tedavide başarılı sonuç alındığı ve nüks gözlemlenmediği belirtilmiştir (Küçükaslan ve ark., 2013).

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometritis tedavisinde medroprogesteron asetat, leuprolid asetat ile TCAE'in etkinlikleri incelendiğinde,

TCAE uygulanan grupta nükslerin olmadığı ifade edilmiştir (Dolapcioglu ve ark., 2013).

Ratlarda laparotomi sonrasında TCAE uygulamasının yara iyileşmesi hızlandırabileceği rapor edilmiştir (Adib-Hashemi ve ark., 2015).

Ratlarda aflatoksin ile karaciğer hasarı oluşturulan çalışmada, TCAE ile ratların antioksidan savunma sistemleri aktive edilerek aflatoksinin etkilerinin azaltılabileceği ve karaciğer dokusunda hasarın giderilebildiği ispatlanmıştır (Karabacak ve ark., 2015).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı ile Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Laboratuvar Programı araştırma laboratuvarunda aşağıda belirtilen bulunan araç ve gereçleri kullanılmıştır.

- UV spektrofotometre (PG Instrument Photographic T80+, UK),
- Soğutmalı santrifüj (Nüve NF 800R, Ankara, Türkiye),
- Etüv (P Selecta, Barcelona, İspanya),
- Su banyosu (Elektromag M2535, İstanbul, Türkiye),
- Homojenizatör (Isolab, Almanya),
- Dijital pH metre (Hanna Instruments. HI 83141, İtalya),
- Dijital hassas terazi (KERN, Almanya),
- Buzdolabı (Bosch, Almanya),
- Distile su cihazı (Şimşek Labortechnik SS-200, Türkiye)
- Derin dondurucu (Uğur, Türkiye)
- Isıtıcı manyetik karıştırıcı (IKA RH Basic 2 ve Nüve MK 418)
- Vorteks (Nüve NM 110 ve IKA MS3 Basic)
- Görüntüleme sistemli araştırma mikroskobu (Nikon 80i-DS-Rİ2)
- Doku Takip Cihazı, vakumlu (Leica)
- Mikrotom (Leica RM 2135)
- Doku bloklama ünitesi, parafin dispenser sıcak plate
- Cam mikroküvet
- Cam makroküvet

3.1.1. Sarf malzemeleri

Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri; farklı boyutlarda deney tüpleri, balon joje ve beher glas (Isolab), eppendorf tüpleri (0,5-1,5 ve 2 ml'lik, Roth), Otomatik pipetler (Hamilton), otomatik pipet uçları (sarı 5-200 µl, mavi 200-1000 µl ve 1-5 ml'lik

uçlar), süzgeç kâğıdı (Watman No: 42), cerrahi makas, pens, doku tutucular, cerrahi eldiven (Beybi), doku takip kaseti, süzgeç kâğıdı ve sıçan besleme sondası ile çeşitli laboratuvar gereçleridir.

3.1.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Tablo 1. Deney hayvanları çalışmasında kullanılan kimyasallar.

Kimyasal adı	Marka-Kod
İndometazin	(Endol® kapsül 25 mg) Deva İlaç
Lansoprazol	(Lansor® kapsül 30 mg) Sanovel
Therane kron	(Therane kron® D6 çözelti) Richter Pharma
Ketamin	(Alfamine® %10 çözelti) Ege-Vet
Ksilazin	(Alfazyne®, %2 çözelti) Ege-Vet

Tablo 2. Sıçan mide dokusunun oksidan ve antioksidan parametrelerinin analizinde kullanılan kimyasallar.

Kimyasal adı	Analiz	Marka
Ksantin oksidaz	SOD	Sigma
Ksantin	SOD	Sigma
Nitroblue tetrazolium	SOD	Sigma
Sodyum karbonat	SOD	Sigma
Amonyum sülfat	SOD	Merck
Bakır(II) klorür	SOD	Sigma
Sodyum klorür	GSH	Sigma
Disodyum EDTA	GSH, GSH-Px	Carlo Erba
DTNP	GSH	Sigma
Glasiyel metafosforik asit	GSH, DNA Fragmentasyon	Roth
Disodyum fosfat	GSH	Carlo Erba
Redükte glutatyon	GSH-Px	Carlo Erba
NADPH	GSH-Px	İsolab
Sodyum azid	GSH-Px	Serva
Thiokloroasetik asit	MDA	Carlo Erba
1.1.3.3.-Tetramethoxy Propane	MDA	Aldrich
Triton X-100	DNA Fragmentasyon	Sigma-Aldrich
Tris-HCL	DNA Fragmentasyon	Carlo Erba
Glasiyel asetik Asit	DNA Fragmentasyo	İsolab
Perklorik asit	DNA Fragmentasyon	Carlo Erba
Difenilamin	DNA Fragmentasyon	Sigma-Aldrich
Asetaldehid	DNA Fragmentasyon	Acros Organics
Hidrojen peroksit	DNA Fragmentasyon, CAT, GPX	İsolab
Sodyum asetat	Mukus Seviyesi	Sigma-Aldrich
Alcian blue	Mukus Seviyesi	İsolab
Dietil eter	Mukus Seviyesi	İsolab
Sükroz	Mukus Seviyesi	Carlo Erba

SOD: Süperoksit dismutaz, GSH: Glutatyon, GPx: Glutatyon peroksidaz, MDA: Malondialdehid, CAT: Katalaz.

Tablo 3. Patolojik çalışmalarda kullanılan kimyasallar.

Kimyasal adı	Analiz	Marka-Kod
Formaldehyde solution min. 37%	Histopatolojik	Merck 1.04002.
Etanol	Histopatolojik	Merck 1.00986
Ksilen	Histopatolojik	Merck 1.08297
Paraffin 56-58 °C,	Histopatolojik	Merck 1.07337
Eosin aqueous	Histopatolojik	Bio-Optica 05-10002
Hematoxylin Mayer's	Histopatolojik	Bio-Optica 05-06002
Entellan	Histopatolojik	Merck 1.07961

3.1.3. Deney hayvanı materyali

Bu Van Yüzüncü Yıl Üniveritesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yetiştirilen 5 aylık 180-230 gr ağırlığında, 28 adet Wistar albino türü erkek sıçan kullanıldı. Çalışma, Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından 02.05.2019 tarihli, 2019/04 sayılı yazı ile izni ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2019-8534 nolu proje ile desteklenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce 2 hafta sıçanların ortama adaptasyonu sağlandı. Sıçanlar 12 saat ışık 12 saat karanlıkta kalacak şekilde kafeslerde, 22-25 °C oda sıcaklığında tutuldu. Deneye başlamadan önce hayvanların ağırlıkları ölçülerek, rastgele grup dağılımları, ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde 7 eşit gruba ayrıldı. Tüm gruplar deneye başlamadan önce 24 saat aç bırakıldı. Ancak, su ulaşımına sınırlama getirilmedi. Deney hayvanlarının bakımına ilişkin yürürlükteki uygulamalara özen gösterildi.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Deney prosedürü aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirilmiştir.

Ratlar her grupta 7 adet olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır ve altlık malzemeleri alınarak bir gün boyunca aç bırakılmıştır. Bu gruplar;

1. Kontrol grubu: İndometazinin ülser yapıcı etkisini ve enzim aktivitesindeki değişiklikleri sağlıklı dokularla mukayese edebilmek için deney hayvanlarına sadece oral yolla serum fizyolojik (1 ml/gün) verildi.

2. İndometazin grubu: Ülser gelişimini kontrol etmek amacıyla sadece indometazinin verildiği bu gruba 25 mg/kg dozda indometazin (Kapui ve ark., 1993; Borra ve ark., 2011; Minaiyan ve ark., 2018) gavaj yoluyla uygulandı.
3. İndometazin + Lansoprazol grubu: Bu gruba gavaj yoluyla 30 mg/kg dozda Lansoprazol (Bardhan ve ark., 1994; Ohashi ve ark., 1995; Périco ve ark., 2018) ve 25 mg/kg dozda indometazin verildi.
4. İndomazin + TCAE grubu: TCAE nin antiülseratif etkilerini incelemek üzere 200 µl/kg canlı ağırlık/gün TCAE (subkutan yolla) ile 25 mg/kg dozda indometazin (gavaj yoluyla) uygulandı.

Tablo 4. Deney grupları ve uygulanan ilaçlar.

Grup Adı	Uygulanan İlaç
Grup 1	Kontrol (n:7)
Grup 2	25 mg/kg İndometazin (n:7)
Grup 3	30 mg/kg Lansoprazol + 25mg/kg indometazin (n:7)
Grup 4	200 µl/kg TCAE + 25mg/kg indometazin (n:7)

3.2.2. Gastrik ülser oluşturulması ve mide örneklerinin alınması

İndometazin ile uyarılan gastrik hasarlı doku üzerine TCAE'nin etkilerini araştırmak üzere yapılan bu çalışma, Guidobono ve ark. (1997) yöntemi temel alınarak gerçekleştirilmiştir. Negatif kontrol grubu hariç diğer tüm deneysel gruplar ilaç uygulamasından 24 saat önce aç bırakıldı. Yukarıda belirtilen tüm maddeler belirtilen doz ve miktarlarda oral olarak verildikten 5 dakika sonra kontrol grubu hariç tüm sıçanlara aynı şekilde oral yolla tek doz indometazin (25 mg/kg dozda) verildi. Hayvan deneyleri uygulamasından önce tüm deney gruplarındaki sıçanlara ilaç uygulamasından 6 saat sonra 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin uygulanarak intrakardiyak yolla kalpten kan alınıp ötenazileri gerçekleştirileştirildi. Daha sonra mideleri alındı. Ancak mideler alınmadan önce kardial ve pilor bölümlerinden klemp ile tutturuldu. Mide içerisine 2 ml serum fizyolojik enjekte edilde. Mide içeriğindeki sıvı pH ölçümü için klempler alınarak deney tüpüne döküldü. Mide kurvatürden ikiye ayrıldı ve mevcut ülserlerin alanları milimetrik kâğıt kullanılarak bir büyüteç yardımıyla ölçüldü. Sonra

mide 4 eşit parçaya ayrıldı ve bir parçası patolojik inceleme için doku takip kasetlerine alınarak %10'luk formaldehit içerisinde konuldu.

3.2.3. pH ölçümü

Deney tüplerine dökülen 2 ml'lik sıvıda pH metre kullanılarak pH ölçümü yapıldı ve midedeki asidite oranı belirlendi (Işık, 2016).

3.2.4. Mide dokusu oksidan ve antioksidan parametre analizi

a) Dokuların homojenizasyonu

Ötenazi işleminden sonra 0,5 g doku örneği tartılarak %10'luk 150 mM fosfat tamponla (pH 7.4) yıkandı. Kurutma işleminin ardından doku örneği yine fosfat tamponla (%10) homojenizatörde 2000 devirde ve 1 dk süreyle homojenize edildi. Homojenatlar +4 °C'de 12000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar analiz edilinceye kadar -80 °C'de bekletildi. Mide dokusu homojenatlarından elde edilen bu süpernatantlarda MDA ve GSH miktarı, CAT, SOD, GSH-Px enzim aktiviteleri ile DNA fragmentasyonu uygun metotlar kullanılmak suretiyle tespit edildi. Tüm ölçümler oda sıcaklığında, üç veya dört paralel tekrerrör olarak gerçekleştirildi.

b) Malondialdehit (MDA) analizi

MDA ölçümünde Dubovskiy ve ark. (2008) tarafından bildirilen yöntem kullanılmıştır.

Metodun prensibi: MDA, LPO'nun sekonder bir ürünü olup, lipitlere ait peroksidasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. Malondialdehid 90 °C sıcaklıkta tiobarbitürük asit ile pembe renkli bir kompleks oluşturur ve oluşan bu bileşik 532–535 nm'de maksimum absorbans verir. Standart olarak 1.1.3.3. Tetraetoksipropan kullanılır.

Kullanılan reaktifler ve deneyin yapılışı:

1. Triklorasetik asit (TCAA) (%20): 200 g triklor asetik asit (TCAA) distile suda çözülürülerek hacmi 1 litreye tamamlandı.
2. Tiyobarbitürik asit (TBA) (%0.08): 2 g tiyobarbitürik asit distile suda çözülerek hacmi 250 ml'ye tamamlandı ve +4 °C'de saklandı.

Tablo 5. MDA tayini ölçüm prosedürü (Dubovskiy ve ark., 2008).

	Kör	Numune
Örnek (ml)	-----	200 µl
%20 lik TCAA çözeltisi	125 µl	125 µl
	15000 g de 10 dakika santrifüj edilir.	
	Karıştırılır ve oda 300 µl s 300 µl süpernattan alınır.	
%0.08 lik TBA çözeltisi	200 µl	200 µl
	100 °C de 60 dakika inkübe edilir, inkübasyondan sonra 532 nm de absorbands okunur	

MDA-TBA kompleksinin 532 nm'deki molar ekstinksiyon katsayısı nmol/mL cinsinden MDA konsantrasyonu hesaplandı.

Hesaplama:

$$\text{MDA (nmol/ml)} = \text{Abs} \times 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

c) Nitrik oksit (NO) seviyesinin belirlenmesi

NO seviyesinin belirlenmesinde ölçümünde Altıntaş (2006) ile Cortas ve Wakid (1990) tarafından bildirilen yöntem kullanılmıştır.

Metodun prensibi: NO çok kısa ömürlü bir radikaldır ve hızla NO_2^- ile NO_3^- 'e okside olmaktadır. Bu deneyde, ortamda bulunan NO_3^- 'ün NO_2^- 'ye indirgenmesinden sonra NO ölçümü gerçekleştirildi. Günümüzde, örneklerdeki nitrit ve nitrat miktarları iki aşamalı bir yöntem ile ölçülmektedir. Öncelikle nitrat enzimatik dönüşüm veya metalik kadmiyum ile nitrite indirgenir. Griess reaksiyonu nitritin asidik ortamda primer bir aromatik amin ile (sülfanilamit) diazotizasyonu ve N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit (NED) ile mor renkli bir azo ürünü oluşturması esasına dayanmaktadır.

Griess reaksiyonu, nitrit iyonlarına duyarlı olduğundan, ortamdaki nitratın nitrite indirgenmesi *in vivo* olarak oluşan NO'nun ölçümüne olanak tanımaktadır.

Kullanılan reaktifler ve deneyin yapılışı:

1. Çinko sülfat (7H₂O), 75 mM
2. Sodyum hidroksit, 55 mM
3. Glisin – NaOH tamponu; pH:9,7
4. Sülfanilamit, 5 gr
5. N-(1-naftil) etilendiamin (NED), 50 mg
6. Bakır (II) Sülfat (.5H₂O), 5 mM
7. Stok sodyum nitrit standardı, 1mM
8. Sodyum tetraborat (.10H₂O), 10 mM
9. Sülfürik asit, 0,1 M
10. Kadmiyum granülleri
11. Hidroklorik asit, 3 M

Deneyin yapılışı: Mide dokuları 1 mM fosfat tamponu (pH:7.4) içerisinde homojenize edildi. 12000 g'de 4 °C'de 15 dk santrifüj edilerek süpernatant ölçüm için kullanıldı. Örneklerin deproteinizasyonu: 125 µL örnek 500 µL çinko sülfat ve 625 µL sodyum hidroksit ile muamele edildi. Daha sonra bu karışım 3500 g'de 5 dakika santrifüj edilerek proteinlerin çökmesi sağlandı. Santrifüj işleminden sonra üste kalan süpernatant kısımdan 250 µL alınarak üzerine 250 µL glisin – NaOH tamponu ilave edildi. Daha sonra tüm tüplere yaklaşık ağırlığı 0.75 gr olan kadmiyum granüllerinden atılarak oda ısısında 90 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon işleminden sonra numune tüplerinden 500 µL alınarak 250 µL NED ve 250 µL sülfanilamit ilave edildi. Absorbanslar 545 nm'de okundu.

Sonucun hesaplanması:

Standartın konsantrasyonundan yararlanılarak ve dilüsyon faktörü de göz önüne alınarak NO değerleri doku örneği için $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak hesaplandı.

d) İndirgenmiş glutatyon (GSH) analizi

GSH ölçümünde Beutlar ve ark. (1963) tarafından tanımlanan yöntem kullanılmıştır.

Metodun Prensibi: GSH başlıca memeli karaciğer dokusunda görülen ve tam bir protein yapısında olmayan γ -L-glutamil-L-sistein-glisin den oluşan bir tripeptittir. GSH seviyesi, 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (Ellmann's solüsyonu) ile sülfhidril gruplarının sarı renk oluşturması ve bu rengin 412 nm'de ölçülmesi esasına dayanır. GSH seviyesi $\mu\text{mol}/\text{g}$ protein olarak verilir.

Kullanılan reaktifler: Presipitasyon (çöktürücü) çözeltisi: 1.67 g metafosforik asit, 0.2 g EDTA Na_2 , 30 g NaCl tartıldı ve distile suda çözülerek karıştırıldı. Son hacim distile su ile 100 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti +4°C' de üç hafta dayanabilir.

Na₂HPO₄ çözeltisi (0.3 M): 4.2588 g Na₂HPO₄ tartıldı. Az miktarda distile su ile beherde çözüldü ve balon jojede hacmi 100 mL'ye tamamlandı. +4°C' de saklandığında kristalleşme olursa ısıtılarak eritebilir ve küflenmediği sürece kullanılabilir.

DTNB çözeltisi (Ellman's ayırıcı): 40 mg DTNB (5-5'ditiobis-(2-nitrobenzoik asit), %1'lik sodyum sitrat ile 100 mL' ye tamamlandı.

Sodyum sitrat çözeltisi (%1): 1 g sitrik asidin sodyum tuzu tartıldı. Az miktarda distile suda çözülerek balon jojede hacmi 100 mL'ye tamamlandı. Bu çözelti belirtme reaktifi hazırlanırken kullanıldı.

Deneyin yapılışı: 0.2 ml mide dokusu homojenizatu üzerine 2 ml distile su ile karıştırıldı. Ardından 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve oluşan süpernatant ayrıldı. Deneye aşağıdaki tabloda belirtilen şekilde işlemlere devam edildi.

Tablo 6. GSH analiz tablosu.

	Numune	Standart	Kör
I. Aşama	0,2 ml doku homojenat 2 ml dH ₂ O 3 ml presipitasyon çözüldü	0,2 ml standart 2 ml dH ₂ O 3 ml presipitasyon çözüldü	2 ml dH ₂ O 3 ml presipitasyon çözüldü
	Tüpler vortekslendi, 5 dakika bekletildi ve süzüldü		
II. Aşama	2 ml süzüntü 8 ml fosfat tampon	2 ml süzüntü 8 ml fosfat tampon	2 ml süzüntü 8 ml fosfat tampon
	412 nm’de ilk okuma yapılır		
III. aşama	1 ml DTNB	1 ml DTNB	1 ml DTNB
	Tüpler vortekslendi, 4 dakika bekletildi ve 412 nm’de absorbans değerleri okundu. Sonuçlar mg/g doku olarak hesaplandı.		

Her bir örneğin DTNB eklendikten sonra elde edilen absorbans değerlerinden ilk okunan absorbans değeri çıkarılarak elde edilen optik dansite farkı 1627 μ mol’lük redükte glutatyon standardının optik dansite farkı ile karşılaştırılarak dedükte glutatyon konsantrasyonları μ mol/L olarak hesaplandı. Kör olarak 200 μ l distile su alınarak aynı işlemler sırasıyla yapıldı. Standart olarak ise, GSH (40 mg /100mL distile su) çözeltisi taze olarak hazırlandı. Bu çözeltiden 200 μ l alındı ve yukarıdaki işlemler aynı sıraya göre yapıldı. Mide dokusunda glutatyon miktarı grafik ve formül yardımı ile hesaplandı.

$$\text{Doku glutatyon miktarı (nmol GSH / mg protein)} = \frac{\text{NAbs}}{\text{StAbs}} \times A \times \frac{2.5}{307.3} \times 106 / P$$

A = % mg standart konsantrasyonu

P = % mg doku protein miktarı

307.3= Glutatyonun molekül ağırlığı

NAbs = Numune absorbansı

StAbs = Standart absorbansı

e) Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin tayini

SOD aktivitesinin belirlenmesinde Sun ve ark. (1988) tarafından geliştirilen yöntem kullanılmıştır.

Metodun prensibi: Yöntem reaksiyon ortamında enzimatik bir reaksiyonla üretilen süperoksit radikallerinin, ortamda bulunan nitroblue tetrazolium'u (NBT) indirgemesinin örnekteki SOD tarafından engellenmesi esasına dayanır. Yöntemde süperoksit radikali üretimi ksantin-ksantin oksidaz enzimatik reaksiyonu ile sağlanır. Bu şekilde oluşturulan süperoksit radikalleri NBT ile reaksiyona girerek maksimum absorbansını 560 nm de veren bir formazon oluşturur. Ortama ilave edilen enzimin üretilen radikalleri dismutasyona uğratması sonucunda NBT redüksiyon reaksiyonu yavaşlar ve sonuçta spektrofotometrede okunan absorbans değeri düşer. Dolayısıyla formazon oluşumunun inhibisyonun tayiniyle SOD miktarı indirekt olarak saptanır.

Kullanılan reaktifler ve deneyin yapılışı: Ksantin çözeltisi (0,3 mM): 9.13 mg ksantin (Sigma; X7375) önce birkaç damla 1N NaOH ile çözüldü daha sonra hacim bidistile saf su ile 200 ml ye tamamlandı.

EDTA (0.6 mM): 22.3 mg EDTA (C₁₀H₁₄N₂O₈Na₂₂H₂O) (Sigma: E-1644) toplam hacim 100 ml olacak şekilde bidistile saf suda çözüldü.

NBT (150 µg/l): 12.3 mg NBT (Sigma; N6876) toplam hacim 100 ml olacak şekilde bidistile saf suda çözüldü.

Na₂CO₃ (400 mM): 4.24 g Na₂CO₃ toplam hacim 100 ml olacak şekilde bidistile saf suda çözüldü.

BSA (1 g/l): 25 mg BSA toplam hacim 25 ml olacak şekilde bidistile saf suda çözüldü. Reaktif çözeltisi (20 testlik): 20 ml ksantin çözeltisi, 10 ml EDTA çözeltisi, 10 ml NBT çözeltisi, 6 ml Na₂CO₃ çözeltisi ve 3 ml BSA çözeltisi alındı ve karıştırıldı.

Ksantin oksidaz [(EC:1.17.3.2) (Sigma; X1875) (167 U/l)] enziminden 48 µl alındı, 3 ml 2M buz soğukluğunda (NH₄)₂SO₄ de çözüldü.

2M (NH₄)₂SO₄: 2.643 g (NH₄)₂SO₄ toplam hacim 10 ml olacak şekilde bidistile saf su içerisinde çözüldü.

CuCl₂.2H₂O (0.8 mM): 13,6 mg CuCl₂.2H₂O toplam hacim 100 ml olacak şekilde bidistile saf suda çözüldü.

Tablo 7. SOD aktivitesi ölçüm prosedürü (Sun ve ark., 1988).

	Kör	Numune
Reaktif (ml)	1.425	1.425
Örnek (ml)	-----	0.05
Ksantin oksidaz (ml)	0.025	0.025
	Karıştırılır ve oda sıcaklığında 20 dk bekletilir.	
CuCl ₂ (ml)	0.05	0.05
Örnek (ml)	0.05	-----

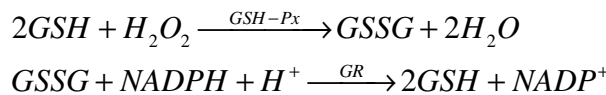
SOD aktivitesinin tayini için her bir örnek için iki tüp alındı. Birinci tüp kör için ikinci tüp ise örnek için kullanıldı. Kör tüpüne 1.425 ml reaktif karışımı konuldu üzerine 0.025 ml ksantin oksidaz çözeltisi ilave edildi, karıştırılarak 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi, süre sonunda 0.05 ml bakır klorür eklenerek reaksiyon durduruldu. Son olarak proteinden kaynaklanan absorbansın sonuçları etkilememesi için 0.05 ml örnek eklendi ve spektrofotometrede, 560 nm de saf suya karşı okuma yapıldı. Örnek tüpüne yine 1.425 ml reaktif karışımı üzerine 0.05 ml örnek ve 0.025 ml ksantin oksidaz ilave edildi ve 20 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 0.05 ml bakır klorür ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve 560 nm de absorbansları okundu. Hesaplama:

$$\text{İnhibisyon}(\%) = \frac{\text{Körün absorbansı} - \text{Testin absorbansı}}{\text{Körün absorbansı}} \times 100$$

f) GSH-Px'in aktivite tayini

Testin özgünlüğü, tekrarlanılabilirliği ve referans metot olması sebebiyle Lawrence ve Burk'un (1976) geliştirdiği metot kullanıldı.

Metodun prensibi: Peroksidaz kullanılarak glutasyon (GSH), redükte form olan GSSG'ye dönüştürülür. Reaksiyonun geriye çevrilmesi glutasyon redüktaz (GR) enzimi tarafından katalizlenen NADPH+H⁺ kullanan bir reaksiyonla gerçekleştirilir. Bu reaksiyonda GSH miktarı sabit kalır.



Kullanılan reaktifler ve deneyin yapılışı:

1. Na- Fosfat- Buffer (pH = 7.0 100 mmol/l): 9 g Na₂HPO₄ ve 7 g Na₂H₂PO₄ 500 ml tridistile suda eritildi ve 500 ml hacime tamamlandı. pH 7.0'a ayarlandı, +4 °C'de saklandı.
2. Redükte Glutathion (20 mmol/l): 30.7 mg redükte glutathion 5 ml tridistile suda eritildi. 1 normal NaOH ile pH'sı 6.0'a ayarlandı. Testten önce taze olarak hazırlandı.
3. EDTA (10 mmol/l): 372 mg EDTA 100 ml tridistile suda eritildi ve +4 °C'de saklandı.
4. Na- Azid (NaN₃) (20 mmol/l): 130 mg Na- Azid 100 ml suda eritildi ve +4 °C' de saklandı.
5. Glutathion redüktaz (10 U/ml): 150 µl enzim üzerine 8.85 ml tridistile su eklenerek çalışmadan önce taze olarak hazırlandı.
6. NADPH+H⁺ (3 mmol/l): 13.5 mg NADPH+H⁺ 5 ml fosfat buffer içerisinde eritildi. Çalışmadan önce taze olarak hazırlandı (Tablo 8).

Tablo 8. Glutathion peroksidaz tayini için çalışma şeması.

Kullanılan Maddeler	Kör	Numune
Fosfat buffer	1 ml	1 ml
EDTA	0.1 ml	0.1 ml
NaN ₃	0.1 ml	0.1 ml
NADPH+H ⁺	0.1 ml	0.1 ml
Redükte glutathion	0.1 ml	0.1 ml
Glutathion redüktaz	0.2 ml	0.2 ml
Numune	0.05 ml	0.05 ml
İki – Üç dakika 37°C'de sıcak su banyosunda inkübasyon		
t- BOOH	0.2 ml	0.2 ml

Her bir test için eppendorf spektrofotometrede 366 nm optik filtre kullanıldı ve cihazın sıfır ayarları yapıldıktan sonra kör okumaları ve numune okumaları yapıldı. Spektroya bağlı kaydediciden 1 dakikada meydana gelen absorbans düşmesi hesaplandı. Absorbansta meydana gelen düşmeye bağlı olarak formülden enzim miktarı tayin edildi.

g) Katalaz enzim tayini

Katalaz aktivitesi Bergmeyer (1974) tarafından tanımlanan metodun Lartillot ve ark., (1988) tarafından geliştirilen metoda göre ölçülmüştür.

Metodun prensibi: H₂O₂'nin 240 nm dalga boyundaki absorbansının enzim ile etkileşiminden sonra zamana bağlı azalması dikkate alınarak enzim aktivitesi belirlenir.

Kullanılan reaktifler ve deneyin yapılışı: 50 mmol / L fosfat tamponu pH= 6,8 içinde 10 mmol / L hidrojen peroksit olacak şekilde substrat çözeltisi hazırlanmıştır. 20 mL test edilecek enzim içeren çözelti (tam kanın 1/2000 tampon ile seyreltilmesiyle hazırlanmıştır) üzerine 2,5 mL substrat çözeltisi eklenmiş ve 37 °C de 2 dk bekletilmiş ve reaksiyonu durdurmak için ortama 0,5 mL 1N hidroklorik asit ilave edilmiştir. 240 nm'de absorbans ölçülmüştür. (Ar) Kör olarak 2,5 mL tampon (pH'sı 6,8 olan 50 mmol / L fosfat tamponu) ve 0,5 mL 1 N hidroklorik asit kullanılmıştır. Sıfır zamanda reaksiyon karışımının absorbansı (As) 2,5 mL substrat ve 0,5 mL 1 N hidroklorik asit karışımıyla ölçülmüştür. Proteinin neden olacağı absorbans (At) için, 20 mL test edilecek çözelti, 2,5 mL tampon ve 0,5 mL 1 N hidroklorik asit karışımının absorbansı ölçülmüştür.

Hesaplama;

Enzimatik aktiviteden kaynaklı absorbans (A) değişimi;

$$A = (As + At) - Ar,$$

enzimatik aktivitenin hesaplanması formülü;

$$\text{Katalaz aktivitesi (U/ml)} = A \cdot V_t / \epsilon \cdot t \cdot V_0$$

(V_t: toplam reaksiyon hacmi; V₀: örnek hacmi (ml); ε: H₂O₂'nin molarekstinksiyon katsayısı (0.0396 cm²/μmol); t: reaksiyon zamanı (dakika)).

h) Mide dokusunda DNA fragmentasyon seviyesinin belirlenmesi

DNA fragmentasyonu ölçümünde spektrofotometrik bir ölçüm metoduna dayanan difenilamin reaksiyonu kullanılmıştır (Entok et al., 2014), (Su et al., 2003).

Metodun prensibi: Temel olarak DNA'nın hidrolizi esasına dayanmaktadır. Açığa çıkan 2- deoksiriboz'lar dehidrasyon ile aldehite dönüştüğünde ortama eklenen difenilamin ile mavi renkli bileşikler oluşur. DNA konsantrasyonu arttıkça mavi renk koyulaşır.

Örnek hazırlanması:

a. Doku homojenatının hazırlanması:

- Dokular -80 °C'de saklandığı dondurucudan çıkarıldı ve her biri 0,1 gr olarak tartıldı.
- Üzerlerine 0,9 ml Lizis buffer (5mM.Tris-HCl, 20 Mm edta, %0,5 Triton X-100, pH:8) eklenerek homojenize edildi.
- Homojenat + 4 °C'de 20000 xg'de 30 dk santrifüj edildi.
- Fragmente DNA içeren kısım olan süpernatant dikkatlice alındı ve başka bir tüpe aktarıldı. Pellet ise intakt DNA içeren kısımdır.
- Süpernatantın ve pelletin DNA içerikleri difenilamin reaksiyonu kullanılarak ölçüldü.

b. Çözeltiler:

- 0,5 N perklorik asit: 8,6 ml perklorik asit alındı ve distile su ile 200 ml'ye tamamlandı.
- Solüsyon A: 1,5 gr difenilamin, 100 ml glasiyel asetik asitte çözüldü ve üzerine 1,5 ml sülfürik asit eklendi. Bu solüsyon karanlıkta saklandı.
- Solüsyon B: 50 ml deiyonize su ile 1 ml asetaldehit karıştırılarak hazırlandı ve taze olarak kullanıldı.

c. Spektrofotometrik ölçüm:

1. Süpernatantların DNA içeriğinin ölçümü:

- Numaralandırılan örnek tüplerine 639 µl süpernatant alındı.
- Üzerlerine 28.6 µl konsantre perklorik asit eklendi.
- Kör olarak 0,5 N perklorik asit kullanıldı.
- Kör ve örnek tüpleri 90 °C’de 15 dk inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrası 1500 rpm’de 10 dk santrifüj edildi.
- Süpernatanttan 0,25 ml alındı, 0,75 ml solüsyon A ve 1,25 µl solüsyon B eklendi.
- Oda ısısında 18 saat inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrası örneklerin absorbansları 600 nm’de köre karşı okundu.

2. Pelletlerin DNA içeriğinin ölçümü:

- Numaralandırılan pelletlerin üzerine 2 ml 0,5 N perklorik asit eklendi.
- Kör olarak 0,5 N perklorik asit kullanıldı.
- Kör ve pellet tüpleri 90 °C’de 15 dk inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrası 1500 rpm’de 10 dk santrifüj edildi.
- Süpernatanttan 0,25 ml alındı, 0,75 ml solüsyon A ve 1,25 µl solüsyon B eklendi.
- Oda ısısında 18 saat inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyon sonrası örneklerin absorbansları 600 nm’de köre karşı okundu.

d. Sonucun hesaplanması:

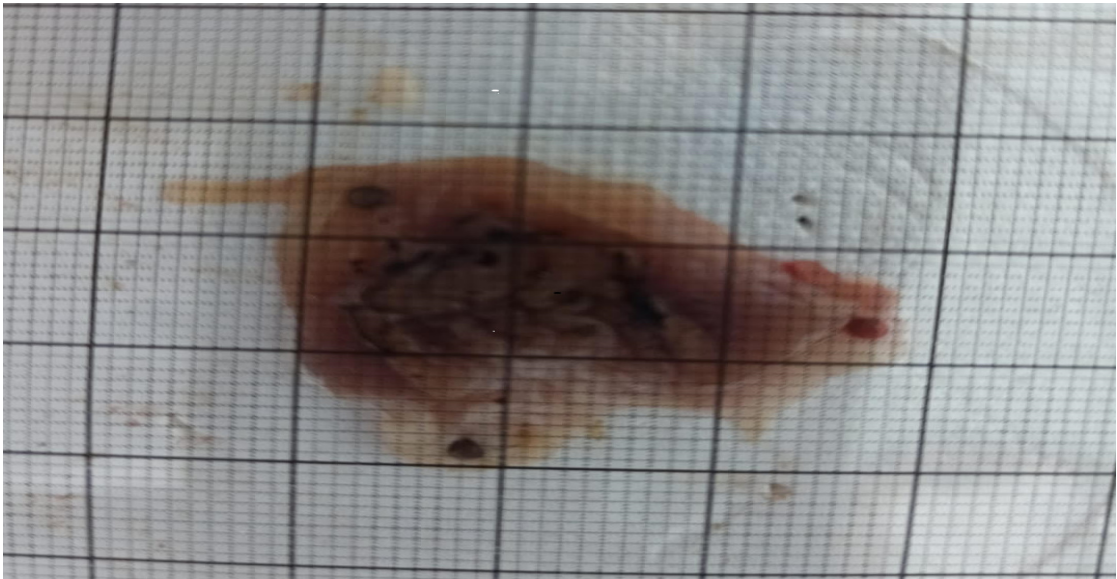
Örneklerin absorbensları 600 nm’de spektrofotometrik olarak ölçüldükten sonra DNA fragmentasyon sonuçları % olarak aşağıdaki formülle hesaplandı:

$$\text{DNA fragmentasyonu (\%)} = (\text{Süpernatant asorbansı} / \text{Süpernatant asorbansı} + \text{Pellet absorbensı}) \times 100$$

i) Dokulara ait makroskobik değerlendirme

Mide dokusu, meydana gelen hemorajik alanlar (siyah renkli kanama alanları) ve erozyonun derecesine göre değerlendirildi. Bilindiği gibi sıçan midesi muskuler alan ve glandüler alan olmak üzere iki farklı anatomik alandan oluşmaktadır. Hemorajik alanlar glandüler kısımda yer almaktadır. Glandüler mukoza üzerindeki hemorajik alanların tüm mide yüzeyine göre kapladığı oran hesaplandı (Nguelefack ve ark, 2008). Milimetrik kağıt kullanılarak uygulanan bu yöntemle her bir örneğin ülser alanları (siyah alanlar) tek tek ölçülmüştür (Nguelefack ve ark, 2005; Guha ve ark, 2010). Her bir sıçana ait ülser alanı (mm²) belirlendi ve anti-ülseratif etki (%) aşağıda yer alan formüle göre hesaplandı (Nguelefack ve ark., 2008).

$$\text{Anti-ülseratif etki (\%)} = \frac{\text{Kontrol grubu ülser alanı} - \text{Tedavi grubu ülser alanı}}{\text{Kontrol grubu ülser alanı}} \times 100$$



Şekil 4. Hemorajik alanların milimetrik kâğıt kullanılarak ölçümü.

j) Mikroskopik değerlendirme

Deneme sonrası nekropsi yapılan ratların midleeri %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Midelerden transversal ve longitudinal örnek alınarak rutin doku takip işlemlerinden sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan Rotary mikrotomla 4 µm'lik kesitler alındı. Kesitler hematoxilen-eozin (HE) yöntemle boyanarak ışık mikroskopunda (Nikon 80i, DS-RI2; Nikon, Japan) incelendi ve fotoğraflandı. Kesitler histopatolojik olarak; hemoraji, erozyon, ülser, vaskülit, ödem ve inflamasyon bakımından değerlendirilerek skorlandı. Histopatolojik değerlendirme; her bir örnekten 5 adet seri kesitler alınarak geręekleştirildi. Morfolojik değişikliklerin derecesi; hafif (*), orta (**) ve belirgin (***) şeklinde belirlendi.

k) İstatistiksel analizler

Üzerinde durulan özellikler için tanımlayıcı istatistikler; Medyan, Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değer olarak ifade edilmiştir. Bu özellikler bakımından, aynı gün için grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Aynı grup için günleri karşılaştırmada ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik önemlilik (anamlılık) düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver: 21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

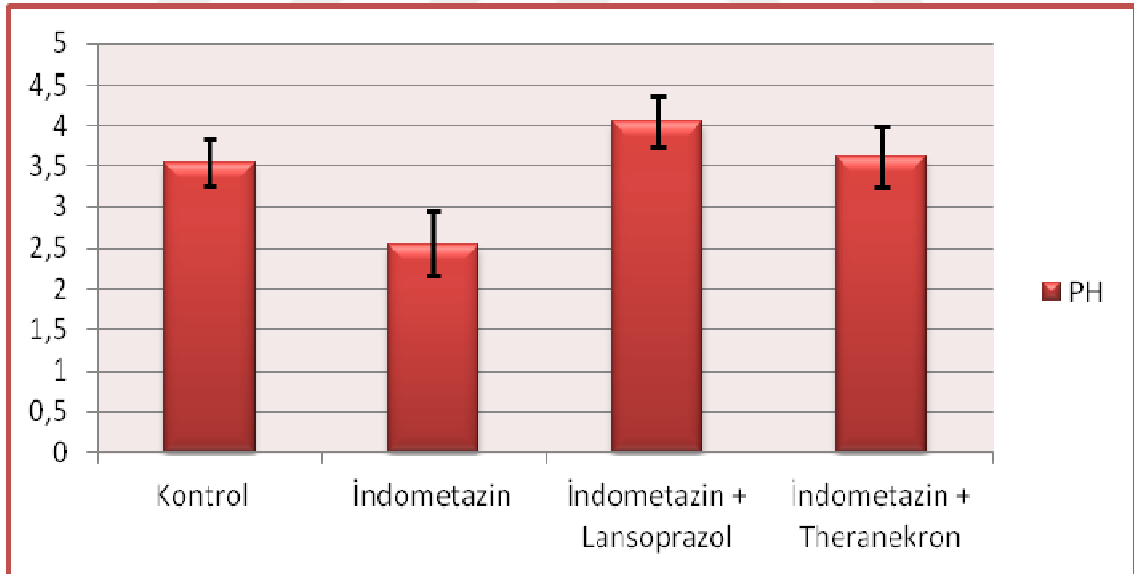
4.1. pH Değerlerine Ait Bulgular

Tablo 9. Gruplara ait PH değerleri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	3,543 $\pm$ 0,29 ^b	3,000	3,900
İndometazin	7	2,55 $\pm$ 0,39 ^c	2,000	3,000
İndometazin + Lansoprazol	7	4,050 $\pm$ 0,32 ^a	3,600	4,500
İndometazin + TCAE	7	3,614 $\pm$ 0,38 ^b	2,000	3,000

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

Bu çalışmada, pH değerleri sonuçlarına göre gruplar arasında kontrol ve İndometazin + TCAE grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) fark olmadığı halde İndometazin ve İndometazin+Lansoprazol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$) fark tespit edilmiştir. İndometazin grubunda pH değeri kontrol ve İndometazin + TCAE grubuna göre azalırken, İndometazin + Lansoprazol uygulanan grupta pH değeri göre artış göstermiştir.



Şekil 5. Gruplara ait pH değerlerinin grafiksel gösterimi.

4.2. Mide Dokusu Oksidan ve Antioksidan Parametre Analizleri

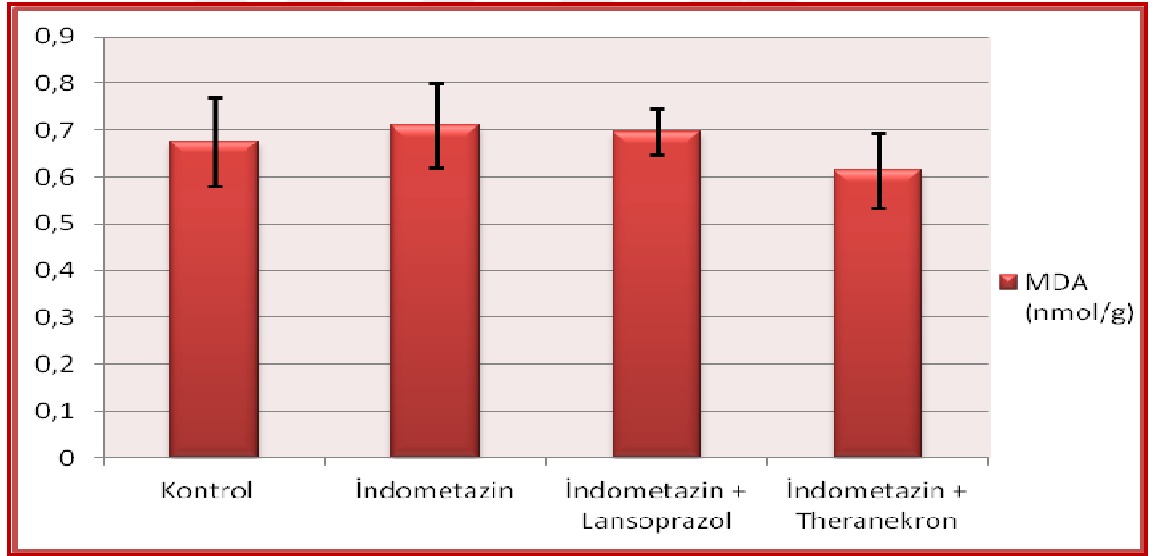
4.2.1. Mide dokusu MDA düzeyine ait bulgular

Tablo 10. Gruplara ait MDA (nmol/g) verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	0.67 ± 0.09^a	0.56	0.73
İndometazin	7	0.71 ± 0.09^a	0.66	0.80
İndometazin + Lansoprazol	7	0.68 ± 0.04^a	0.63	0.72
İndometazin + TCAE	7	0.62 ± 0.08^a	0.51	0.69

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

MDA verilerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık ($p < 0.05$) bulunmamasına rağmen sadece indometazin uygulanan grupta MDA değerleri kontrol ve diğer gruplara göre artış göstermiştir. Ancak İndometazin + TCAE grubunda MDA değerinin kontrol grubundan bile daha düşük olduğu belirlenmiştir.



Şekil 6. Gruplara ait MDA verilerinin grafiksel gösterimi.

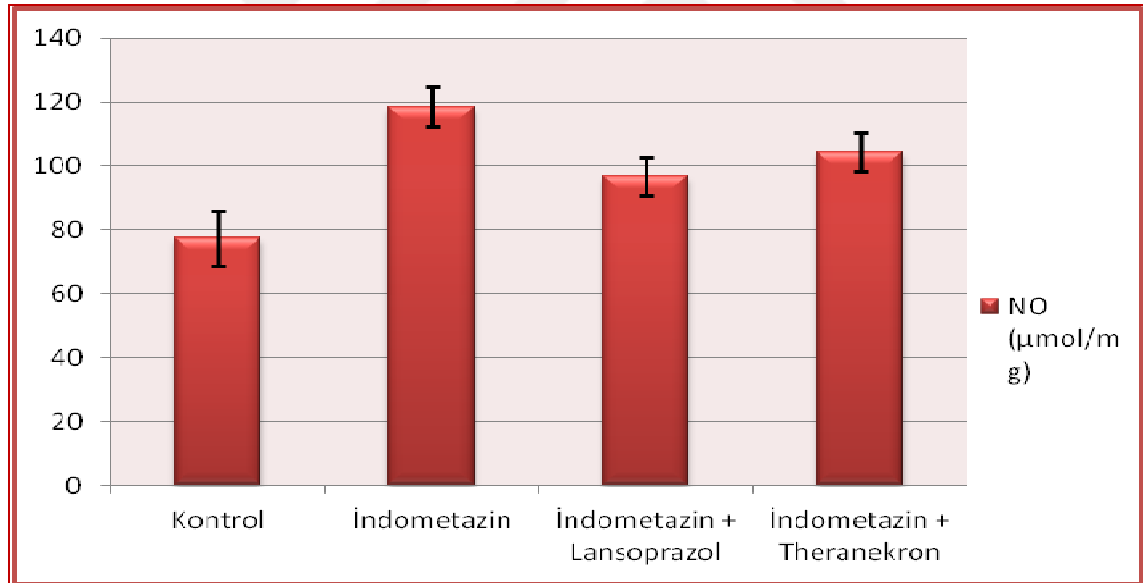
4.2.2. Mide dokusu NO düzeyine ait bulgular

Tablo 11. Gruplara ait NO ($\mu\text{mol/mg}$) verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm \text{SD}$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	77.38 $\pm$ 8.48 ^c	109.48	129.45
İndometazin	7	118.58 $\pm$ 6.30 ^a	65.67	86.41
İndometazin + Lansoprazol	7	96.79 $\pm$ 6.04 ^b	86.15	102.45
İndometazin + TCAE	7	104.35 $\pm$ 6.0 ^b	95.73	111.27

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

Bu çalışmada elde edilen NO sonuçlarına göre kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.05$) vardır. Bu fark İndometazin ile diğer gruplar arasında da mevcuttu. İndometazin grubunda NO düzeyleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir artış gösterdi. İndometazin + Lansoprazol ve İndometazin + TCAE grubunda da kontrol grubuna göre istatistiksel bir anlamlı ($p < 0.05$) bir artış vardı. Ancak bu artış indometazin grubu NO düzeylerine göre daha azdı.



Şekil 7. Gruplara ait NO verilerinin grafiksel gösterimi.

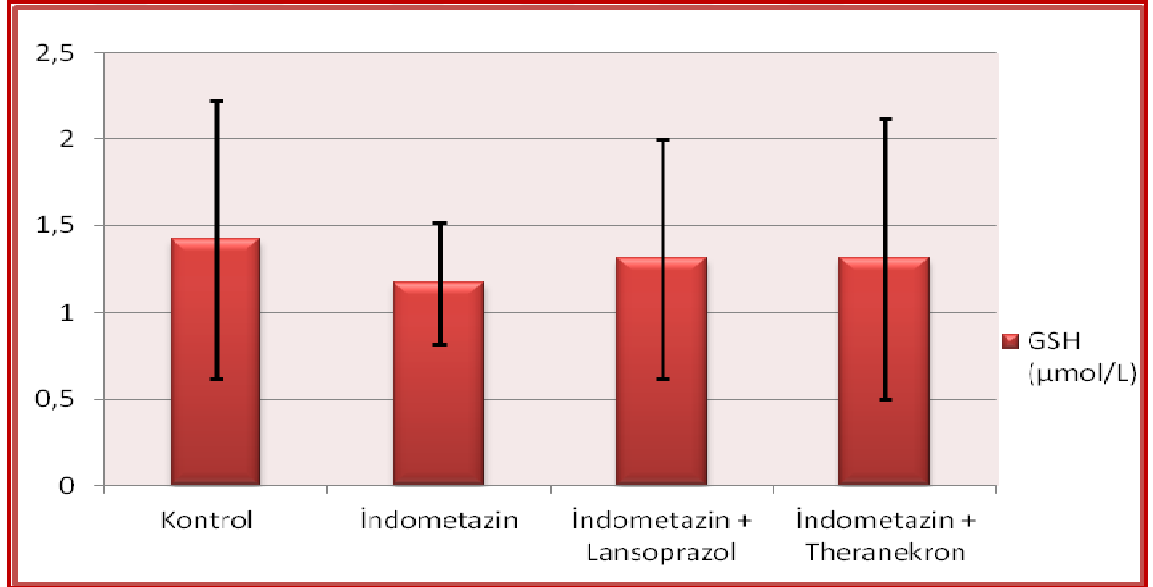
4.2.3. Mide dokusu GSH düzeyine ait bulgular

Tablo 12. Gruplara ait GSH ($\mu\text{mol/L}$) verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	1.42 ± 0.80^a	0,61	2,63
İndometazin	7	1.17 ± 0.35^a	0,81	1,52
İndometazin + Lansoprazol	7	1.31 ± 0.69^a	0,40	2,42
İndometazin + TCAE	7	1.31 ± 0.81^a	0,30	2,22

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

GSH bakımından elde edilen veriler istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde; gruplar arasında anlamlı bir farklılık ($p < 0.05$) bulunmamıştır. Ama indometazin grubunda GSH değerleri kontrol ve diğer gruplara göre azalış göstermiştir. Bu azalış Lansoprazol ve TCAE uygulaması ile kısmen engellenebilmiştir.



Şekil 8. Gruplara ait GSH verilerinin grafiksel gösterimi.

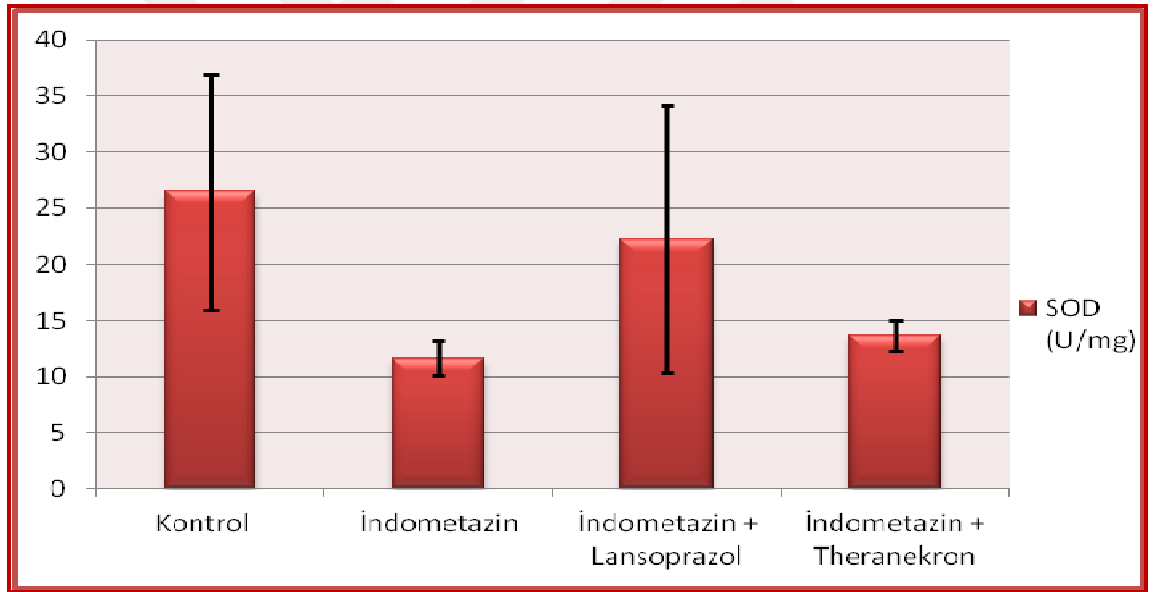
4.2.4. Mide dokusu SOD enzimi düzeyine ait bulgular

Tablo 13. Gruplara ait SOD (U/mg) verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	26.48 $\pm$ 10.48 ^a	14.60	40.50
İndometazin	7	11.62 $\pm$ 1.55 ^b	10.70	12.10
İndometazin + Lansoprazol	7	22.28 $\pm$ 11.93 ^{a,b}	10.50	40.80
İndometazin + TCAE	7	13.70 $\pm$ 1.36 ^b	12.40	15.70

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

Mide dokusu SOD enzimi düzeyi bakımından elde edilen sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde; Kontrol ile İndometazin ve İndometazin + TCAE grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur. İndometazin ve İndometazin + TCAE grubunda SOD enzimi düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalış vardır.



Şekil 9. Gruplara ait SOD verilerinin grafiksel gösterimi.

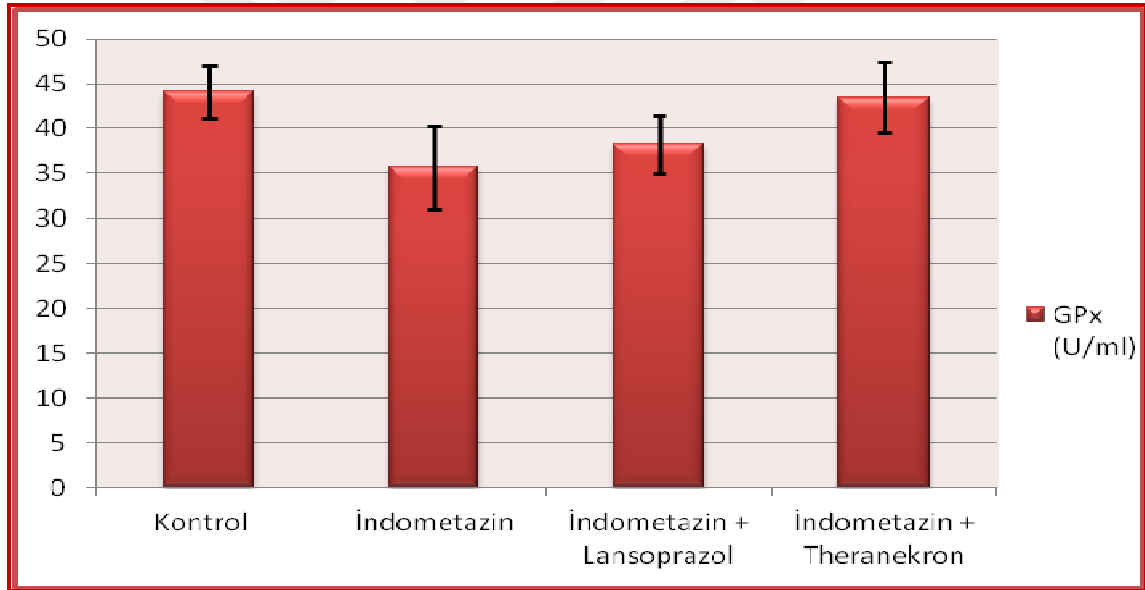
4.2.5. Mide dokusu GSH-Px enzimi düzeyine ait bulgular

Tablo 14. Gruplara ait GSH-Px (U/ml) verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	44.09 $\pm$ 2.98 ^a	39.03	48.87
İndometazin	7	35.67 $\pm$ 4.66 ^b	29.17	41.34
İndometazin + Lansoprazol	7	38.23 $\pm$ 3.24 ^b	33.12	42.35
İndometazin + TCAE	7	43.50 $\pm$ 3.98 ^a	38.61	49.06

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir (p<0.05).

Mide dokusunda GSH-Px seviyesi, kontrol grubu ve İndometazin + TCAE grubuna göre indometazin ve indometazin+Lansoprazol uygulanmış grupta istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05) biçimde azalmıştır. Mide dokusunda en yüksek GSH-Px seviyesi kontrol grubunda tespit edilirken, en düşük GSH-Px seviyesi İndometazin grubunda belirlenmiştir. Ancak İndometazinin neden olduğu bu düşüş TCAE tarafından engellenebilmiştir.



Şekil 10. Gruplara ait GSH-Px verilerinin grafiksel gösterimi

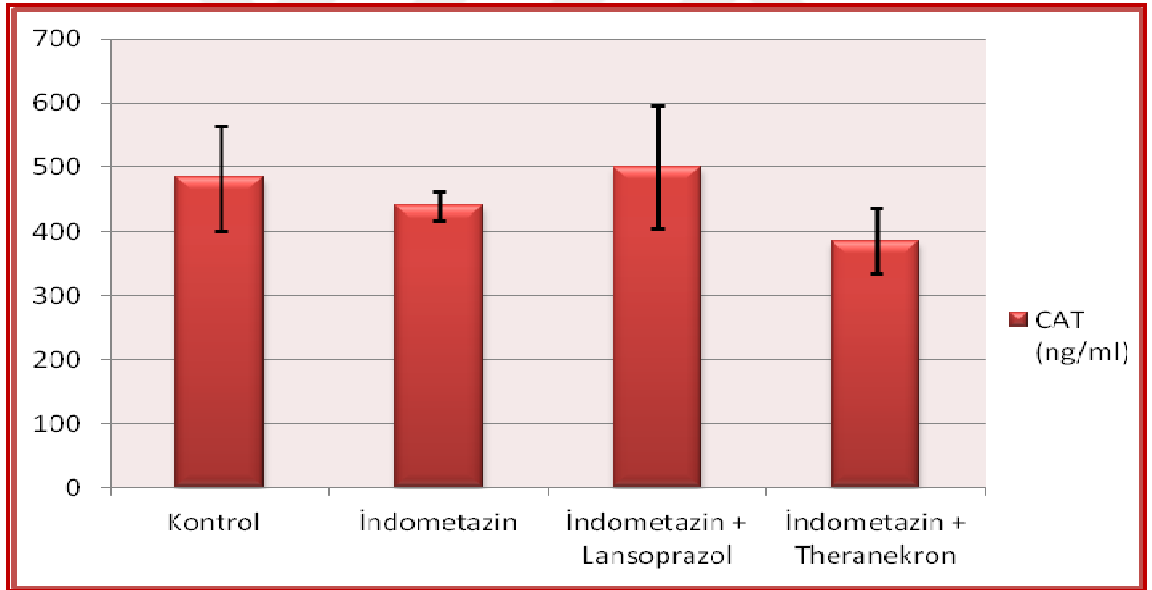
4.2.6. Mide dokusu CAT enzimi düzeyine ait bulgular

Tablo 15. Gruplara ait CAT (ng/ml) verileri (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	483.20 $\pm$ 80.99 ^{a, b}	394.49	619.10
İndometazin	7	439.78 $\pm$ 21.43 ^{a, b b}	415.250	454.89
İndometazin + Lansoprazol	7	506.11 $\pm$ 86.93 ^a	396.38	619.13
İndometazin + TCAE	7	385.42 $\pm$ 50.91 ^b	315.21	451.11

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

Bu çalışmada CAT seviyesi bakımından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir fark bulunmamıştır. Ancak İndometazin + Lansoprazol grubu ve İndometazin + TCAE grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ($p < 0.05$) bir fark vardır. İndometazin + Lansoprazol grubunda CAT seviyesi diğer gruplara göre daha yüksek iken, İndometazin + TCAE grubunda CAT seviyesi diğer gruplara göre daha düşüktür.



Şekil 11. Gruplara ait CAT verilerinin grafiksel gösterimi.

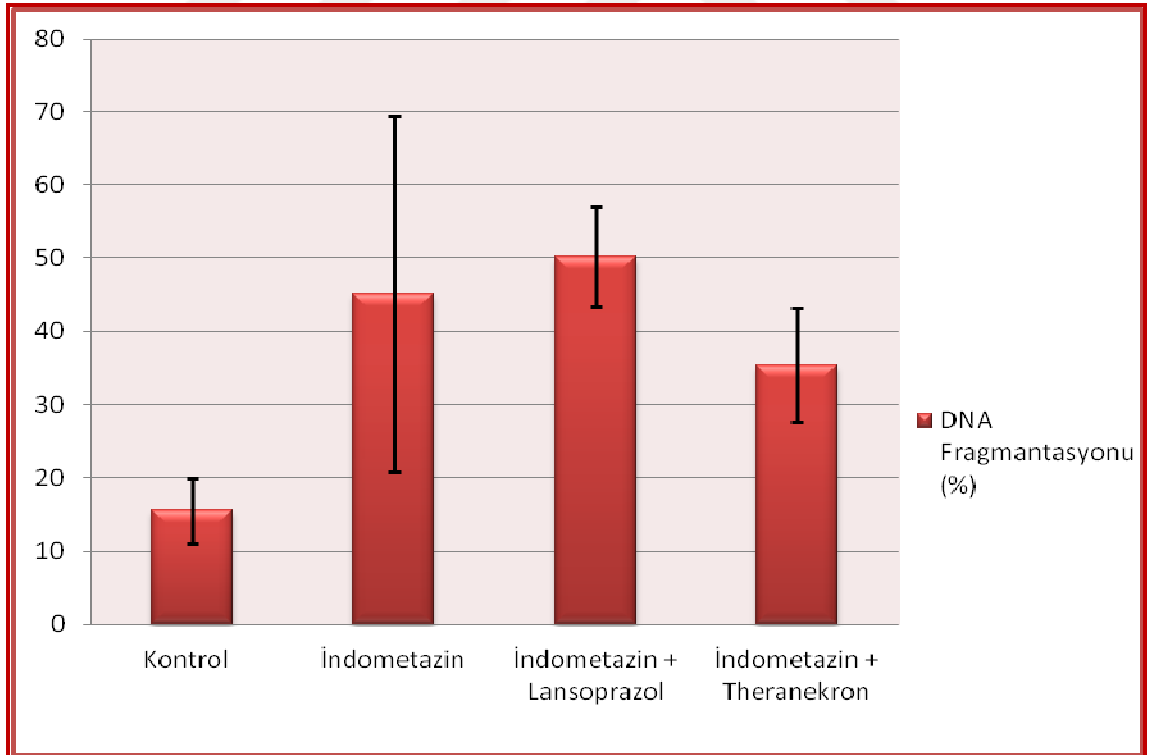
4.2.7. Mide dokusunda DNA fragmentasyon seviyesine ait bulgular

Tablo 16. Gruplara ait DNA fragmentasyonu (%) seviyesine (ortalama $\pm$ standart sapma).

GRUP	N	$\bar{x} \pm SD$	Minimum	Maximum
Kontrol	7	15,52 $\pm$ 4,40 ^b	11,271	22,382
İndometazin	7	45,13 $\pm$ 24,30 ^a	0,000	66,965
İndometazin + Lansoprazol	7	50,18 $\pm$ 6,75 ^a	40,102	58,092
İndometazin + TCAE	7	35,41 $\pm$ 7,70 ^a	25,084	47,881

↓ a, b, c: Aynı sütunda farklı küçük harfi alan gruplar arası fark önemlidir ($p < 0.05$).

DNA fragmentasyonu %' si bakımında gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir fark vardır. Diğer gruplarda DNA fragmentasyonu %'si kontrol grubuna göre artmıştır. Ancak İndometazin + TCAE grubunda tespit edilen artış diğer gruplara göre daha azdır. Dolayısıyla TCAE indometazin'in neden olduğu DNA fragmentasyonu kısmen engelleyebilmiştir.

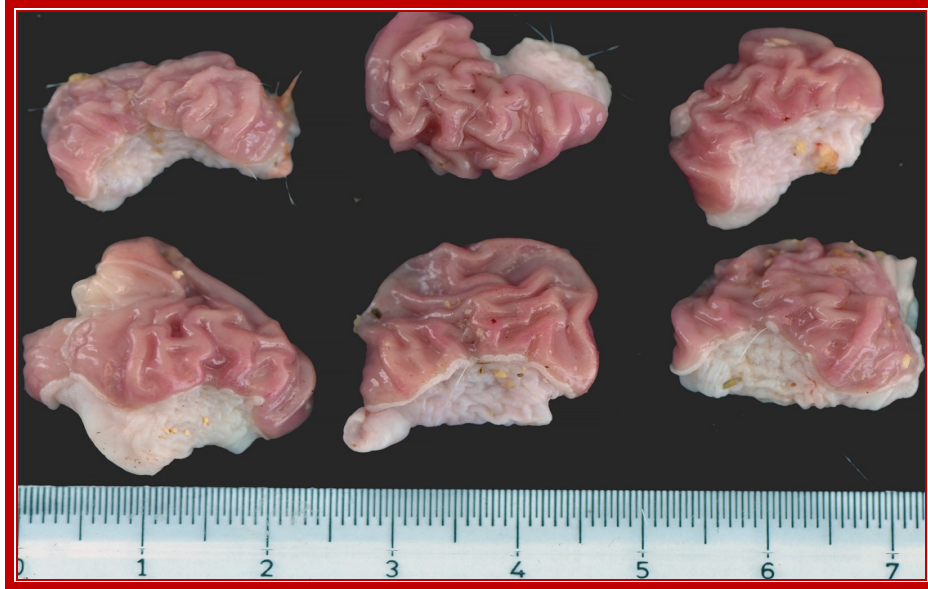


Şekil 12. Gruplara ait DNA fragmentasyonu verilerinin grafiksel gösterimi.

4.3. Mide Dokularına Ait Makroskopik Bulgular

Nekropsi esnasında ratların mide mukozalarının makroskopik olarak incelemesinde; kontrol grup ratlarda normal makroskopik görünümü izlendi (Şekil 13). İndometazin grubu ratlarda yaygın ve farklı büyüklüklerde belirgin hemorajiler görüldü. BU hemorajik lezyonlar; toplu iğne başı büyüklüğünde (peteşiler) ve/veya genişliği 1-4 mm eninde ve 17 mm'ye kadar ulaşan uzunlukta linear tarzdaydı. Ayrıca mide duvarı ödemliydi ve yer yer de belirgin erozyonlar gözlemlendi (Şekil 14). Lansoprazol uygulanan ratlarda belirgin bir kanama izlenmedi, sadece seyrek olarak yüzeysel erozyonlar ve 3 ratta da toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiyal hemorajiler (oklar) görüldü (Şekil 15). TCAE uygulanan ratlarda ise mide mukozalarında İndometazin grubuna benzer kanamalar görüldü. Ancak İndometazin uygulanan ratlara göre kanama alanlarının dikkat çekici oranda daha hafif olduğu belirlendi. Hemorajik alanlar; toplu iğne başı büyüklüğünde (peteşiler) ya da genişliği 1,5 mm ve uzunluğu 10 mm kadar olan linear (ekimotik) kanamalar şeklindeydi (Şekil 16).

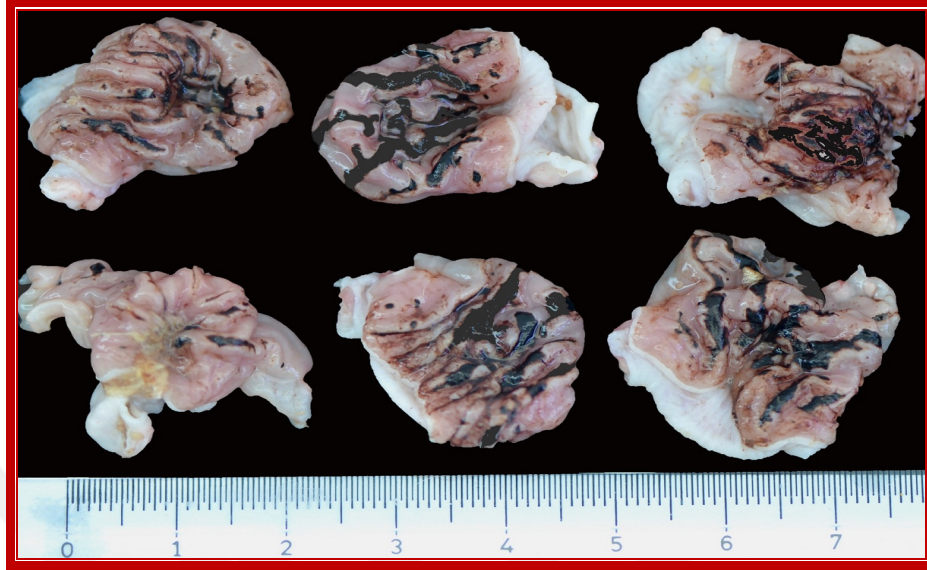
Kontrol grubu: Ratların mide mukozalarının normal makroskopik görünümü izlenmekte.



Şekil 13. Kontrol grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.

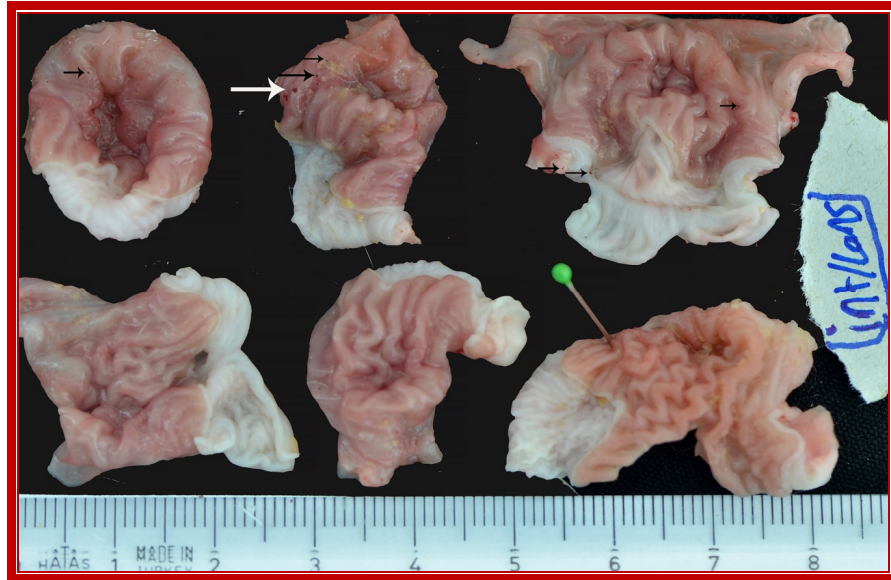
İndometazin grubu: Ratların mide mukozalarında toplu iğne başı büyüklüğünde (peteşiler) kanamalar, genişliği 4 mm'ye ve uzunluğu 17 mm'ye kadar

ulaşan linear (ekimotik) kanamalar, mide mukozalarında ödem ve erozyonlar (hemorajik gatsritis) izlenmekteydi.



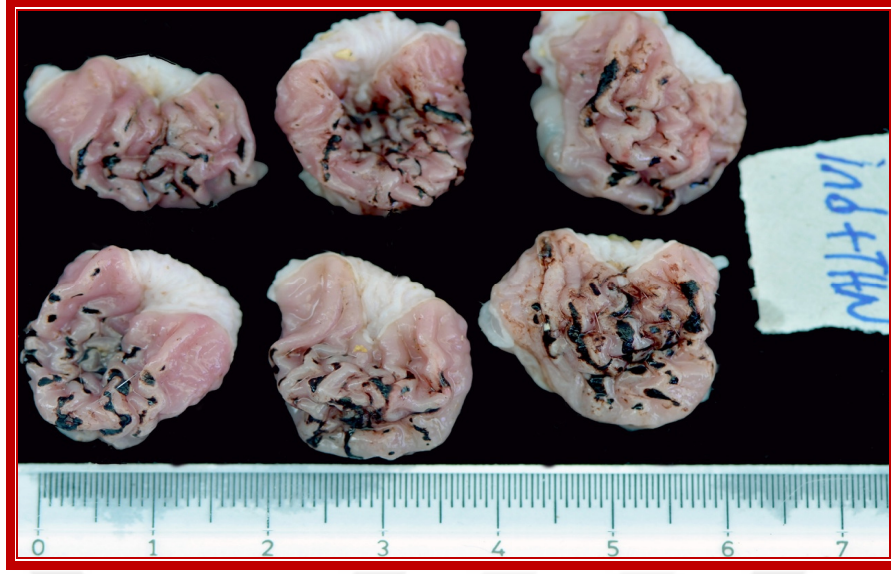
şekil 14. İndometazin grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.

İndometazin + Lansoprazol grubu: Ratların mide mukozalarında belirgin bir kanama izlenmedi, sadece seyrek olarak toplu iğne başı büyüklüğünde peteşiler ve yüzeysel eroziv odaklar (oklar) seçildi.



şekil 15. İndometazin + lansoprazol grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.

İndometazin + TCAE grubu: Ratların mide mukozalarında İndometazin grubu ratlara göre genişliği, uzunluğu ve yaygınlığı daha az olan kanamalar mevcuttu.



Şekil 16. İndometazin + TCAE grubu mide mukozalarının makroskopik görünümü.

Hemorajik indeks: Deney grubu ratların midelerinin glandüler mukozalarında gözlenen hemorajik alanlar, milimetrik kâğıtla ölçülerek elde edilen ortalama değerler ve grupların anti-hemorajik etkileri Tablo 17’de özetlendi. İndometazin uygulanan gruptaki ratların ortalama hemorajik alanı; 41 mm² olarak, TCAE uygulanan grupta ise hemorajik alan; 22 mm² olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre İndometazin uygulanan gruptaki hemorajik alan, TCAE gruba göre anlamlı derecede yüksekti (P<0.001). Dolayısıyla TCAE uygulanan ratlarda, TCAE anti-hemorajik etki göstermiştir. Makroskopik bulgular, profilaktik etkisini değerlendirmek için verilen indometazin ile gastrik ülser oluşturulan gruba göre gastrik mukozal hasarlanmayı önlediğini göstermiştir.

Tablo 17. İndometazin uygulanan ratlarda meydana gelen hemorajik gastritis üzerine Lansoprazol ve TCAE’nin anti-hemorajik etkisi.

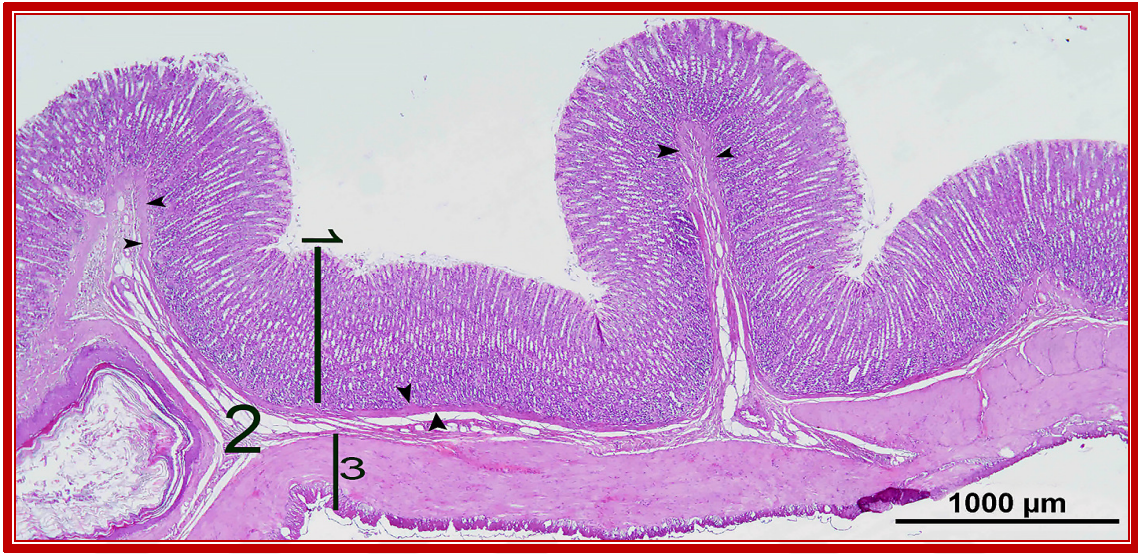
Gruplar	Hemorajik alan (mm ²)	Anti-Hemorajik etki (%)
Kontrol	0.0	-
İndometazin	41 ^a	0.0
İndometazin + Lansoprazol	0,0	100
İndometazin + TCAE	22 ^b	50

a, b, c, d Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. *** P<0.001.

4.4. Mikroskopik Bulgular

İncelemeler sonucunda, grupların midelerinde gözlenen morfolojik değişiklikler Tablo 2’de özetlendi, skorlandı ve gruplar arasındaki farklar belirtildi.

Kontrol grubu: Midenin glanduler mukozasının normal mikroskopik görünümü saptandı (Şekil 17, 18).

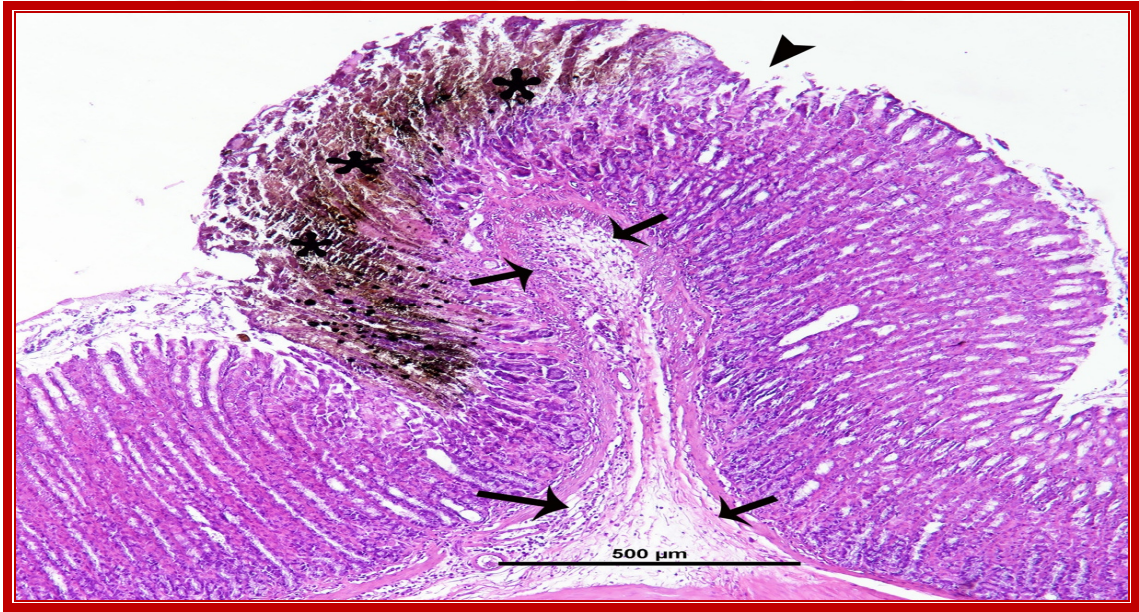


Şekil 17. Kontrol grup: Midenin glanduler mukozasının; Propriya mukoza (1), Muskuler mukoza (Ok başları), submukoza (2), Tunika muskularis (3) bölümlerinin normal mikroskopik görünümü izlenmekte. H.E., Bar; 1000µm.

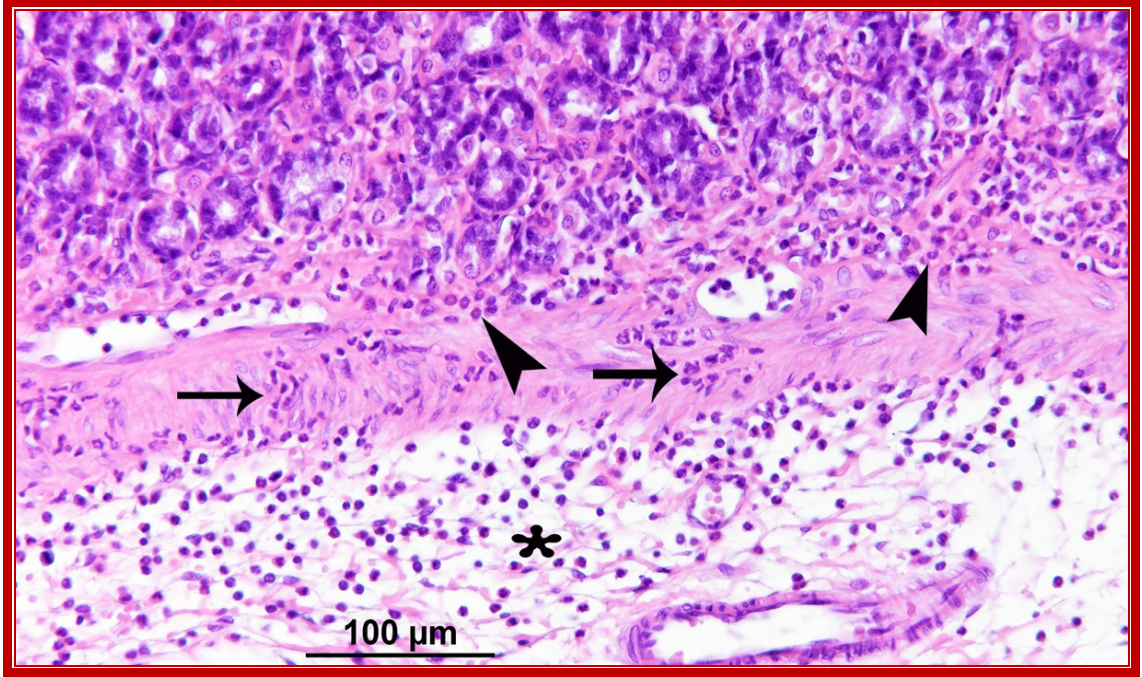


Şekil 18. Kontrol grup: Midenin glanduler mukozasının normal mikroskopik görünümü izlenmekte. H.E., Bar; 500µm.

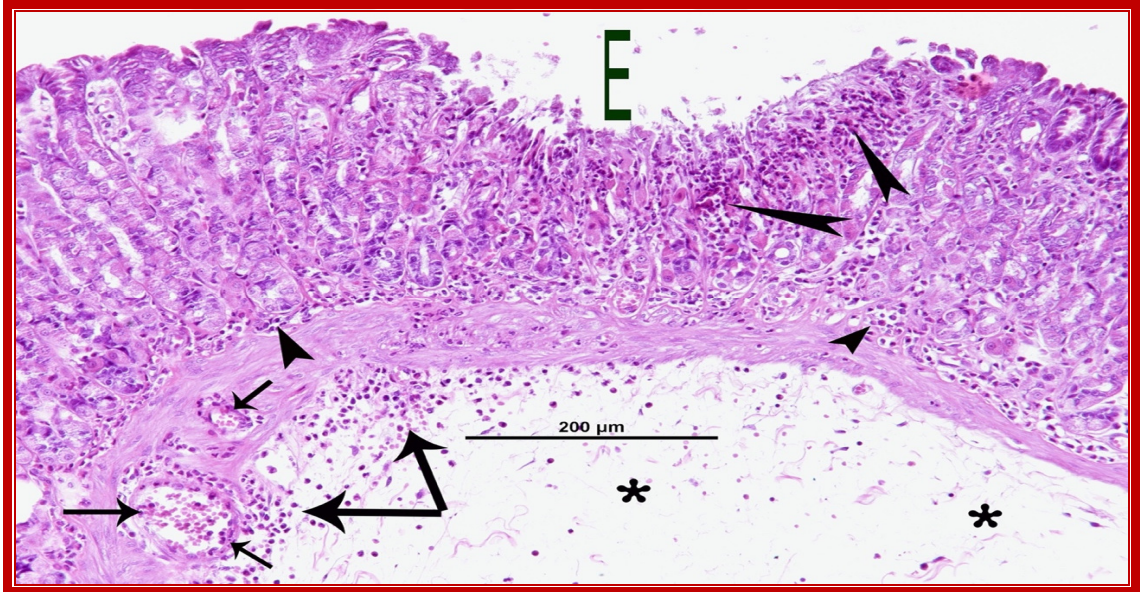
İndometazin grubu: Midenin glandular mukoza bölümlerinde en dikkat çekici morfolojik değişiklikler; belirgin hemorajik-nekrotik alanlar, erozyonlar, vaskülitis, lökositler infiltrasyon ve ödem gibi lezyonlardı (Şekil 19, 20, 21). Epitelyal mukozada derin erozyonlar görülmekle birlikte ülseratif lezyonlar oluşmamıştı. Çoğunluğunu notrofil lökositlerin oluşturduğu yangısal hücrelerin infiltrasyonu; en belirgin olarak submukozada ve lamina muskularisde (muskuler mukoza) saptanırken, propriya mukozada hafif olarak gözlemlendi. Submukozalarda ayrıca vaskülitis, ödem ve seyrek olarak da hiperemi saptandı. Yangısal hücrelerin infiltrasyonu, ödem ve vaskülitis; özellikle epitelyal mukazasında hemorajik-nekrotik ya da eroziv lezyonlar bulunan bölümlerin submukozalarında daha belirgindi. Ayrıca bu infiltrasyon bölgelerinde arteriyol, venül ve kapillar damarlarda vaskülitis ile lökositlerin damarlardan karakteristik olarak göçü (lökodiapedezis) izlendi. Midenin çok katlı yassı epitelle örtülü olan kutan mukoza (kassel mide) bölümlerinde hemorajik-nekrotik-eroziv lezyonlar görülmedi, ancak submukozalarında hafif düzeylerde yangısal hücrelerin infiltrasyonu ve ödem saptandı.



Şekil 19. İndometazin grup; akut hemorajik nekrotik gastritis: Glanduler mide mukozasında hemorajik-nekrotik (*) alan ve erozyon (ok başı), submukozasında yangısal hücre infiltrasyonu (oklar) ve ödem izlenmekte. H.E., Bar; 500µm.



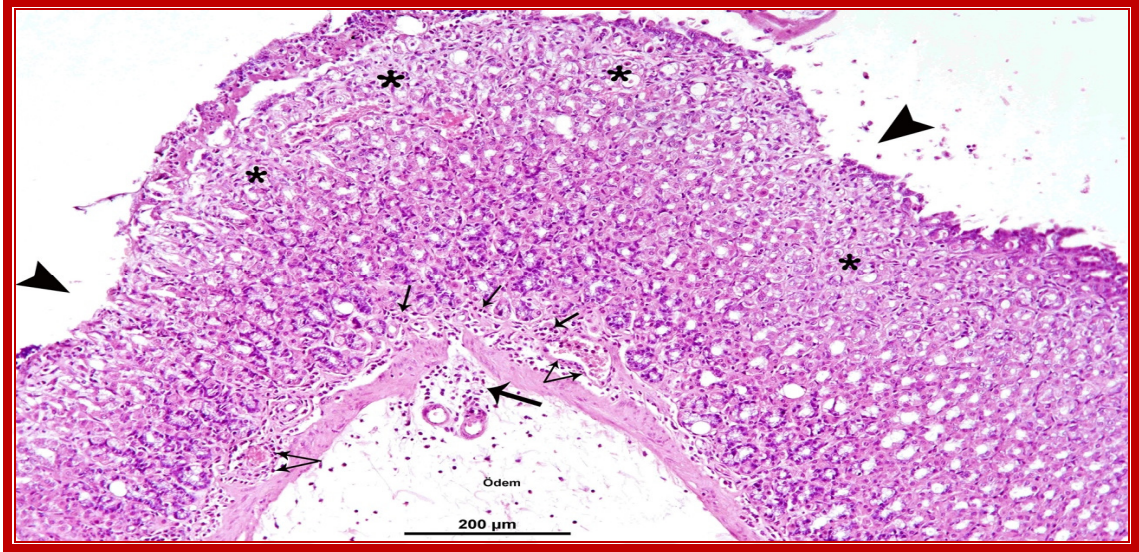
Şekil 20. İndometazin grubu; akut gastritis: Glanduler mide mukozasında propriyada (ok başları), lamina muskulariste (oklar) ve submukozada (*) nötrofil lökositlerin infiltrasyonu izlenmekte. H.E., Bar; 100µm.



Şekil 21. İndometazin grup; akut eroziv gastritis: Glanduler midede; epitelyal mukozada erozyon (E), propriya (ok başları) ve submukozada (çift ok) yangısal hücre infiltrasyonu, ödem (*) ve vaskülitis (oklar) izlenmekte. H.E., Bar; 100µm.

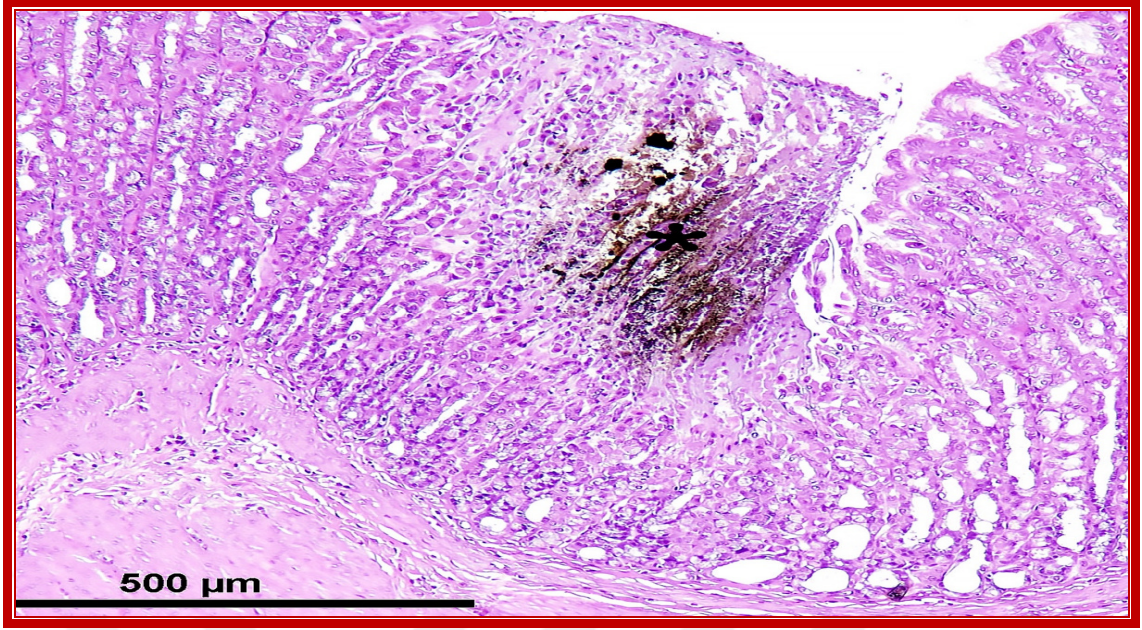
İndometazin + Lansoprazol grubu: Midenin glandular ve kutan mukoza bölümlerinde hemorajik-nekrotik ya da ülseratif lezyonlar görülmedi. Ancak seyrek olarak yüzeysel erozyonlar ile propriya mukozada, lamina muskularisde (muskuler

mukoza) ve submukozada hafif düzeylerde de olsa yangısal hücrelerin infiltrasyonu, vaskülitis ve ödem saptandı (Şekil 22).

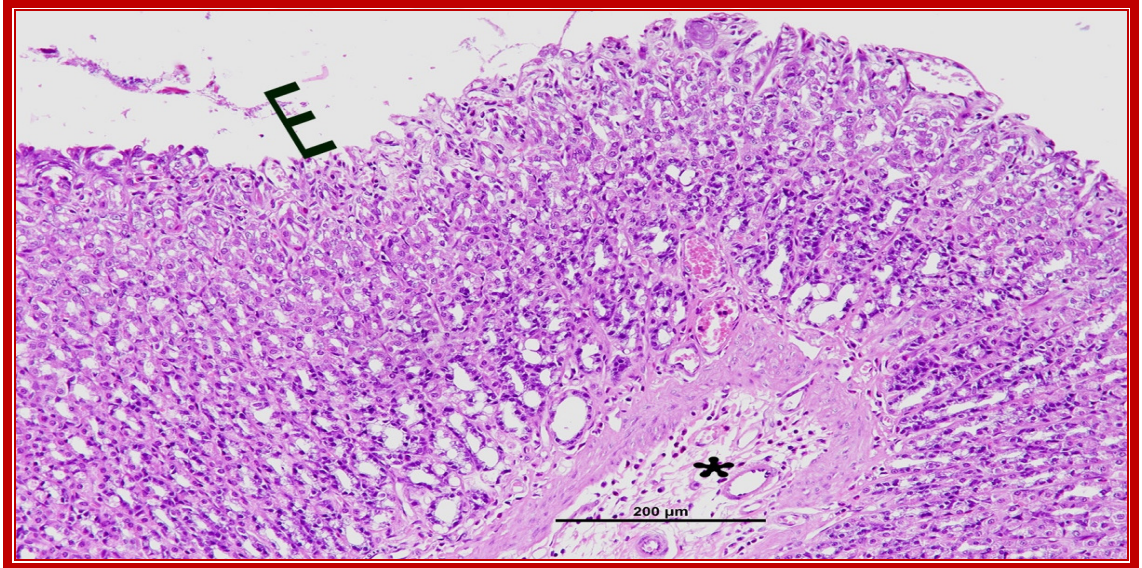


Şekil 22. İndometazin + Lansoprazol grubu; akut eroziv gastritis: Glandüler mide mukozasında eroziv alanlar (ok başları), propriya mukozada dejeneratif-nekrotik değişiklikler (*), vaskülitis (çift oklar), yangısal hücrelerin infiltrasyonu (ince oklar), submukozada hafif yangısal hücrelerin infiltrasyonu (kalın ok) ve ödem izlenmekte. H.E., Bar; 200µm.

İndometazin + TCAE grubu: İndometazin grupta olduğu gibi midenin glandüler mukoza bölümlerinde yer yer hemorajik-nekrotik ya da eroziv lezyonlar görüldü (Şekil 23, 24). Propriya mukozada, lamina muskularisde (muskuler mukoza) ve submukozada çoğunluğunu notrofil lökositlerin oluşturduğu yangısal hücrelerin infiltrasyonu ve hiperemi saptandı, ancak bu morfolojik değişiklikler İndometazin gruba göre çok daha seyrek ve daha hafifti.



Şekil 23. İndometazin + TCAE grubu; akut hemorajik nekrotik gastritis: Glanduler mide mukozasında hemorajik-nekrotik (*) alan izlenmekte. H.E., Bar; 500µm.



Şekil 24. İndometazin + TCAE grubu; akut eroziv gastritis: Glanduler mide mukozasında eroziv (E) alan ve submukozada inflamasyon izlenmekte. H.E., Bar; 200µm.

Tablo 18. İndometazin uygulanan ratların glanduler midelerinde saptanan histopatolojik morfolojik değişiklikler ve skorlanması.

Morfolojik değişiklikler	Morfolojik değişikliklerin derecesi	Kontrol grubu	İndometazin grubu	İndometazin + Lansoprazol grubu	İndometazin + TCAE grubu	P Değeri
Hemoraji	* ** ***	6/0 ^b 0 0 0	6/6 ^a 0 1 5	6/6 ^a 0 0 0	6/6 ^a 1 5 0	**
Ülser	* ** ***	6/0 ^b 0 0 0	6/0 ^b 0 0 0	6/0 ^b 0 0 0	6/0 ^b 0 0 0	**
Erozyon	* ** ***	6/0 ^b 0 0 0	8/8 ^a 0 1 5	6/6 ^a 6 0 0	6/6 ^b 2 4 0	**
İnflamasyon	* ** ***	6/0 ^b 0 0 0	6/6 ^a 0 1 5	6/6 ^a 6 0 0	6/6 ^a 2 4 0	**
Vaskülit	* ** ***	6/0 ^b 0 0 0	8/8 ^a 1 2 5	6/2 ^a 2 0 0	6/6 ^a 2 0 0	**
Ödem	* ** ***	6/0 ^b 0 0 0	6/6 ^a 1 1 4	6/2 ^a 2 0 0	6/6 ^a 2 2 0	**

a, b: Aynı satırda farklı harf taşıyan değerler arasındaki fark önemlidir (p<0.01), ** p < 0.01.

5. TARTIŞMA

Ülserlerin uzun süreli tedavilerinde ilaç kullanımına alternatif olabilecek yöntemlerin tespitine yönelik çalışmalar artmıştır (Borrelli ve ark., 2000). Antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle yaygın olarak reçete edilen bir ilaç olan indometazin, sıçanlarda mide ülserinin deneysel modeli için de kullanılmaktadır (Lichtenberger, 1995). İndometazin tarafından inhibe edilen prostaglandin sentezi nedeniyle serbest radikal oluşumu, mide ülseri fizyopatolojisinde çok önemli biyokimyasal reaksiyon olarak kabul edilmiştir (Takeuchi, 2010). Yapılan çalışmalarda indometazin ile indüklenmiş mide ülserinin patogenezisinde reaktif oksijen türleri (ROT) ve lipid peroksidasyon oluşumu ile GSH azalmasının önemli rol oynadığı ve bu değişikliklerin mide mukozası hücrelerinde oksidatif hasardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (Ganguly ve ark., 2006; Park ve ark., 2013). Bu nedenle, antioksidan etkilere neden olabilen bileşikler, NSAID'lerin neden olduğu mide lezyonlarında potansiyel bir tedavi seçeneği olarak hedeflenebilir.

Hücrede antioksidan sisteme katılarak koruyucu etki yaratan bazı maddeler (silimarin, likopen ve selenyum gibi) ülser tedavilerinde gastroprotektif amaçla kullanılabilir. Homeopati birçok hastalığın tedavisinde kullanılan alternatif bir tedavi yöntemidir (Fraschini ve ark., 2002). İnsanlarda gastrik ülserlerin tedavisinde homeopatik ilaçlardan yararlanılmaktadır (Anonim, 2013). Homeopatik bir ilaç olan TCAE da farklı yaraların veya ülserli dokularda iyileşmeyi hızlandırdığı için bilim adamları tarafından farklı çalışmalarda araştırma konusu olmuştur. TCAE' nin bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmasının sebebi ise patolojik ve normal hücreleri birbirinden ayırması, çok hızlı rejenerasyon özelliği göstermesinden dolayı vücudun savunma mekanizmasını harekete geçirmesi olarak düşünülmektedir (Dolapçioğlu ve ark., 2013). TCAE, Sığırlarda ülser, paronişi ve apse tedavilerinde kullanılmıştır. Çiftlik hayvanlarında yapılan bir çalışmada, TCAE'nin yaraların kapanmasında ve yaraların daralmasında etkili olup olmadığı kontrollü deneylerle incelenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucu TCAE'nin yaraların iyileşme sürelerini artırdığı ve yara daralmasını hızlandırdığı bulgularına ulaşılmıştır (Sardari ve ark., 2007). Bu nedenle benzer patofizyolojik rejeneratif mekanizmaya sahip peptik ülser patolojisinde TCE'nin olası koruyucu etkilerinin incelenmesi gereklidir.

Gastrik ülser ve gastroözefagal reflü gibi hastalıkların tedavisinde mide asidinin nötralize edilmesi büyük öneme sahiptir. Bu nedenle bu hastalıkların tedavisinde proton pompası inhibitörlerinin kullanılması önemli bir devrim yaratmıştır. Proton pompası inhibitörleri mide asidini güçlü bir şekilde baskırlar. Asit ortamının ortadan kalkması lezyonların iyileşmesini hızlandırır (Uygun, 2013). Proton pompası inhibitörlerinden olan Lansoprazol midede asit salgılayan hücrelerde salgı granüllerine protonlanarak etkinlik göstermektedir (Schubert ve ark, 2008; Yang ve Metz, 2010). İlaç sadece mide asit salgısını azaltır. Mide hacminde, hareketlerinde ve diğer salgılarda değişiklik yapmazlar. Lansoprazolün asit salgılarını önleyici etkileri yaygın kullanılan histamin (H₂) reseptör blokörlerinden çok daha kuvvetlidir (Kaya, 2009). Kullanım alanları arasında gastro özefagal reflü, peptik ülser, eroziv özofajit, H. pylori eradikasyonu, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara bağlı gastrik ülser riskinin azaltılması, non-ülser dispepsi, yoğun bakım hastalarında gastrointestinal kanama riskinin azaltılması ve Zollinger-Ellison sendromu sayılabilir (Uygun, 2013).

Mide salgılarının (pH, mide hacmi, bikarbonat, pepsin için) ve mide için mukozal bütünlüğün biyokimyasal analizi genellikle farmakolojik ajanlara maruz kaldıktan sonraki durumunu tespit etmek için kullanılır (Biplab ve ark., 2011). pH, asitlik seviyesi ve mide salgılarının hacmi hakkında bir fikir verir. Düşük pH değeri, mide suyunda azalmış hidrojen iyonu konsantrasyonunun bir göstergesidir. Bu, deney hayvanlarında ülser ve mide hasarının patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (Lüllmann ve ark., 2000). Bu çalışmada indometazinle indüklenen gastrik hasarda İndometazin grubunda pH değeri kontrol ve İndometazin+TCAE grubuna göre azalmıştır. Bu çalışmada elde elden sonuca benzer şekilde, Mishra ve ark. (2009), Usman ve ark. (2014), Oluwabunmi ve Abiola (2015), Sabiu ve ark.(2015), El Ashmawy ve ark. (2016), Alkushi ve Elsayy (2017), Katary ve Salahuddin (2017), Abiola ve ark. (2020) yaptıkları çalışma ve benzeri birçok çalışmada, indometazin uygulaması sıçanların mide içeriğinin pH değerinde önemli ($p < 0.05$) bir düşüşe neden olduğunu tespit edilmiştir. Menguy ve Desbaillets'e (1968) göre Indometasinin patolojik etkisi, mide-bağırsak mukus salgılama hızını azaltarak ve mide mukoza maddesinin karbonhidrat bileşeninin konsantrasyonunu düşürerek ülserojenik bir etki göstermesidir. Mukoza sekresyonundaki azalma, midenin mukus astarını, lezyonlarla sonuçlanan asit-pepsin sekresyonunun etkisine maruz bırakacaktır. Lansoprazol, peptik ülser tedavisinde

kullanılan bir proton pompası inhibitörüdür. Bu çalışmada mide sıvısı pH seviyesi İndometazin+Lansoprazol grubunda en yüksek seviyede çıktığı için Lansoprazol'un pH seviyesini arttırmada daha etkili olmuştur. Lansoprazol'un pH seviyesi üzerindeki etkisinin belirlendiği çok az çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde göre indometazin ile gastrik hasar oluşturulan mide pH'sı indometazin uygulanan grupta düşüş gösterdiği halde, İndometazin+Lansoprazol grubunda pH değeri göre artış göstermiştir (Aleid ve ark., 2021). Bu çalışmamızda TCAE uygulaması sonucu mide pH'sı kontrol grubu mide sıvısı pH değerlerine yakın kalmıştır. Dolayısıyla TCAE İndometazin'in pH azaltıcı etkisini önleyebilmiştir.

Hücreler veya dokular, serbest radikal oluşum oranları ve temizleme kapasitesi esasen sabit ve dengedeysen, kararlı bir durumdadır. Bununla birlikte, aralarındaki bir dengesizlik, farklı patolojik koşullara yol açan hücresel işlevleri daha da düzensizleştiren oksidatif stres ile sonuçlanır. MDA lipid peroksidasyonunun önemli belirteçlerinden olup hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonuna, zar özelliklerinin değişmesine neden olmakta ve oksidatif hasar sonucunda yükselmektedir. Bu çalışmada MDA düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmediği halde indometazin grubunda kontrol ve diğer gruplara göre MDA değerlerinde artış belirlenmiştir. İndometazin ile gastrik hasar oluşturularak yapılan çalışmaların birçoğunda (Sabiou ve ark., 2015; Kurt ve ark., 2016; Taşdemir ve Boyacıoğlu, 2019; Okay ve ark., 2021) MDA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Serbest radikaller, antioksidan enzim aktivitelerini engeller ve indometasinin toksisite mekanizmasında önemli bir olay olan lipidperoksidasyonu başlatırlar. Bu çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasının nedeni deney hayvanlarına uygulanan indometazin dozu olabilir. Çünkü bu çalışmada indometazin 25 mg/kg uygulanırken diğer çalışmalarda 40 (Jung ve ark., 2012) , 50 ve 100 mg/kg uygulanmıştır. İndometazin 10, 20 ve 25 mg/kg dozlarda sıçan mide dokusunda belirgin hasar oluşturur (Suleyman ve ark., 2002; Zamora ve ark., 2008). Ancak daha yüksek dozlarda (30 mg/kg), daha şiddetli mide hasarına yol açar (Bastaki ve ark., 2008). Çalışmamızda Lansoprazol ve TCAE uygulaması indometazin neden olduğu MDA düzeyindeki artışı azaltmıştır. Bu nedenle kısmende olsa TCAE'nin hücresel hasarın başlıca kaynaklarından olan MDA'nın seviyesinin düşmesine neden olduğu için ülserle karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülebilir. Bu

çalışmaya benzer şekilde Özbek Şebin (2019) sıçan böbrek iskemi reperfüzyon modelinde TCAE'nin renal dokuda artan MDA değerlerini düşürdüğünü, ancak bu düşüşün istatistiksel açıdan anlamlı olmadığını bildirmiştir. Karabacak ve ark. (2015)'nin Aflatoksin verilen ratların böbrek dokusunda artan MDA seviyesinin TCE verilmesiyle azaldığını gözlemlemişlerdir. Eren (2020) nefrotoksisite modelinde oksidatif strese bağlı olarak artan MDA seviyesinin TCAE'nin uygulaması ile düştüğünü bildirmiştir.

Bu çalışmada NO düzeyi İndometazin uygulanan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. NO mukozal bütünlüğün muhafazasında mühim bir şekilde etkilidir ve çok yönlü bir şekilde görevlidir. NO, gastrointestinal mukozal savunmanın bir aracıdır, ancak tutarsız bir şekilde mukozal hasara da katkıda bulunur. NO sentezinin tek başına inhibe edilmesi ülser oluşmasına sebep olmaz fakat indometazin gibi maddelerin ülser meydana getirmeyen dozlarının bile NO inhibisyonu ile beraber kombine edilmesiyle mide hasarına yol açabilmektedir. NO serbest radikallerin ortadan kaldırılmasında görev alır ancak yüksek miktarlarda sentezlenmesi hemorajik mukozal hasara sebep olabilir (Büyükcoşkun, 2002). NO, endotel hücreleri, nöronlar, nötrofiller, makrofajlar ve gastrik yüzey epitelinin fırça hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde NOsentaz tarafından üretilir (Noda ve ark., 2007). ROS'un ana kaynağının aktive nötrofillerden geldiğine (Pan ve ark., 2008) ve nötrofillerin, serbest oksijen radikalleri ve proteazlar gibi doku bozucu maddelerin toplanması ve salınması yoluyla gastrik hasarın gelişiminde hayati bir rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır (Kobayashi, 2001). Bu nedenle, bu çalışmada indometasin ile tedavi edilen grubun NO seviyeleri, nötrofillerden ve makrofajlardan doğrudan uyarılan NO nedeniyle artmış olabilir. Bu çalışmaya benzer sonuçlar Fan ve ark. (2005) tarafından yapılan deneysel çalışmalarda da gösterilmiştir. Bu çalışmada TCAE ve Lansoprazul uygulaması İndometazin'in neden olduğu NO düzeyindeki artışı istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde azaltmıştır.

Ksenobiyotiklerin en önemli detoksifikasyon yollarından biri GSH ile olan konjugasyonlarıdır. GSH, H_2O_2 'in detoksifikasyonunda önemli rol oynar. Hücreyi korumak amaçlı artmış olan GSH aktivitesi, aşırı $O_2\bullet$ - üretimi veya peroksitlerden kaynaklanıyor olabilir. GSH-redüktaz okside glutatyonu GSH'a dönüştürür.

Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat hidrojen (NADPH) bu reaksiyonda elektron verici olarak rol alır. Literatürler mide dokusu GSH seviyesinin ülserle ilgili olarak düştüğünü bildirilmektedir (Chattopadhyay ve ark, 2006; Lee ve ark, 2014). Bu çalışmada tüm hayvanların mide dokusunda tespit edilen GSH düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ($p<0.05$) fark bulunmamıştır. Ancak, İndometazin grubunda GSH düzeyinin azaldığı, buna karşın TCAE uygulamasının GSH düzeyindeki azalmayı kısmen engellediği söylenebilir. İndometazin grubunda GSH değerlerindeki kısmi düşüş, artmış LPO'nun bir sonucu olabilir. Artmış LPO; GSH'ın tükenmesine, sentezinin azalmasına veya okside olmuş glutatyonun yeniden redüksiyonunun inhibisyonuna sebep olur. Çünkü hücrel GSH düzeyleri, oksidatif strese karşı oldukça duyarlıdır. Bu nedenle, reaktif oksijen türleri ve nitrojen türlerinin etkisinde hücrel GSH düzeyleri hızla azalır. Ayrıca GSH, artan ROS oluşumunu önlemede GPx'a substrat teşkil ettiğinden hızla tükenmektedir (Meister, 1994; Deneke ve Fanburg, 1989; Meister, 1983). Birçok çalışmada gastrik ülser oluşturmak için ratlara İndometazin uygulanmış ve İndometazin'in GSH seviyesini azalttığını bildirilmiştir (Taşdemir ve Boyacıoğlu, 2019). Kaplan ve ark. (2012) tarafından ratlarda İndometazin ile meydana getirilen gastrik oksidatif stres modeli üzerine yapılan bir çalışmada, İndometazin uygulamasının rat mide dokusunda GSH miktarını önemli oranda azaltırken tedavi için uygulanan alfa-lipoik asitin ise azalan bu miktarı arttırdığı bildirilmiştir. Halıcı ve ark. (2011) tarafından ratlarda İndometazin ile oluşturulan gastrik hasar üzerine yapılan bir çalışmada, rat mide dokusunda GSH miktarı İndometazin tarafından önemli düzeyde azaldığını, Ramalina capitata likeninden elde edilen su ve etanol ekstraktlarının ise azalan GSH miktarını arttırdığı belirtilmiştir.

Organizmanın antioksidan olarak tanımlanan serbest radikallere karşı savunma sisteminde öncelikle hücrelerdeki enzim sistemleri etkilidir. Superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) serbest radikallerin birikmesini ve lipid peroksidasyonunun başlamasını önleyen en önemli enzimatik antioksidanlardır (Gutteridge, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve ark., 2007). Enzimatik olmayan antioksidanlar ise askorbik asit (Vitamin C), alfatokoferol (Vitamin E), glutatyon (GSH), β -Karoten (Vitamin A) ve diğer antioksidanlardan oluşur. Normal koşullarda organizmada antioksidanların miktarları ve aktiviteleri arasındaki mevcut

denge organizmanın yaşaması ve sağlığı için gereklidir (Gutteridge, 1995; Halliwell ve Gutteridge, 1999; Valko ve ark., 2007).

SOD enzimi, doğada yaygın bir şekilde, bütün oksijenli solunum yapan hücrelerde bulunur (Gregory ve ark., 1974). SOD enziminin fonksiyonu, düşük konsantrasyonda dahi toksik olduğu düşünülen süperoksitlerin birikimini engellemektir (Halliwell ve Gutteridge, 1999). SOD, güçlü bir reaktif radikal olan süperoksit anyonunu ($O_2^{\bullet-}$) daha zayıf bir reaktif olan H_2O_2 'e dönüştürür. H_2O_2 ise CAT ve glutatyon peroksidaz (GPx) aracılığı ile suya dönüşür. Bu çalışmada SOD aktivitesinde kontrol grubuna göre indometazin ve İndometazin + TCAE grubunda istatistiksel olarak anlamlı ($P<0.05$) bir düşüş tespit edilmiştir. Ancak bu düşüş TCAE uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kısmen engellenebilmiştir. Bu çalışmada, indometazin ülserli sıçanların midesinde MDA'nın artan konsantrasyonunun yanı sıra SOD aktivitesinin azalması, kolaylaştırılmış lipid peroksidasyonunun ve mukozal hasara neden olan aşırı serbest radikal üretiminin bir tezahürüdür. Serbest radikaller, antioksidan enzim aktivitelerini engeller ve indometazinin toksisite mekanizmasında önemli bir olay olan lipidperoksidasyonu başlatır (Halıcı ve ark., 2005). Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde, bazı çalışmalarda İndometazinin sıçan midesinde SOD aktivitesini azalttığı ve böylece gastrik ülserasyonu indüklediği daha önce bildirilmiştir (Odabaşıoğlu ve ark., 2006; Akbaş, 2010; Karabacak ve ark., 2015; Taşdemir ve Boyacıoğlu, 2019). Bu, hücrel antioksidan savunma sistemlerinin, daha sonra mide oksidatif hasarı ile sonuçlanan serbest radikallerin yıkıcı etkisi tarafından aşırı güçlendirilmesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte, TCAE uygulanan sıçanlarda SOD aktivitesinde kısmi artış ile kısmen azaltılmış MDA konsantrasyonları, antiperoksidatif potansiyelin ve dolayısıyla antioksidatif potansiyeli olabileceğini göstermektedir. Eren (2020) deneysel olarak nefrotoksisite oluşturulan sıçanlarda azalan SOD enzimi aktivitesinin TCAE uygulaması ile arttığını bildirmiştir.

GPx, H_2O_2 eliminasyonunda rol alan önemli bir antioksidan enzimdir. GPx aktivite artışı hasarlı mide dokusunda oluşan H_2O_2 miktarının artışına işaret edebilir. Bu çalışmada, en yüksek GPx seviyesi kontrol ve TCAE gruplarında bulunmuştur. İndometazin GPx seviyesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir düşüşe neden olmuştur. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda bu çalışmada elde

elden sonuçlara benzer şekilde İndometazin uygulamasının GPx düzeylerini azalttığını belirtmişlerdir. İndometazinin lipid peroksidasyonunu arttırarak ve GPx aktivitesini azaltarak gastrik mukozal erozyona yol açtığını bildirmişlerdir (Akbaş, 2010; Yoshikawa ve ark., 1993). Takeuchi ve ark. (1991) ratların mide dokularında indometazin verilmesinden sonra SOD, GSH ve GPx enzim aktivitelerinde düşüş olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da benzer şekilde bu enzim aktivitelerinde düşüş saptamıştır. GPx seviyesinde artışa neden olan TCAE'nin antioksidan etkinin artmasını sağlayarak midede ülserleşmeye engel olduğu söylenebilir.

Hücre peroksizomlarında yer alan CAT enzimi H_2O_2 'i moleküler su ve oksijene dönüştürür. Bu çalışmada, mide dokusunda kontrol grubuna göre İndometazin grubunda CAT aktivitesinde istatistiksel olarak anlamsız ($p<0.05$) bir azalma vardır. Çalışmamızdan farklı olarak, önceki çalışmalarda indometazin uygulamasına bağlı olarak mide dokusunda CAT aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (Odabaşoğlu ve ark, 2008; Polat ve ark, 2011; Taşdemir ve Boyacıoğlu (2019). Bu çalışmada indometazin'in neden olduğu azalma Lansoprazol önemli ölçüde engellendiği halde TCAE uygulaması bu düşüşü daha da artırmıştır. Benzer şekilde, aflatoksinin karaciğer ve diğer organlardaki etkileri üzerine TCAE'nin etkilerini araştıran Karabacak ve ark. (2015), TCAE'nin hem tek başına hem de aflatoksinle birlikte verildiğinde CAT aktivitesini azalttığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, DNA fragmentasyon seviyesi değerlendirildiğinde İndometazin grubunda DNA fragmentasyon seviyesinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde arttığı belirlenmiştir. İndometazin'in reaktif ara ürünlere metabolize edilmesi ve bu metabolik ürünlerin DNA ile kovalent olarak bağlanması bir süperoksit anyonu indükleyicisi olarak görev yaparak reaktif oksijen molekülleri ve hidrojen peroksit oluşumunu sağlar. Bunun sonucunda süperoksit ve hidrojen peroksit birikimi gerçekleşir. Bu birikim, koruyucu antioksidan mekanizmanın azalmasını ve yüksek oranda reaktif hidroksil radikali oluşumunu sağlar. Bu olaylar zincirinde oluşan hidroksil radikalleri deoksiribozda parçalanmalara sebep olarak, DNA'nın oksidasyonunu başlatır ve DNA kırıkları oluşur (Lavanya ve ark., 2009). Çalışmamızda, kontrol grubuna en yakın DNA fragmentasyon seviyesi TCAE grubunda görülmüştür. DNA fragmentasyonu hücrel apoptozun bir göstergesidir. Bu nedenle TCAE'nin

İndometazin'in neden olduğu apoptozu engelleyerek epitelyal hasarın önlenmesine katkı sağladığı ve bu sayede ülser oluşumunu engellediği söylenebilir. Bu sonucumuz daha önce yapılan bazı çalışmaların sonuçlarından farklı çıkmıştır. Yenigün ve ark. (2021), insan kanser hücre dizilerinin apoptotik hücre ölümü üzerinde *Tarantula cubensis* zehirinin etkisini değerlendirmek için yaptığı çalışmada, TCAE'nin hücre ölümüne neden olduğunu ve otofaji sürecini uyardığını, ancak kanser dışı kontrol hücrelerinde benzer sonuçları temsil ettiği için kanser hücrelerine özgü olmadığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca, TCAE'nin hücre ölümü üzerindeki etkisinin, daha çok özütlendiği alkol yoluyla gerçekleşebileceğini bildirmişlerdir. Gültiken ve ark. (2015) meme tümörü olan köpeklerde yaptığı çalışmada TCE'nin hücre yapışmasını bozduğu, hücre çoğalmasını azalttığı, hücre ölüm oranlarını artırdığı ve insan hücrelerinde DNA parçalanmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Gültiken ve ark. (2015) ile bu çalışma arasındaki farkın sebebi; apoptozis meme dokusundaki tümöral yapının tedavisi için gerekli iken, gastrik hasarda ise hasarın artmasına neden olduğu için istenmeyen bir durumdur. Çalışmamızda apoptozisin TCAE tarafından inhibe edilmesi, indometazine bağlı gastrik hasarının azalmasına katkıda bulunmuştur. TCAE'nin görülen bu farklı etkileri var olan patolojinin türüne, patolojinin bulunduğu dokuya ve verilen doza göre değişebilmektedir. Ayrıca, TCAE'nin hastalıklı ve sağlıklı yapıları hücresel düzeyde ayırarak patolojik dokuların vücuttan uzaklaştırılmasını sağladığı bildirilmiştir (Koch ve Stein, 1980; Stampa, 1986; Sardari ve ark., 2007).

Makroskobik olarak bu çalışmada, en yaygın ve şiddetli bulgular İndometazin grubunda saptandı. Elde edilen bu bulgu indometazin ile oluşturulan diğer mide ülseri çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir (Guha ve ark, 2010; Zaki ve Mohamed, 2014). Makroskobik olarak Lansoprazol grubunda, İndometazin ve İndometazin+ TCAE gruba göre belirgin hemorajik lezyonların oluşmadığı görüldü. TCAE grubunda ise, TCAE'nin hemorajik lezyonları kısmen de olsa engellediği dikkati çekti. Lansoprazol uygulanan grupta antiülseratif etkiler % 100 iken, TCAE verilen grupta bu etki % 50'dir ki (Tablo 17) bu durum TCAE 'nin koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir.

Histopatolojik inceleme sonucunda, rat modelinde indometazin ile hemorajik-nekrotik ve erozi-ülseratif lezyonların oluştuğu saptanmıştır. Mikroskobik olarak, bütün gruplarda ülseratif lezyonların oluşmadığı gözlenmiştir. En dikkat çekici lezyonların,

hemorajik-nekrotik ve eroziv lezyonlar ile yangısal hücrelerin infiltrasyonu ve ödem gibi morfolojik değişiklikler olduğu saptanmıştır. Ancak Lansoprazol uygulanan grubunda hem eroziv lezyonlar hem de yangısal hücrelerin infiltrasyonu ve ödem daha hafif olarak gözlemlendi. Benzer şekilde bu morfolojik değişiklikler TCAE uygulanan grupta da İndometazin grubuna göre belirgin bir şekilde daha hafif olduğu görüldü. İndometazin uygulanan ratlarda, glanduler mukozada akut hemorajik-nekrotik-eroziv lezyonların ve inflamasyonun olduğu, ülseratif lezyonların ve submukozal kanamaların ise oluşmadığı gözlemlenmiştir. Makroskobik olarak gözlenen belirgin kanamaların; glanduler epitelyal mukozada (propriya mukozada) oluşan nekroz, erozyonlar ve vasküler permeabilite artışı sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.

İndometazin ve TCAE grubunda hem makroskobik, hem de mikroskobik olarak benzer morfolojik değişiklikler görülmekle birlikte, bu lezyonların TCAE grupta belirgin düzeylerde daha az şekillendiği, dolayısıyla TCAE'nin hemorajik lezyonları önemli düzeyde engellediği söylenebilir. Makroskobik olarak Lansoprazol uygulanan grupta çok seyrek peteşiyel kanamalar hariç, İndometazin ve TCAE gruba göre hemorajik lezyonların oluşmadığı görüldü. Ayrıca Lansoprazol uygulanan grupta, minimal düzeylerde de olsa hem makroskobik olarak peteşiyel kanamaların ve erozyonların bulunması, hem de mikroskobik olarak erozyonlar, vaskülitis, inflamasyon ve ödem saptanması; bu denemede uygulanan indometazin dozuna karşı Lansoprazol'un tam bir koruyucu etki gösteremediği düşünülmektedir.

Erozyon, özellikle mukozal yüzeylerde epitelyal mukozanın kısmı olarak yıkımlanması (nekrozu ve deskuamasyonu); ülser ise muskuler mukozayla birlikte glanduler/epitelyal mukozanın tamamen yıkımlanması (nekrozu ve deskuamasyonu) olarak tanımlanmaktadır (Maxie, 2015). Yapılan çalışmalar (Savran, 2009; Gözcü, 2014; Işık, 2016; Taşdemir ve Boyacıoğlu, 2019) incelendiğinde, denemeler sonunda alınan mide dokularında yeterli mikroskobik inceleme yapılmadığı, fakat mevcut şekillerden (figürlerden) anlaşıldığı kadarıyla midelerdeki kanamaların erozyonlarla ilgili olduğu, bu çalışmalarda da ratlarda ülserasyon oluşmadığı anlaşılmıştır. Bununla birlikte glanduler mukozalarda gözlenen hemorajik alanların değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında “ülser indeksi” ifadesi kullanılmıştır. Bunun da çalışmalar sonunda

alınan doku örneklerinden yeterli histopatolojik incelemeler yapılamadığıyla ilgili olduğu kanısındayız.

Sunulan bu çalışmada indometazin uygulanan ratlarda, midelerdeki kanamaların glanduler/epitelyal mukozada meydana gelen nekrotik-eroziv lezyonlarla ilgili olduğu, ülseratif lezyonların oluşmadığı, bu nedenle; grupların glanduler mukozalarında gözlenen hemorajik alanların değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında “ülser indeksi” yerine “hemorajik indeks” ifadesi kullanılmıştır.



6. SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır;

1. TCAE İndometazin uygulaması ile azalan mide pH seviyelerini artırmıştır.
2. İndometazin uygulaması MDA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamsız bir artışa yol açarken, katalaz ve GSH seviyelerinde istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamsız, NO, SOD, GPx ve CAT seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir azalışa neden olurken, TCAE uygulaması ile MDA seviyesindeki artış GSH, NO ve SOD düzeyinde azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olmasa da kısmen engellenebilmiş, ancak, GPx düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir şekilde engellenebilmiştir.
3. TCAE özellikle GPx enzimini artıran etkiye sahipken CAT enzimini azaltan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle TCAE'nin antioksidan etkisi özellikle GPx enzimi aracılığı ile ortaya çıktığı söylenebilir.
4. TCAE istatistiksel olarak anlamlı olmasa da İndometazinin neden olduğu DNA fragmentasyonu kısmen engelleyebilmiştir.
5. Histopatolojik olarak İndometazin ve TCAE grubunda hem makroskobik hem de mikroskobik olarak lezyonların belirgin düzeylerde daha az şekillendiği, dolayısıyla TCAE'nin hemorajik lezyonları önemli düzeyde engellediği söylenebilir.
6. Lansoprazol ile TCAE karşılaştırıldığında, Lansoprazolun genel olarak antioksidan enzimler üzerinde daha etkili olduğu ve makroskobik olarak İndometazin + Lansoprazol grubunda çok seyrek peteşiyel kanamalar hariç, İndometazin ve TCAE gruba göre hemorajik lezyonların oluşmadığı görüldü.

7. Lansoprazolun daha etkili olmasının sebebi ağız yoluyla uygulanabilmesi olabilir. TCAE'nin de ağız yoluyla uygulanma imkanı olabilirse daha etkili sonuçlara ulaşılabilir.

Elde edilen sonuçlardan, TCAE'nin özellikle pH değerinin bazik yöne doğru değişmesine neden olduğu, GPx seviyesini arttırdığı ve histopatolojik olarak hemorajik odakların sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, indometazin kullanılarak oluşturulmuş mide ülserinde gastrik lezyonlara karşı TCAE'nin koruyucu bir rolünün olabileceğini göstermiştir. Ancak daha fazla denekle yüksek dozlarda uzun süreli TCAE tedavisinin etkisinin araştırılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Abiola STİ, Oluwaseun FM, Ono-jefe-eroro MO, Farombi EO. Regulation of connective components in indomethacin-induced gastric ulcer healing in Wistar Rats. *Am. J. Biochem. Biotechnol.* 2020;10:35-44.
- Alkushi AGR, Elsayy NAM. Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia Morphol.* 2016;Vol.76,No:2,252–61.
- Akbaş A. Sertralin'in deneysel olarak indometazinle oluşturulan mide mukozal hasarı üzerine etkisi [Uzmanlık Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2010.
- Akkaya N. Peptik ülser perforasyonlarının graham rafi ile onarımında batın dreninin yeri [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
- Akyüz F, Demir K. Gastrointestinal fizyopatoloji [İnternet]. [Erişim Tarihi 12 Ağustos 2021]. Erişim Adresi: http://www.klinikgelisim.org.tr/kg22_3/13.pdf. Erişim Tarihi: 12.08.2021.
- Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;Jan;288(1):C1-19.
- Aleid IS, Alfheaid HA, Aljutaily T, Alhomaïd RM, Alharbi HF, Althwab SA, et al. Gastroprotective effects of spirulina platensis, golden kiwifruit flesh, and golden kiwifruit peel extracts individually or in combination against indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Nutrients.* 2021;13:3499.
- Andrews FM, Reinemeyer CR, McCracken MD, Blackford JT, Nadeau JA, Saabye L, et al. Comparison of endoscopic, necropsy and histology scoring of equine gastric ulcers. *Equine Vet J.* 2002;34(5):475-8.
- Andrews FM, Sifferman RL, Bernard W, Hughes FE, Holste JE, Daurio CP, Alva R, Cox JL. Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. *Equine Vet J Suppl.* 1999;31(29):81-6.
- Anonim. Mide ülseri için homeopatik tedavi [İnternet]. 2013. [Erişim tarihi 10 Ocak 2022] <http://turk.globalbizfin.com/alternatif-T%C4%B1p/homeopati/Mide-%C3%9Cler-i%C3%A7in-Homeopatik-Tedavi-.html>
- Anonim. Theranekron [İnternet]. 2021a [Erişim Tarihi 16 Ocak 2021]. Erişim adresi: https://urun.interhas.com.tr/wp-login.php?redirect_to=%2Furun%2Ftheranekron-d6%2F
- Anonim. Zylexis [İnternet]. 2021b. [Erişim Tarihi: 16 Ocak 2021] <https://vetrehberi.com/zylexis/>
- Anonim. Ultracorn [İnternet]. 2021c. [Erişim Tarihi: 16 Ocak 2022] https://www.tumekip.com.tr/yuklenen/pdf/urunler/1465481684/1465483337ultracorn_p_ros.pdf
- Anonim. Theranekron-d6. 2021d. [Erişim Tarihi:16 Ocak 2021] <https://vetrehberi.com/theranekron-d6/>
- Aslan S, Beceriklisoy, HB, Kanca, H. Homeopatinin genel kuralları ve veteriner hekimlikte kullanımı. *Bilim Teknik.* 2005; Eylül:29.

- Aslan S, Findik M, Kalender H. Verbesserung der postpartalen fertilitat von kühn dursh Pulsatilla miniplex. Vet Med Austria 2000;87:359-62.
- Aslan S, Findik M, Kalender H. Improvement of postpartal fertility of cows by Pulsatilla Miniplex®. Wien Tierarztl Mschr. 2000;87(12):359-62.
- Aukemia JJ, Breukink HJ. Abomasal ulcer in adult callle with fatal haemorrhage. Comeli Vet. 1974;64,303-17.
- Ayas BK. Deneysel olarak ülser oluşturulan ratlarda Lobaria pulmonaria (L.) Hoffm. isimli likenlerden elde edilen metanol ekstratlarının anti oksidan enzim aktiviteleri üzerine etkisi [Yüksek Lisans Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2007.
- Baehr B. The science of homeopathic therapeutics. Vol I&II, India: B Jain Pub Pvt Ltd. 2004;p.752.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 2005;120(4), 483-95.
- Banan A, Choudhary S, Zhang Y, Fields JZ, Keshavarzian A. Ethanol-induced barrier dysfunction and its prevention by growth factors in human intestinal monolayers: evidence for oxidative and cytoskeletal mechanisms. A.k.a. JPET. 1999;291(3),1075-8CHİ5.
- Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, Lindholmer C, Long RG, Morgan AG, Sjostedt S, Smith PM, Stig R, Wormsley KG, et al. Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. Aliment. Pharmacol. Ther. 1994;8(2):215-20.
- Başar, G. Homeopati ile Bir Şifa Yolculuğu. İstanbul: Mavi Yelken Reklamcılık Yay. Pro. San. ve Tic. Ltd.Şti; 2018.
- Bastaki SM, Chandranath IS, Singh J. The anti-secretory and anti-ulcer activities of esomeprazole in comparison with omeprazole in the stomach of rats and rabbits. Mol Cell Biochem 2008;309:167-75.
- Beceriklisoy HB, Özyurtlu N, Kaya D, Handler J, Aslan S. Effectiveness of Thuja occidentalis and Urtica urens in Pseudopregnant Bitches. Wien Tierarztl Mschr. 2008;95:263-68.
- Bell RJW, Kingston JK, Mogg TD, Perkins NR. The prevalence of gastric ulceration in racehorses in New Zealand. N Z Vet J 2007;55(1):13-8.
- Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 2. Cells of the immune system and inflammation. Evid Based Complement Alternat Med 2006; 3(1):13-24.
- Bernardin F, Martinez Rivera L, Ragetly G, et al. Spontaneous gastrointestinal perforation in cats: a retrospective study of 13 cases. J Feline Med Surg 2015;17:873–79.
- Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. Pharmacol Res. 2001;44:437–50.
- Beutler E. Improved method for determination of blood glutathione. Journal of Laboratory and Clinical Medicine 1963;61,5:882-8.

- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe S E. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews* 2014; 94(2):329-54.
- Bildet J, Guyot M, Bonini F, Grignon MC, Poitevin B, Quilichini R. The effect of dilution of *Apis mellifica* and *Apium virus* on ultraviolet light-induced erythema in the guinea pig. *Ann Pharm Fr.* 1989;47(1):24-32.
- Biplab A, Sudhir KY, Kshama R, Sandip KB, Subrata C. Black tea and theaflavins assist healing of indomethacin-induced gastric ulceration in mice by antioxidative action. *Evid Based Complement Alt Med.* 2011;11:11-22.
- Borra SK, Lagisetty RK, Mallela GR. Anti-ulcer effect of Aloe vera in non-steroidal anti-inflammatory drug induced peptic ulcers in rats. *African Journal of. Pharmacy and Pharmacology.* 2011;5:1867-71.
- Borrelli F, Angelo AI. The plant kingdom as a source of anti-ulcer. *Remedies Phytotherapy Research.* 2000;14,581-91.
- Boston SE, Moens NM, Kruth SA, et al. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2003;64:1369-75.
- Bot G. Zur prophylaxe und Therapie des Metritis-Mastitis-Agalaktie (MMA) Komplexes des Schweines mit Biologischen Arzneimitteln. *Tierarztl Umschau.* 1987;42:907-12.
- Braun U, Eicher R, Ehrensperger F. Type 1 abomasal ulcers in dairy cattle. *J. Vet. Med.* 1991;A,38:357-66.
- Brodie DA, Hanson HM. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterol.* 1960;38:353-60.
- Brodie DA. Experimental peptic ulcer. *Gastroenterol.* 1968;55(1):125-34.
- Brodie DA. Stress ulcer as an experimental model of peptic ulcer disease. In Pfeiffer CJ Editor. *Peptic Ulcer.* Philadelphia: Lippincott;1971;71-83
- Brzozowska I, Strzalka M, Drozdowicz D, Konturek SJ, Brzozowski T. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. Implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. *Current Pharmaceutical Design.* 2014;20(30):4807-15.
- Bulucu D. Mide ülserlerinde melatonin antioksidan etkileri [Uzmanlık Tezi]: Atatürk Üniversitesi; 1998.
- Bunch SE, Johnson SE, Cullen JM. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension in dogs: 33 cases (1982-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 218:392-9.
- Burrows CF. *Gastrointestinal Disorders. Clinical Medicine of the Dog and Cat.* 1st ed. Spain: Manson Pub. Ltd; 2003.
- Büyükcoşkun Nİ. Stres ülseri ve Nöropeptidler. *Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002;28(3):109-13.
- Calberg I, Mannervik B. Purification and characterization of flavoenzyme glutathione reductase from rat liver. *Journal of Biological Chemistry.* 1975;250:5475-80.

- Canakcı CF, Cicek Y, Canakcı V. Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc)* 2005;70:619-28.
- Cariou M, Lipscomb VJ, Brockman DJ, et al. Spontaneous gastroduodenal perforations in dogs: a retrospective study of 15 cases. *Vet Rec.* 2009;165:436–41.
- Casey JS, Casey MA. Using homeopathic first aid in treating wildlife in a field setting. *J Am Hol Vet Med Ass.* 2001;19(5):21-28.
- Chameroy KA, Nadeau JA, Bushmich SL, Dinger JE, Hoagland TA, Saxton AM. Prevalence of non-glandular gastric ulcers in horses involved in a university riding program. *J Equine Vet Sci.* 2006;26(5):207-11.
- Chanudom L, Tangpong J. Anti-Inflammation Property of *Syzygium cumini* (L.) Skeels on Indomethacin – Induced Acute Gastric Ulceration. *Gastroenterology Research and Practice.* 2015.
- Charles SF. Stomach Disorders. *Veterinary Diagnostic Imaging the Dog and Cat.* Mosby; 2003:594-13.
- Chattopadhyay I, Bandyopadhyay U, Biswas K, Maity P, Banerjee RK. Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radical Biology and Medicine* 2006;40, 1397-08.
- Cheng YT, Wu CH, Ho CY, Yen GC. Catechin protects against ketoprofen-induced oxidative damage of the gastric mucosa by up-regulating Nrf2 in vitro and in vivo. *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2013;24(2):475-83.
- Clausen J, Albrecht H. Database on veterinary clinical research in homeopathy. *Homeopathy.* 2010;99:189-91.
- Contreras M, Morales A, Garcia-Amado MA, De Vera M, Bermúdez V, Gueneau P. Detection of *Helicobacter*-like DNA in the gastric mucosa of thoroughbred horses. *Lett Appl Microbiol* 2007;45(5):553-7.
- Çaycı MK. *Hypericum perforatum* ve *Tarantula cubensis* Özülerinin Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Mide Mukozası Hasarına Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi. Doktora tezi, Dumlupınar Üniversitesi 2006.
- Çorum O, Er A, Dik B. Investigation of The Effect of *Tarantula Cubensis* Extract on Acute Phase Response. *Acta Scientiae Veterinariae.* 2016;(44):1414.
- Dalgıç, B. Çocukluk Çağında Gastrit Ve Peptik Ülser, *Klinik Pediatri Dergisi.* 2003;2(1) 26-32.
- Danesh JZ, Duncan A, Russel RI. Effect of intragastric pH on mucosal protective action of sucralofate. *Gut.* 1988;29:1379-85.
- Daure E, Ross L, Webster CR. Gastroduodenal Ulceration in Small Animals: Part 1. Pathophysiology and Epidemiology. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2017 Jan/Feb;53(1):1-10.
- Daurio CP, Holste JE, Andrews FM, Merritt AM, Blackford JT, Dolz F, Thompson DR. Effect of omeprazole paste on gastric acid secretion in horses. *Equine Vet J.* 1999;31,(29):59-62.

- David CT, Micheal LM. Diseases of The Stomach. Ettinger SJ, WB Saunders editors. Textbook of Veterinary Internal Med. Third Edit. Philadelphia: 1989; Part 85.
- Davis M, Willard M, Williamson K, et al. Temporal relationship between gastrointestinal protein loss, gastric ulceration or erosion, and strenuous exercise in racing Alaskan sled dogs. J Vet Intern Med. 2006;20:835–39.
- Davis MS, Willard MD, Nelson SL, et al. Prevalence of gastric lesions in racing Alaskan sled dogs. J Vet Intern Med. 2003;17:311–14.
- Davis MS, Williamson KK. Gastritis and gastric ulcers in working dogs. Front Vet Sci. 2016;Apr4;3:30.
- Deneke SM and Fanburg BL. Regulation of cellular glutathione. Am. J. Physiol. 1989; 257:163-73.
- Dengiz GO, Odabasoglu F, Halici Z, Suleyman H, Cadirci E, Bayir Y. Gastroprotective and antioxidant effects of amiodarone on indomethacin-induced gastric ulcers in rats. Archives of Pharmacal Research. 2007;30:1426-34.
- Deprem O, Yeşildere T. Kedi ve Köpeklerde Homeopatik Bakım. İstanbul: Nobel Tıp Yayınevi; 2017; s.14-24.
- Dik B, Er A, Çorum O. Koyunlarda Tarantula Cubensis Alkolik Ekstraktının (TheraneKron®) Serum Tiyobarbitürik Asit Reaktif Ürünlerine Etkisi, Eurasian Journal of Veterinary Sciences. 2014;30(2):68-71.
- Dimaline R, Varro A. Attack and defense in the gastric epithelium – a delicate balance. Exp Physiol. 2007;92:591–01.
- Dow SW, Rosychuk RA, McChesney AE, et al. Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. Am J Vet Res. 1990;51:1131–8.
- Dowdle SM, Joubert KE, Lambrechts NE, et al. The prevalence of subclinical gastroduodenal ulceration in Dachshunds with intervertebral disc prolapse. J S Afr Vet Assoc. 2003;74:77–81.
- Dubovskiy IM, Martemyanov VV, Vorontsova YL, Rantala MJ, Gryzanova EV, Glupov VV. Effect of bacterial infection on antioxidant activity and lipid peroxidation in the mid gut of *Galleria mellonella* L. larvae (Lepidoptera, Pyralidae). Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology. 2008;148(1):1-5.
- Duval J. Treating mastitis without antibiotics. AGRO-BIO-370-11E, Ecological Agriculture Projects. <http://eap.mcgill.ca/agrobio/ab370-11e.htm/> Erişim Tarihi: 25.12.2021
- Dündar Y, Aslan R. Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi. 1999;2(2):134-42.
- Eggerrotdottir AV, Moe L. A Retrospective Study of Conservative Treatment of Gastric dilatation-volvulus in the dog. Acta Vet Scand. 1995;36:175-84.
- Elbistan B. Peptik ülser hastalığında halk arasında kullanılan bitkiler. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Bitirme Ödevi. Kayseri:2012.

- El-Ashmawy NE, Khedr EG, El-Bahrawy HA, Selim, HM. Nebivolol prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Immunotoxicology*. ep2016;13:4:580-9.
- Entok E, Ustuner MC, Ozbayer C, Tekin N, Akyuz F, Yangi B, Gunes HV. Anti-inflammatuar and anti-oxidative effects of *Nigella sativa* L.:18FDG-PET imaging of inflammation. *Molecular biology reports*. 2014;41(5):2827-34.
- Eraslan E, Güler MC. Deneysel Ülser Modelleri. Bora ES, Özlü C, Editörler. *Klinik Bilimlerde Deney Hayvanı Modelleri*. Ankara: Akademisyen Kitabevi A.Ş; 2020; s.379-82.
- Eren C, Akşit D. Deneysel gentamisin nefrotoksitesi oluşturulan ratlarda *Tarantula cubensis* ekstraktının koruyucu etkilerinin araştırılması [Yüksek Lisans Tezi]. Balıkesir: Balıkesir Üniv. 2020;15.
- Ethell MT, Hodson DR, Hills BA. Ultrastructure of the hydrophobic gastric surfactant in the dog. *Australian-Veterinary Journal*.1999;TT(u):240-4.
- Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Chapter 269. 7th Edition, Saunders, USA: 2010.
- Fan TY, Feng QQ, Jia CR, Fan Q, Li CA, Bai XL. Protective effect of Weikang decoction and partial ingredients on model rat with gastric mucosa ulcer. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1204-9.
- Fennell LC, Franklin RP. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs administered at therapeutic dosages induce gastric ulcers in horses? *Equine Vet Educ*. 2009;21(12): 660-2.
- Fossum TW, Hedlund CS. Gastric and intestinal surgery. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*. 2003;33(5):1117-45.
- Fox JG. The non-H. pylori helicobacters: Their expanding role in gastrointestinal and systemic disease. *Gut*. 2002;50(2):273-83.
- Fraschini F, Dermartini G, Esposti D. Pharmacology of Silymarin. *Clinical Drug Investigation*. 2002;22:51-65.
- Fraser C M, Bergeron J A, Mays A, Aiello S E. *The Merck Veterinary Manual*. Rahway N.J. USA: Merck and Co. Inc; 1991.
- Furr M, Taylor L, Kronfeld D. The effects of exercise training on serum gastrin responses in the horse. *Cornell Vet*. 1994;84(1):41-5.
- Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Reiter RJ, Swarnakar S. Hydrogen peroxide-mediated downregulation of matrix metalloprotease-2 in indomethacin-induced acute gastric ulceration is blocked by melatonin and other antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;41:911-25.
- Gibson RG, Gibson SL, MacNeill AD, Buchanan WW. Homoeopathic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Evaluation by Double-Blind Clinical Therapeutic Trial. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;9(5):453–9.
- Gindzienski A, Zwierz K, Sarosiek J. The role of mucus and its components in protection and repair within the alimentary tract mucosa: Polish experience. *J Physiol Pharmacol*.2003;54(Suppl 3):127–44.

- Gitnick G. Peptic ulcer diseases and treatment. Artun Ş, Editor. İstanbul: Turgut yayıncılık;1997;176.
- Godshalk CP, Roush JK, Finland RB, Sujjena D, Vorhies MW. Gastric perforation associated with administration of ibuprofen in a dog. J. Am Vet Medical Assoc. 1992;201:1734.
- Goodman L, Torres B, Punke J, et al. Effects of firocoxib and tepoxalin on healing in a canine gastric mucosal injury model. J Vet Intern Med. 2009;23:56–62.
- Gönül R, Koenhemi, L Aydın, H. Tarantula cubensis Ekstraktının Koyunlardaki Elektrokardiyografik Durum ve İz Elementler Üzerindeki Etkileri. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2015;41(1):79-83.
- Gözcü L. Ratlarda indometazinle oluşturulan mide ülserlerinde Hippophae rhamnoides L. (Yabani iğde) yaprak ekstresinin antiülserojenik etkilerinin incelenmesi[Yüksek Lisans Tezi]. Erzurum: Atatürk Üniversitesi; 2014.
- Gray B. Homeopathy: science or myth?. North Atlantic Books; 2000.
- Gregory E, Goscini S, Fridovich I. Superoxide Dismutase and Oxygen Toxicity in a Eukaryote. J. Appl. Bacteriol. 1974;117:456.
- Groth W, Berner H. Untersuchungen über das labmagengeschwür des kalbes bei milchaustauschermast und bei frühontwöhnung. Zbi.Vet.Med. 1971;A,18:481-98.
- Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. Am J Health Syst Pharm. 2007;64:1396–1400.
- Gualtieri M, Monzeglio MG, Scanziani E. Gastric neoplasia. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1999;29:415–40.
- Gualtieri M. Endoscopic imaging of gastric neoplasia. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. Mar. 2001;29(2):415:40.
- Guandalini, S. Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. J Clin Gastroenterol. 2011;45 Suppl: S149-53.
- Guha P, Dey A, Chatterjee A, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Pro-ulcer effects of resveratrol in mice with indomethacin-induced gastric ulcers are reversed by L-arginine. British Journal of Clinical Pharmacology. 2010;159:726-34.
- Guilford WG, Strombeck DR, Rogers Q, Firieck OC, Lawoko C. Development of gastroscopie food sensitivity testing in dogs. J. Vet. Int. Med. 1994;Nov-Dec.8;6:214-22.
- Gultiken N, Guvenc T, Kaya D, Agaoglu AR, Ay SS, Kucukaslan I, Emre B, Findik M, Schafer-Somi S, Aslan S. Tarantula cubensis extract alters the degree of apoptosis and mitosis in canine mammary adenocarcinomas. J Vet Sci. 2015;16:213-9.
- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem. 1995;41:1819-28
- Güzelbektaş H, Aslan V. The Comparisons between Endoscopic and Laboratory Findings of the Gastric Abnormality in the Dogs. Eurasian Journal of Veterinary Sciences. 2004;20:95-102.

- Hagymasi K, Tulassay Z. Infection: New pathogenetic and clinical aspects. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6386–99.
- Hahnemann S. *Organon of Homoeopathic Medicine* 1849. 3rd American Edition. New York: William Raddle; 1849.
- Hahnemann S. *Organon of the Rational Art of Healing.* London: Forgotten Books, 2013; p.214.
- Halici M, Kufrevioglu OI, Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, Aslan A. The ethanol–water extract of *Ramalina Capitata* has gastroprotective and antioxidative properties: An experimental study in rats with indomethacin-induced gastric injuries. *J. Food Biochem.* 2011;35:11–26.
- Halici M, Odabasoglu F, Suleyman H, Cakir A, Aslam A, Bayir Y. Effect of water extract of *Usnea longissima* on antioxidant enzyme activity and mucosal damage caused by indomethacin in rats. *Phytomedicine.* 2005;12, 656–62.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*, Third edition. New York, USA: Oxford University Press; 1999;246–351.
- Ham M, Akiba Y, Takeuchi K, Montrose MH, Kaunitz JD. Gastroduodenal Mucosal Defense. In *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 5th ed. Johnson L, Editör. New York, USA: Academic Press;2012;Volume 1,pp.1169–208.
- Hamilton D. *Homeopathic care for cats and dogs.* California: North Atlantic Books, 1999; p. 504.
- Hammond CJ, Mason DK, Watkins KL. Gastric ulceration in mature Thoroughbred horses. *Equine Vet J* 1986;18(4):284–7.
- Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Redox biology and gastric carcinogenesis: the role of *Helicobacter pylori*. *Redox Report Journal.* 2011;16(1):1–7.
- Hanson HM, Brodie DA. Use of the restrained rat technique for study of the antiulcer effect of drugs. *J Appl Physiol.* 1960;15:291–4.
- Happe RP, Van der Brow WE, Van der Gaag I. Duodenogastric reflux in the dog, clinicopathological study. *Res Vet Sci.* 1982;Nov,33;3:280–6.
- Hatipoğlu FŞ. Homeopati, bazı homeopatik maddeler ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. *Türk Vet Hek Dern Derg.* 1996; 8(4):47–53.
- Hepburn RJ, Proudman CJ. Treatment of ulceration of the gastric glandular mucosa: Retrospective evaluation of omeprazole and sucralfate combination therapy in 204 sport and leisure horses. *Proc 11th International Equine Colic Research Symposium.* 7th - 10th July, 2014, Dublin, Ireland. p.108.
- Hepburn RJ. Endoscopic examination of the squamous and glandular gastric mucosa in sport and leisure horses: 684 horses (2005– 2011). *Proc 11th International Equine Colic Research Symposium.* 7th -10th July, 2014, Dublin, Ireland. p. 5.
- Hinton LE, McLoughlin MA, Johnson SE, et al. Spontaneous gastroduodenal perforation in 16 dogs and seven cats (1982–1999). *JAm Anim Hosp Assoc.* 2002;38:176–87.

- Hwang CY, Han HR, Youn HY. Prevalence and clinical characterization of gastric *Helicobacter* species infection of dogs and cats in Korea. *J Vet Sci* 2002;3:123–33.
- Işık M. Deneyisel stres modeli ile indüklenen gastrik lezyonlara karşı *Lactobacillus rhamnosus*'un koruyucu etkilerinin araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tez. Eskişehir: 2016.
- Jakovljevic S. Gastric radiography and gastroscopy in the dog, *The Vet. Anim. Res.* 1988;2,172-u32.
- Janssen AM, Bosman CB, Van Duijn W, Oostendorp-van de Ruit M M, Kubben FJ, Griffioen Lamers CB, Van Krieken JH, Van de Velde CJ, Verspaget HW. Superoxide dismutases in gastric and esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(8):3183-92.
- Jassim A, Yousif AAR, Khashash QH. Study on Abomasal Ulcer in Sheep in Iraq *International Journal of Advanced Research*. 2014;Volume 2,Issue 1:342-9.
- Jenkins CC, Blackford JT, Andrews F, Frazier DL, Mattsson H, Olovsson SG, Peterson A. Duration of antisecretory effects of oral omeprazole in horses with chronic gastric cannulae. *Equine Vet J*. 1992;24(13):89-92.
- Jensen R, Spraker TR, Glock RD, Jones RL, Collins JK, Falck DE, Kerschen R, Hoff R L. Abomasal erosions in feedlot cattle. *American Journal of Veterinary Research* 1992;53:110-5.
- Jonsson H, Egenvall A. Prevalence of gastric ulceration in Swedish Standard breeds in race training. *Equine Vet J*. 2006;38(3):209-13.
- Jubb KVF, Kennedy PC, Palmer N. Pathology of domestic animals. Academic Press. San Diego, New York, Boston. London, Sydney, Tokyo, Toronto: 1993.
- Kahn CM. The Merck Veterinary Manual [Internet]. (9th ed) NJ, USA: Merck & Co. Inc; 2008; [Erişim Tarihi: 02 Haziran 21]: http://merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/present/mvm_about.htm
- Kaiser D. Wiederentdeckt: ein grundlegendes Manuskript Hahnemanns. *ZKH* 1989; 33(3): 112-20.
- Kang DH, Han ME, Song MH, Lee YS, Kim EH, Kim HJ, et al. The role of hedgehog signaling during gastric regeneration. *Journal Gastroenterol*. 2009;44(5):372-9.
- Kaplan KA, Odabasoglu F, Halici Z, Halici M, Cadirci E, Atalay F, et al. Alpha-lipoic acid protects against indomethacin-induced gastric oxidative toxicity by modulating antioxidant system. *J. Food Sci.* 2012;77:224-30.
- Kapui Z, Boér K, Rózsa I, Blaskó G, Hermecz I. Investigations of indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Arzneimittelforschung*, 1993;43(7):767-71.
- Katary MA, Salahuddin A. Gastroprotective effect of vanillin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats: protective pathways and anti-secretory mechanism. *Clin Exp Pharmacol*. 2017;7:2.
- Katsumi A. Experimentation on causation of abomasal ulcer in beef cattle by restriction of roughage feeding. *Bull. Azabu Univ. Vet. Med.* 1984;5(2):161-97

- Kaur S, Kaur U. Tandon C. Dhawan V. Ganguly N K. Majumdar S. Gastropathy and defense mechanisms in common bile duct ligated portal hypertensive rats. *Mol. Cell. Biochem.* 2000;203(1-2):79-85.
- Kaya S. Homeopati ve tıbbi bitkiler. *Veteriner Farmakoloji*, 4. Baskı, Ankara: Medisan, 2007.
- Kaya S. Kaya S. Pirinçci İ. Ünsal A. Traş B. Bilgili A. Akar F. Editörler. *Veteriner Farmakoloji* (5. baskı), cilt 2 Ankara: Medisan Yayınevi; 2009.
- Kayaalp OS. Peptik Ülser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Özdemir O, Topal G, Yıldırım A, Kayaalp O, Editörler. *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (13. baskı). Ankara: Pelikan Kitabevi; 2012; 1409-22.
- Kayne SB. *Homeopathic Pharmacy: Theory and Practice*. Second Edition. Philadelphia: Elsevier, 2006;p.386.
- Kekec Y, Paydas S, Tuli A, Zorludemir S, Sakman G, Seydaoglu G. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointestinal cancer. *Eur. J. Intern. Med Medicine*. 2009;20(4):403-6.
- King G F, Venoms as a platform for human drugs: Translating toxins into therapeutics, *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011;11(11):1469–84.
- King LS. *The Medical World of the Eighteenth Century*. Chicago: University of Chicago Press. 1958; p.346.
- Kırşan İ. İneklerde mastitislerin homeopatik tedavisi (yeni bir tedavi alternatifi olabilir mi?). *Türkiye Klinikleri J Vet Sci.* 2010;1(1):57-60.
- Kobayashi T, Ohta Y, Yoshino J, Nakazawa S. Teprenone promotes the healing of acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats by inhibiting neutrophil infiltration and lipid peroxidation in ulcerated gastric tissues. *Pharmacol. Res.* 2001; vol. 43, no.1:pp.23–30.
- Komnenou AT, Georgiades GK, Savvas I, Dessiris A. Surgical treatment of gastric impaction in farmed ostriches. *Journal of veterinary medicine. Clin. Med. Pathol.* 2003;50(9):474-7.
- Kulkarni AC, Kuppasamy P, Parinandi N. Oxygen, the lead actor in the pathophysiologic drama: enactment of the trinity of normoxia, hypoxia, and hyperoxia in disease and therapy. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9(10):1717-30.
- Kurt H, Özbayer C, Değirmenci İ, Burukoğlu Dönmez D, Saadat SM, Üstüner MC, *Bozok Tıp Dergisi.* 2016;cilt.6, sa.3, ss.62-8.
- Kuwayama, H, Matsuo Y, Eastwood GL. Effects of Sucrulfate, lansoprazole & cimetidine on the delayed healing by hydrocortisone sodium phosphate of chronic gastric ulcers in the rat. *Am. J. Med.* 1991; 91: 151.
- Kwiecien S, Jasnos K, Magierowski M, Sliwowski Z, Pajdo R, Brzozowski B, Mach T, Wojcik D, Brzozowski T. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *J. Physiol.* 2014;65(5):613-22.
- Lacy ER. Gastric mucosal defenses after superficial injury, *Clinic Internal Medicine.* 1987;10:189.

- Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*. 2008;135(1): 41–60.
- Lanza F, L Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *American Journal of Gastro-enterology*. 2009;104(3):728-38.
- Lartillot S, Kedziora P, Athias A. Purification and characterization of a new fungal catalase. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*. 1988;18(3):241-6.
- Lavanya G, Sivajyothi R, Manjunath M, Parthasarathy PR. Fate of biomolecules during carbon tetrachloride induced oxidative stress and protective nature of *Ammoniac baccifera* Linn.: A natural antioxidant. *Int. J. Green Pharm*. 2009;3,300-5 p.
- Lawrance RA, Burk RF. Glutatyon peroxidase activity in selenium deficient rat liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1976;71(4):952-8.
- Le Jeune SS, Nieto JE, Dechant, JE, Snyder JR. Prevalence of gastric ulcers in Thoroughbred broodmares in pasture: a preliminary study. *Vet J*. 2009;181(3): 251- 5.
- Lee H, Hansson H A, Norström E, Helander HF. Immunoreactivities for epidermal growth factor (EGF) and for EGF receptors in rats with gastric ulcers. *Cell Tissue Res*. 1991;265(2):211-8.
- Lee IC, Baek HS, Kim SH, Moon C, Park SH, Kim SH, Shin IS, Park SC, Kim JC. Effect of diallyl disulfide on acute gastric mucosal damage induced by alcohol in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2014;34(3):227-39.
- Lee IC, Baek HS, Kim SH, Moon C, Park SH, Kim SH, Shin IS, Park SC, Kim JC. Effect of diallyl disulfide on acute gastric mucosal damage induced by alcohol in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2014;34(3):227-39.
- Lester GD, Robinson I, Secombe C. Risk Factors for Gastric Ulceration in Thoroughbred Racehorses. Canberra: Australian Government: Rural Industries Research and Development Corporation; 2008;pp.1- 42.
- Lichtenberger LM. The Hydrophobic Barrier Properties of Gastrointestinal Mucus. *Annu Rev Physiol*. 1995; 57(1):565-83.
- Lippincott CL, Schulman AJ. Gastric DilatationVolvulus-Torsion Syndrome. Ettinger SJ editör. *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Volume 2*, Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 1989; pp: 1278- 88.
- Liptak JM, Hunt GB, Barrs VR, et al. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and a review of the literature. *J Feline Med Surg*. 2002;4:27–42.
- Longmire AW, Swift LL, Roberts II, LJ, Awad JA, Burk RF, Morrow JD. Effect of oxygen tension on the generation of F2-isoprostanes and malondialdehyde in peroxidizing rat liver microsomes. *Biochem. Pharmacol*. 1994;47(7):1173-7.
- Lorenzo-Figueras M, Merritt AM. Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses. *Am J Vet Res*. 2002;63(11): 1481-7.
- Lu WY, Rhoney DH, Boling WB, et al. A review of stress ulcer prophylaxis in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 1997;41:416–25.

- Luthersson N, Hou Nielsen K, Harris P, Parkin TDH. Equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark and the influence of age, sex, temperament, breed and workload. *Equine Vet J*. 2009a;41: 619-24.
- Luthersson N, Hou Nielsen K, Harris P, Parkin TDH. Risk factors associated with equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. *Equine Vet J*. 2009b; 41(7): 625-30.
- Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D. Color atlas of pharmacology. 2nd ed. New York: Thieme Stuttgart; 2000; p.166.
- MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet RA. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 1993;202(1): 71-7.
- MacAllister CG, Sangiah S, Mauromoustakos A. Effect of a histamine H₂ type receptor antagonist (WY 45, 727) on the healing of gastric ulcers in ponies. *J Vet Intern Med*. 1992; 6(5): 271-5.
- MacAllister CG. A review of medical treatment for peptic ulcer disease. *Equine Vet J Suppl*. 1999; 31(29): 45-9.
- McClure SR, Glickman LT, Glickman NW. Prevalence of gastric ulcers in show horses. *J Am Vet Med*. 1999; 215(8): 1130-33.
- Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease *Lancet*. 2009;374(9699):1449-61.
- Mamak N, Devrim A K, Aksit H, Aytekin I, Yıldız R. Levels of antioxidant substances, acute phase response and lipid peroxidation in the left and right abomasum displacement in cows. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2013;16(4):731-3.
- Mamak N, Yıldız R. Süt Sığırlarında Abomasum Deplasmanı “Tanımı, Çeşitleri, Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Patogenez”. Temizsoylu MD, Editör. Süt Sığırlarında Abomasum Deplasmanları ve Cerrahi Tedavi Alternatifleri. Ankara; Türkiye Klinikleri; 2018; p.1-9.
- Mansfield CS, James FE, Robertson ID. Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J Am Vet Med Assoc*. 2008;233:936–4.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5
- Marshall TS. Abomasal ulceration and tympany of calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2009;25:209-20.
- Martini A, Tambini P, Miccinesi M, Bozzi R. Homeopathic medicine: research data from Italy. Hovi M, Vaarst M, Editörler. In: Positive Health: Preventive Measures and Alternative Strategies. Denmark: Proceedings of the Fifth NAHWOA Workshop Rodding; 11-13 November 2001;pp.32-40.
- Matteo F, Luca A, Rocchina C, Marco T, Corrado B. Pathophysiology of gastric ulcer development and healing: Molecular mechanisms and novel therapeutic options. Chai J Editör. *Peptic Ulcer Disease*. 2011; ISBN 978-953-307-976-9:113-42.

- Mathew KA, Paley DM, Foster RA, Valliant AE, Young SS. A comparison of ketorolac with flunixin, Butorphenon and oxymorphone in controlling post operative pain in dogs. *Canadian Vety. Journal*. 1996;37(9):557-67.
- Matthews GM, Howarth GS, Butler RN. Nutrient and antioxidant modulation of apoptosis in gastric and colon cancer cells. *Cancer Biology & Therapy*. 2006;5(6):569-72.
- Maxie GG. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2 (Vol. 2). Elsevier health sciences; 2015.
- Mazaki-Tovi M, Segev G, Yas-Natan E, et al. Serum gastrin concentrations in dogs with liver disorders. *Vet Rec*. 2012;171:19.
- Meister A. Selective modification of glutathione metabolism. *Science*. 1983;220,:472-7.
- Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res. Suppl*. 1994;54, 1969s-1975s.
- Menguy R, Desbaillets L. The gastric mucous barrier: influence of protein-bound carbohydrate in mucus on the rate of proteolysis of gastric mucus. *Ann Surg*. 1968;168(3):475–82.
- Merritt AM, Sanchez LC, Burrow JA, Church M, Hill S. Bioavailability of Gas-trogard vs. three generic compounded omeprazole preparations in mature horses. *Proc 7th International Colic Research Symposium, Manchester, UK: 2002; p.81*.
- Merritt AM, Sanchez LC, Burrow JA, Church M, Ludzia S. Effect of GastroGard and three compounded oral omeprazole preparations on 24 h intragastric pH in gastrically cannulated mature horses. *Equine Vet J*. 2003;35(7):691-5.
- Metzler D. *The Chemical Reactions of Living Cells*. 2 edition ed: Academic Press; 2003.
- Minaiyan M, Sajjadi SE, Amini K. Antiulcer effects of Zataria multiflora Boiss. on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Avicenna J. Phytomedicine*. 2018;8(5), 408-15.
- Mishra A, Arora S, Gupta R, Manvi, Punia RK, Sharma AK. Effect of Feronia elephantum (Corr) Fruit Pulp Extract on Indomethacin-induced Gastric Ulcer in Albino Rats. *Trop. J. Pharm. Res*. December 8 2009;(6):509-14.
- Moore J. *Dog Diseases Treated by Homeopathy*. 7th Edition. New Delhi, India: B. Jain Publishers (P) Ltd. 2007; p. 175.
- Moyaert H, Decostere A, Vandamme P, Debruyne L, Mast J, Baele M, Ceelen L, Ducatelle R, Haesebrouck F. *Helicobacter equorum* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from horses faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2007;57(2): 213-8.
- Murray MJ, Eichorn ES. Effects of intermittent feed deprivation, intermittent feed deprivation with ranitidine administration, and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in horses. *Am J Vet Res*. 1996;57(11): 1599-603.
- Murray MJ, Grodinsky C. The effect of famotidine, ranitidine and magnesium hydroxide/aluminium hydroxide on gastric fluid pH in adult horses. *Equine Vet J*. 1992;24 (11):52-5.

- Murray MJ. Aetiopathogenesis and treatment of peptic ulcer in the horse: a comparative review. *Equine Vet J Suppl.* 1992;24 (13): 63-74.
- Murray MJ. Diagnosing and treating gastric ulcers in foals and horses. *Vet Med.* 1991; 8: 820-7.
- Murray MJ. Diseases of the stomach. Smith BP, Editör. *Large Animal Internal Medicine.* 3 rd ed. Missouri, Mosby: Elsevier; 2009; p.695-702.
- Murray MJ. Equine model of inducing ulceration in alimentary squamous epithelial mucosa. *Dig Dis Sci.* 1994; 39(12): 2530-35.
- Nakamura T. Pathological studies on ulceration in the abomasum of cattle. *Bulletin Faculty Agriculture, TUAL.* 1986;28:1-47.
- Namiot Z, Kemon A, Stasiewicz J, Marcinkiewicz M, Namiot A, Gorski J. Adenosine Deaminase Activity in Gastric Cancer. *Cancer Lett.* 1994;82, 95-98.
- Nassini R, Andre E, Gazzieri D, De Siena G, Zanasi A, Geppetti P, Materazzi S. A bicarbonate-alkaline mineral water protects from ethanol-induced hemorrhagic gastric lesions in mice. *Biol Pharm Bull.* 2010; 33:1319-23.
- National Institutes of Health Press Release [Internet]. 2009. [Erişim tarihi: 16 Eylül 2021]. NIH Study Finds Low Short-term Risks After Bariatric Surgery for Extreme Obesity 2009.. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-finds-low-short-term-risks-after-bariatric-surgery-extreme-obesity>
- Neiger R, Dieterich C, Burnens A, Waldvogel A, Corthe'sy-Theulaz I, Halter F, Lauterburg B, Schmassmann A. Detection and prevalence of Helicobacter infection in pet cats. *J Clin Microbiol.* 1998;36:634–37.
- Neiger R, Simpson KW. Helicobacter infection in dogs and cats: facts and fiction. *J Vet Intern Med.* 2000;14:125–133.
- Nguelefack TB, Feumebo CB, Ateufack G, Watcho P, Tatsimo S, Atsamo AD, Tane P, Kamanyi A. Anti-ulcerogenic properties of the aqueous and methanol extracts from the leaves of Solanum torvum Swartz (Solanaceae) in rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2008;119(1), 135-140.
- Noda A, Nakata S, Koike Y, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension Research.* 2007;vol. 30, no. 8, pp. 669–76, 2007.
- Odabasoglu F, Cakir A, Suleyman H, Aslam A, Bayir Y, Halici M. Gas-troprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacininduced gastric ulcer in rats, *J Ethnopharmacol.* 2006; 103,59–65.
- Odabaşoğlu F, Halici Z, Cakir A, Halici M, Aygun H. Beneficial effects of vegetable oils (corn, olive and sunflower oils) and α -tocopherol on anti-inflammatory and gastrointestinal profiles of indomethacin in rats. *European Journal of Pharmacology.* 2008;591, 300-306.
- Ohashi T, Sakata J, Haraguchi Y, Eto T. Effect of lansoprazole on peptic ulcers. *Journal of clinical gastroenterology.* 1995;20 Suppl 2, S83-5.

- Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models--the history and state of the art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(8):1321-41.
- Okkay IF, Okkay U, Karatas O. Effects of *Rhodiola rosea* on indomethacin-induced gastric injury. *Dicle Tıp Dergisi.* 2021;48(4): 732-39.
- Oluwabunmi IJ, Abiola T. Gastroprotective effect of methanolic extract of *Gomphrena celosioides* on indomethacin induced gastric ulcer in Wistar albino rats. *Int J App Basic Med Res.* 2015;5:41-5.
- Owen D. What is health? Owen D. Editör. *Principles and Practice of Homeopathy.* Philadelphia, USA: Elsevier; 2007; pp. 3-19.
- Özbek Şebin S. Sıçan Böbrek İskemi Reperfüzyon Modelinde *Tarantula cubensis* Ekstraktının Etkileri. (Doktora Tezi). 2019; <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi.> (547419).
- Özdemir A, Okuroğlu N. Uzun süreli proton pompa inhibitörü kullanımı ve komplikasyonları. *Boğaziçi Tıp Derg.* 2015;2:35-42.
- Özyurtlu N, Alaçam E. Effectiveness of homoeopathy for the treatment of pseudopregnancy in bitches. *Turk J Vet Anim Sci.* 2005;29: 903-907.
- Özyurtlu N, Aslan S. Homeopati ve veteriner hekimliğinde kullanımı. *Vet Hek Der Derg.* 2007;7(1): 39-41.
- Palileo C, Kaunitz JD. Gastrointestinal defense mechanisms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011;27:543–548.
- Pan, Q, Shai O, Leo JL, Brendan JF, Benjamin JB. Deep surveying of alternative splicing complexity in the human transcriptome by high-throughput sequencing. *Nature Genetics.* 2008; vol. 40, pp. 1413–1415.
- Papasouliotis K, Gruffydd-Jones TJ, Werret G, Brown PJ, Pearson GR. Occurrence of 'gastric *Helicobacter*-like organisms' in eats. *Vet. Rec.* 1997;140:369-370.
- Park SH, Hong H, Han YM, Kangwan N, Kim SJ, Kim EH, Hahm KB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sparing effects of glucosamine hydrochloride through N-glycosylation inhibition; strategy to rescue stomach from NSAID damage. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2013;64, 157-165.
- Park SH, Hong H, Han YM, Kangwan N, Kim SJ, Kim EH, Hahm KB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sparing effects of glucosamine hydrochloride through N-glycosylation inhibition; strategy to rescue stomach from NSAID damage. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2013;64, 157-165.
- Parrah JD, Moulvi BA, Gazi MA, Makhdoomi DM, Athar H, Dar S, Mir AQ. Gastric ulceration in dog: A review, *World.* 2013;6(7): 449-454, doi:10.5455/vetworld.2013.449-454
- Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology.* 1982;82(1), 9-15.
- Pearson GR, Welchman DB, Wells M. Mucosal changes associated with abamasaal ulceration in veal calves. *Vet.Rec.* 1987;121, 557-559.

- Pekmezci D, Gültiken N. Homeopatinin prensipleri ve veteriner hekimlikte kullanımı. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg.* 2015;12(1):49-56.
- Périco LL, Rodrigues VP, Ohara R, Bueno G, Alfieri Nunes VV, Cássia dos Santos R, et al. Sex-specific effects of *Eugenia punicifolia* extract on gastric ulcer healing in rats. *World Journal of Gastroenterology.* 2018;24(38), 4369-4383.
- Peters RM, Goldstein RE, Erb HN, et al. Histopathologic features of canine uremic gastropathy: a retrospective study. *J Vet Intern Med.* 2005;19:315–320.
- Polat B, Albayrak Y, Süleyman B, Dursun H, Odabaşoğlu F, Yiğiter M, Halıcı Z, Süleyman H. Antiulcerative effect of dexmedetomidine on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacological Reports.* 2011;63, 518-526.
- Porchet N, Aubert JP. MUC genes: mucin or not mucin? That is the question. *MedSci M/S.* 2004;20(5):569–74.
- Poyton RO, Castello PR, Ball KA, Woo DK, Pan N. Mitochondria and hypoxic signaling: a new view. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2009;1177, 48-56.
- Pritchard KAJr, Ackerman AW, Gross ER, Stepp DW, Shi Y, Fontana JT, Baker JE, Sessa WC. Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric-oxide synthase. *Journal of Biological Chemistry.* 2001;276(21), 17621-17624.
- Rabuffo TS, Orsini JA, Sullivan E, Engiles J, Norman T, Boston R. Associations between age, sex and prevalence of gastric ulceration in standardbred racehorses in training. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(8): 1156-9.
- Rabuffo TS, Orsini JA, Sullivan E, Engiles J, Norman T, Boston R. Associations between age, sex and prevalence of gastric ulceration in standardbred racehorses in training. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(8): 1156-9.
- Radostits MO, Gay CC, Hinchcliff WK, Constable DP. *Veterinary Medicine.* 10th Edition. London: Saunders Ltd, London: 2007; pp. 370-374.
- Ransom S. *Homoeopathy: What Are We Swallowing?* England: Credence Publisher; 1999; p. 124.
- Recordati C, Gualdi V, Craven M, et al. Spatial distribution of *Helicobacter* spp. in the gastrointestinal tract of dogs. *Helicobacter.* 2009;14:180–191.
- Reed SK, Messer NT, Tessman RK, Keegan KG. Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *Am J Vet Res.* 2006;67(3): 398-402.
- Richardson-Boedler C. The brown spider *Loxosceles laeta*: source of the remedy *Tarentula cubensis*? Homeopathy. 2002;91, 166-170.
- Richter C. Do Mitochondrial-DNA Fragments Promote Cancer and Aging. *Febs Letters* 1988;241:1-5.
- Roeder BL, Chengapa MM, Nagaraja TG. Experimental induction of abdominal tympany, abomasitis, and abomasal ulceration by intraruminal inoculation of *Clostridium perfringens* type A in neonatal calves. *American Journal of Veterinary Research.* 1988;49, 201-207.

- Rohrer CR, Hill RC, Fischer A. Gastric on aspirin induced gastritis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1999;52:658-661.
- Ruddock EH. *The Pocket Manual of Homeopathic Veterinary Medicine*. Lade G, Editör. London: B Jain Publishers Pvt Ltd; reprint 1879 London Hom Pub co edition; 2007; p.134.
- Sabiu S, Garuba T, Sunmonu T, Ajani E, Sulyman A, Nurain I, Balogun A. Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. *Toxicology Reports*. 2015;2,261-267, <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.01.002>.
- Saez NJ, Senff S, Jensen JE, Er SY, Herzig V, Rash LD, King GF. Spider-Venom Peptides as Therapeutics, *Toxins (Basel)*. 2010;2(12), 2851–2871.
- Sahani MK. *Principles and Practice of Homoeopathic Pharmacy for students*; 1 stedn; B.Jain Publishers (P) Ltd.2007;Pp: 6-8.
- Sandin A, Skidell J, Häggström J, Girma K, Nilsson G. Post-mortem findings of gastric ulcers in Swedish horses up to 1 year of age: A retrospective study 1924–1996. *Acta Vet Scand.* 1999;40(2): 109–20.
- Sandin A, Skidell J, Häggström J, Nilsson G. Post mortem findings of gastric ulcers in Swedish race horses older than age one year: a retrospective study of 3715 horses, (1924–1996). *Equine Vet J* 2000; 32(1): 36– 42.
- Sardari K, Mohri M, Sabzevari S, Fathi B. Effects of the Theranekron® an Alcoholic Extract of The Tarantula Cubensis” on Hematology and Serum Biochemical Properties in Horses. *Iranian Journal of Veterinary Science and Technology*. 2014;3(2), 9-16.
- Sass, B. Perforating gastric ulcer associated with lead poisoning in a dog .*J Am Vet Med Assoc.* 1970;157: 76.
- Savran B. Sıçanlarda gelişen stres ülserini önlemede caffeic acid phenethyl ester'in etkileri. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Denizli: 2009.
- Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* 1998; 104: 43-51.
- Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008, 134, 1842-1860.
- Schubert ML. Hormonal regulation of gastric acid secretion. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10:523–527.
- Scott DW, Miller WH, Senter DA, Cook PC, Kirker JH, Cobb SM. Treatment of canine atopic dermatitis with a commercial homeopathic remedy: A single-blinded, placebo-controlled study. *Can Vet J.* 2002; 43(8): 601-3.
- Shackelford RE, Kaufmann WK, Paules RS. Oxidative stress and cell cycle checkpoint function. *Free Radical Biology and Medicine* 2000;28:1387-1404.
- Shah R. Scientific method of preparing homeopathic nosodes. *Indian J Res Homeopath.* 2014;8:166-74

- Shay H, Komarov SA, Fels SS, Meranze D, Gruenstein M, Siplet H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol.* 1945; 5:45-48.
- Šilhavá M, Šoch M, Lukešová D. Recurrence of mastitis in cattle treated either by allopathic, preventive homeopathic or combined therapy. *Agricultura Tropica et Subtropica.* 2005; 38(3-4),57-63.
- Simons SM, Kennedy RG. Gastrointestinal problems in runners. *Curr Sports Med Rep.* 2004;3:112–116.
- Simpson KW, Burrows EC. Gastritis, ulcers and *Helicobacter* spp. in Humans, dogs and cats. *Waltham Focus.* 1997;Vol 7, No 3.
- Similicure. *Tarantula cubensis* [Internet]. 2021. [Erişim Tarihi 12 Aralık 2021]. Erişim adresi: https://considera.co.uk/hxx/index.php?main_page=popup_image&pID=371
- Smith DF, Munson L, Erb HN. Abomasal ulcer disease in adult dairy cattle. *Cornell Vet.* 1983;73, 213- 224.
- Sönmez G. Sığırların abomasum erozyon e ülserleri üzerinde patolojik çalışmalar. *Vet. Bil Derg.* 1996; 12. 1:55- 64.
- Spee LA. Association between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in children. *Pediatrics.* 2010;125 (3):651-669.
- Stampa S. A field trial comparing the efficacy of sulfamonomethoxine, penicillin, and tarantula poison in the treatment of pododermatitis circumspecta of cattle. *J S Afr Vet Assoc.* 1986;57:91–3
- Stancova V, Zikova A, Svobodova Z, Kloas W. Effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) naproxen on gene expression of antioxidant enzymes in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015; 40(2), 343-348.
- Stanton ME, Bright RM. Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *J Vet Intern Med.* 1989;3:238–244.
- Stanway A. *Alternative Medicine-a Guide to Natural Therapies*, USA: Godfrey Cave Associates Ltd. 1992; p.160.
- Strombeek DR. Chronic gastritis, gastric retention and gastric neoplasms. Strombeek DR, Davis CA editors. *Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: Stonegatepub; 1992.
- Su J, Guo CJ, Wei J, Yang J, Jiang Y, Li A. Protection against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by oral pretreatment with quercetin. *Biomedical and Environmental Sciences.* 2003;16(1), 1-8.
- Sugata H, Ueno T, Shimosegawa T, Yoshimura T. Direct detection of nitric oxide and its roles in maintaining gastric mucosal integrity following ethanol-induced injury in rats. *Free Radical Research.* 2003;37(2), 159-169.
- Suleyman H, Demirezer LO, Kuruuzum-Uz A, Akcay F. Gastroprotective and antiulcerogenic effects of *Rumex patientia* L. extract. *Pharmazie.* 2002;57:204-205.
- Sullivan M, Yool DA. Gastric disease in the dog and cat. *The Veterinary Journal* 1998;156, 91-106.

- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*. 1988;34, 497-500.
- Swaby H, Gregory NG. A note on the frequency of gastric ulcers detected during post-mortem examination at a pig abattoir. *Meat Science*. 2012;90, 269–271.
- Swarnakar S, Ganguly K, Kundu P, Banerjee A, Maity P, Sharma AV. Curcumin regulates expression and activity of matrix metalloproteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280, 9409-9415.
- Swindle E J. Metcalfe D D. The role of reactive oxygen species and nitric oxide in mast cell-dependent inflammatory processes. *Immunological Reviews*. 2007; 217, 186-205.
- Sykes BW, Sykes KM, Hallowell GD. A comparison of two doses of omeprazole in the treatment of EGUS: A blinded, randomised, clinical trial. *Equine Vet J*. 2014; 46(4): 416-21.
- Sykes BW, Underwood C, McGowan C, Mills P. Pharmacokinetics and bioavailability of five commercially available formulations of omeprazole. *J Vet Pharm Ther*. 2015;46 (47):1–6.
- Takeuchi K, Ueshima K, Hironaka Y, et al. Oxygen free radicals and lipid peroxidation in the pathogenesis of gastric mucosal lesions induced by indomethacin in rats. Relation to gastric hypermotility. *Digestion*. 1991;49:175-84.
- Takeuchi K. Prostaglandin EP receptors and their roles in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. *Adv Clin Chem*. 2010;51(C):121-44. doi:10.1016/S0065-2423(10)51005-9 16.
- Takiguchi M, Yasuda J, Hashimoto A, Ochiai K, Itakura C. Esophageal gastric adenocarcinoma in dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*. 1997;Jan-Feb. 33: 1, 42-44.
- Tamzali Y, Marguet C, Priymenko N, et al. Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses. *Equine Vet J*. 2011;43:141–144.
- Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. The mechanisms of gastric mucosal injury: focus on microvascular endothelium as a key target. *Curr Med Chem*. 2012;19:4–15.
- Taşdemir B, Boyacıoğlu M. Ratlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser üzerine silimarinin koruyucu etkileri. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg*. 2019;16(2):109-14.
- Thomas J. Siman F. *Diseases of dairy cattle* 2 th Edition. London: Saunders Ltd; 2007; pp. 164-74.
- Tomlinson J, Blikslager A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222(7): 946-51.
- Turgut K, Ok M. *Kedi ve Köpek Gastroenetrolojisi*. Konya: Bahçıvanlar Basım; 2001.
- Turner P, Clinical trials of homoeopathic remedies. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;9(5): 443-4.
- Usman D, Sunday OF, Gabrie AT. Effects of L-arginine and L-citrulline on Indomethacin-Induced Gastric Ulceration and Gastric pH in Male Albino Rats *European J Med Plants*. 2014;4(6):623-40.

- Uygun A. (2013) Uzun süre proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılacaksa, hangi PPI tercih edilmelidir? [İnternet]. GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı Etlik, Ankara: [Erişim Tarihi:06 Ocak 2022]. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/44/pdf/100108.pdf>
- Ünal S. Organik tarımda hayvan sağlığı. *Vet Hek Der Derg.* 2007;78(4),11-15.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39: 44–84.
- Vane JR. The evolution of non-steroidal antiinflammatory drugs and Their Mechanism of Action. *Drugs.* 1987;331, (suppl.1), 18-27.
- Vannier P. Tıbbın yeniden doğuşu Homeopati 1. Paris: Fransız Üniversitesi Yayınları; 1976.
- Vastista NJ, Snyder JR, Carlson G, Johnson B, Arthur RM, Thurmond M, Zhou H, Llyod KL. Epidemiological study of gastric ulceration in the thoroughbred race horse: 202 horses 1992-1993. *Proc Am Assoc Equine Pract.* 1994;40: 125–6.
- Verma S, Kesh K, Ganguly N, Jana S, Swarnakar S. Matrix metalloproteinases and gastrointestinal cancers: Impacts of dietary antioxidants. *World J. Medical Sci.* 2014; 5(3):355-76.
- Vockeroth WG. Veterinary homeopathy: An overview. *Can Vet J.* 1999;40(8): 592-94.
- Waldrop JE, Rozanski EA, Freeman LM, et al. Packed red blood cell transfusions in dogs with gastrointestinal hemorrhage: 55 cases (1999-2001). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39:523–7.
- Washabau RJ, Diseases of the esophagus. Ettinger SJY, Feldman EC Editors. In *Textbook Of Veterinary Internal Medicine Vol 2.* Philadelphia: WB Saunders Co; 2000; 1145-7.
- Weisse C, Berent AC, Todd K, et al. Endovascular evaluation and treatment of intrahepatic portosystemic shunts in dogs: 100 cases (2001-2011). *J Am Vet Med Assoc.* 2014;244:78–94.
- Welchman DB, Braust GN. A survey of abomasal ulceration in veal calves. *Vet. Rec.* 1987;121, (25- 26), 586-590.
- Wensing T, Breukink H J, Van Dijk S, The effect of feeding pellets of different types of roughage on the Incidence of lesions in the abomasum of veal calves. *Vet. Res. Commun.* 1986;10:195-202.
- Werther LJ. The Gastric Mucosal Barrier. *Mt Sinai J Med.* 2000; 67(1):41–53.
- Whitlock RH. Bovine stomach diseases. Anderson NV, editör. *Veterinary Gastroenterology.* Philadelphia: Lea and Febiger. 1980;413–4, 425–8.
- Williamson AV, Mackie WL, Crawford WJ, Rennie B. A trial of sepia 200: Prevention of anoestrus problems in dairy cows. *Br Homoeopath J.* 1995;84(1):14-20.
- Wolff HG. Mineral in man and animal. *Br Homoeopath J.* 1986;75(1):15-7.
- Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB and Lin JT. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1641-8.

- Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T. Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. *J Am Vet Med Assoc.* 1998;212:529-33.
- Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology.* 2010;139(4), 1115-27
- Yavaş A. İndometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde oleuropeinin dna hasarı ve oksidatif stres üzerindeki etkisi [Doktora tezi]. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi; 2019.
- Yavuz T. İneklerde Mide Ülseri [İnternet]. 2018. [Erişim tarihi:20.09.2021]. <https://www.gazeteyenigun.com.tr/ineklerde-mide-ulseri>
- Yenigün VB, Azzawri AA, Acar MS, Kaplan MB, Uçar VB, Taştekin D, Acar H. Alcoholic Extract Of Tarantula Cubensis (TheraneKron®) Induce Autophagy On Gastric Cancer Cells. *Exp Biomed Res.* 2021;Cilt.4:2.
- Yoshikawa T, Naito Y, Kishi A, et al. Role of active oxygen, lipid peroxidation and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut.* 1993;34:732-7.
- Zaki SM, Mohamed EA. Effect of glucocorticoids on indomethacin-induced gastric ulcer in the adult male albino rat-histological, morphometric and electron microscopy study. *Arch. Med. Sci.* 2014;10:381-8.
- Zamora Z, Gonzalez R, Guanche D, Merino N, Menendez S, Hernandez F, et al. Ozonized sunflower oil reduces oxidative damage induced by indomethacin in rat gastric mucosa. *Inflamm Res.* 2008;57:39-43.
- Zhao CM, Chen D. The ECL cell: relay station for gastric integrity. *Curr Med Chem.* 2012;19:98–108.

EKLER

Ek 1. Tez Orjinallik Raporu

Tez Başlığı / Konusu	Deneyisel Mide Ülseri Modelinde Gastrik Lezyonlara Karşı <i>Tarantula Cubensis</i> Alkolik Ekstraktının Koruyucu Etkilerinin Araştırılması.			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
1	2	72	11	86
İntihal taraması yapılan program			Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %
Turnitin			24 /01 / 2022	%16
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Teşekkür hariç, - İçindekiler hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) - Gereç ve yöntemler hariç, - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç,				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Öğrencinin Adı Soyadı İmza				

Öğrencinin Adı Soyadı	Ahmet KÜÇÜK
Anabilim Dalı	Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji
Öğrenci No	10930720001
Programı	Yüksek Lisans Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR (Unvan, Ad Soyad, İmza)
--	---