



İndometazin İle İndüklenecek Oluşturulan Gastrik Ülser Karşı Propolisin Etkinliğinin Belirlenmesi

Derleme Makalesi/Review Article

Atıf İçin: Korkmaz, S., Tabur, Z. (2023). İndometazin İle İndüklenecek Oluşturulan Gastrik Ülser Karşı Propolisin Etkinliğinin Belirlenmesi. Erciyes Tarım ve Hayvan Bilimleri Dergisi, 6(2):67-73.

To Cite: Korkmaz, S., Tabur, Z. (2023). Determination of the Efficacy of Propolis Against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer. Journal of Erciyes Agriculture and Animal Science, 6(2):67-73.

Serap KORKMAZ¹, Zafer TABUR²

¹Kayseri Üniversitesi, Saflıye Çıkrıkçıoğlu Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, Kayseri, Türkiye.

²Kayseri Üniversitesi, Yeşilhisar Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Kayseri, Türkiye.

***sorumlu yazar:** serap.korkmaz@kayseri.edu.tr

Serap KORKMAZ, ORCID No: 0000-0002-8119-8471, Zafer TABUR, ORCID No: 0000-0002-0823-8641

Yayın Bilgisi

Geliş Tarihi: 18.07.2023

Revizyon Tarihi: 31.10.2023

Kabul Tarihi: 01.11.2023

doi:10.55257/ethabd.1329373

Anahtar Kelimeler

Bal arısı, Propolis, İndometazin, Mide ülseri

Keywords

Honeybee, Propolis, Indomethacin, Gastric ulcer

Özet

İndometazin; indol türevi, non-steroid antienflamatuar bir ajan olan paraklorobenzoil-metoksi-metilindol-asetik asidin genelde kullanılan ismidir. İndometazin'in antienflamatuar etkilerinin yanı sıra, analjezik ve antipiretik etkileri de bulunan kimyasal bir ajan olarak kabul edilmektedir. İndometazin'in olumlu etkileri dikkate alındığında; küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin büyümesini baskıladığı, insanlarda meme kanser hücrelerinin metastaz ve invazyonunu azalttığını söylemek mümkündür. İmmün cevabı geliştirmesinin yanı sıra, apoptotik hücre ölümünü artırdığı yapılan bilimsel çalışmalarla tespit edilmiştir. Son yıllarda özellikle, korona virüs replikasyonunu inhibe etmede, İndometazin'in etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, İndometazin hiperbarik oksijenasyonda görülen konvülsiyonları hafifletir ve hiperemi oluşumunu önlemektedir.

İndometazin'in olumsuz etkileri ele alındığında, bu kimyasal ajanın yanlış dozlanması sonucunda en yaygın olarak gözlenen yan etkisi mide ülseri şeklinde kendini göstermektedir. İndometazin'in anti-enflamatuar etkisinden COX-2, gastrointestinal toksik etkilerinden ise COX-1 enzim inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır. İndometazin hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe ederek, prostaglandin sentezini güçlü bir şekilde engeller. Bu nedenledir ki indometazinin ülser oluşturma oranı diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçlara göre çok daha yüksek olduğundan, deneysel ülser modeli oluşturmak amacı ile daha çok tercih edilmektedir. Oluşturulan bu mide ülseri modelleri tedavisinde kimyasalın yanı sıra bitkisel ve hayvansal ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. "Tıbbi bitkilerin ve hayvansal ürünlerin canlı sistemler üzerinde; sedatif, analjezik, antipiretik, antiülseratif, kardiyoprotektif, antibakteriyel, antifungal ve antiviral gibi birçok etkisi çalışmalarla ortaya konulmuştur." Bitkiler, serbest radikalleri nötralize ederek, oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri ile bağlantılı birçok kronik hastalığın ilerlemesini önlemektedir. Propolisin anti-bakteriyel, anti-fungal ve anti-ülseratif etkilerinden yaygın olarak faydalandığı göze alındığında mide ülseri üzerine de düzenli tüketimle olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma ile Propolis'in mide ülseri üzerindeki etkileri teorik olarak ele alınarak ilgili literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

Determination of the Efficacy of Propolis Against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer

Abstract

Indomethacin; The indole derivative is the commonly used name of parachlorobenzoyl-methoxy-methylindole-acetic acid, a non-steroidal anti-inflammatory agent. Anti-inflammatory of indomethacin in addition to its effects, it is accepted as a chemical agent with analgesic and antipyretic effects. Considering the positive effects of indomethacin; It is possible to say that it suppresses the growth of non-small cell lung cancer and reduces the metastasis and invasion of breast cancer cells in humans. Also, indomethacin alleviates convulsions seen in hyperbaric oxygenation and prevents hyperemia.

Considering the adverse effects of indomethacin, the most common side effect observed as a result of incorrect dosing of this chemical agent is manifesting itself in the form of gastric ulcer. COX-2 enzyme inhibition is responsible for the anti-inflammatory effect of indomethacin and COX-1 enzyme inhibition for its gastrointestinal toxic effects. For this reason, since the ulcer formation rate of indomethacin is much higher than other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, it is more preferred to create an experimental ulcer model. These created gastric ulcer models are widely used in herbal and animal products as well as chemicals in the treatment. "On living systems of medicinal plants and animal products; Many effects such as sedative, analgesic, antipyretic, anti-ulcerative, cardioprotective, antibacterial, antifungal, and antiviral have been demonstrated in studies. Considering that the anti-bacterial, anti-fungal and anti-ulcerative effects of propolis are widely used, it is thought that it may have positive effects on stomach ulcers with regular consumption. With this study, it is aimed to contribute to the relevant literature by considering the effects of Propolis on stomach ulcers theoretically.

1. GİRİŞ

İndometazin; indol türevi, non-steroid antienflamatuvar bir ajan olan paraklorobenzoil-metoksi-metilindol-asetik asidin genelde kullanılan ismidir. İndometazin'in antienflamatuvar etkilerinin yanı sıra, analjezik ve antipiretik etkileri de bulunan kimyasal bir ajan olarak kabul edilmektedir. İndometazin'in olumlu etkileri dikkate alındığında; küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin büyümesini baskıladığı, insanlarda meme kanser hücrelerinin metastaz ve invazyonunu azalttığını söylemek mümkündür (Burke ve ark., 2006; Suleyman ve ark., 2007a). İmmün cevabı geliştirmesinin yanı sıra, apoptotik hücre ölümünü artırdığı yapılan bilimsel çalışmalarla tespit edilmiştir. Son yıllarda özellikle, korona virüs replikasyonunu inhibe etmede, İndometazin'in etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca, İndometazin hiperbarik oksijenasyonda görülen konvülsiyonları hafifletir ve hiperemi oluşumunu önlemektedir (Suleyman ve ark., 2007a).

İndometazin'in olumsuz etkileri ele alındığında, bu kimyasal ajanın yanlış dozlanması sonucunda en yaygın olarak gözlenen yan etkisi mide ülseri şeklinde kendini göstermektedir. İndometazin'in anti-enflamatuvar etkisinden COX-2, gastrointestinal toksik etkilerinden ise COX-1 enzim inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır. İndometazin hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe ederek, prostaglandin sentezini güçlü bir şekilde engeller. Bu nedenledir ki indometazinin ülser oluşturma oranı diğer nonsteroid antienflamatuvar ilaçlara göre çok daha yüksek olduğundan, deneysel ülser modeli oluşturmak amacı ile daha çok tercih edilmektedir (Burke ve ark., 2006; Suleyman ve ark., 2007a; Fries, 1996). Oluşturulan bu mide ülseri modelleri tedavisinde antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sentetik antibiyotikler hem dünyada hem de Türkiye'de kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda bitkisel ekstraktlar, antibiyotiklere alternatif olarak kullanılması yaygınlaşmıştır. Tüketilen gıda maddelerine olan güvenilirliliğin daha önemli hale gelmesiyle birlikte organik tarım günümüzde yaygınlaşmaktadır (Doğan ve Hayoğlu, 2012). İndometazinle oluşturulan ülser modellerinde birçok bitki tedavi amacıyla değerlendirilmiştir. "Tıbbi bitkilerin ve hayvansal ürünlerin canlı sistemler üzerinde; sedatif, analjezik, antipiretik, kardiyoprotektif, antibakteriyel, antifungal ve antiviral gibi birçok etkisi çalışmalarla ortaya konulmuştur." Serbest radikalleri nötralize eden bitkiler, oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri ile bağlantılı olan birçok kronik hastalığın ilerlemesini önlemektedir (Korkmaz ve Koç, 2021).

Bundan dolayı da kullanılacak bitkisel ekstraktların insan sağlığı ile hayvan sağlığına olan etkilerinin tespit edilmesi çok önemlidir (Doğan ve Hayoğlu, 2012). Reçineli arı tutkalı olan propolis, çeşitli hastalıkların tedavisi için biyoaktif fotokimyasal ve potansiyel olduğundan dolayı yaygın olarak kullanılmıştır. Sindirim sistemi ile ilgili

bozukluklar ciddi hastalıklar arasındadır. Birçok bireyde belirli dönemlerde ya da ömür boyu sürebilir. Bu hastalık bireylerde günlük yaşamın kalitesinin kaybına ve hayatı tehdit eden ciddi durumlara yol açmakla birlikte sindirim sistemi bozuklukları genellikle ilaç ile tedavi edilerek hastalığın şiddeti hafiflemektedir. Fakat bu uygulamanın amacı azda olsa hastalığın kökenini iyileştirip patojen lezyonları tersine çevirmektir. Sindirim sistemi hastalıkları tedavisinde kullanılan çoğu ilaç hastalığın belirtilerini hafifletme veya durdurmak yerine bazı sorunların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Propolis bu rahatsızlıkların tedavi edilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir (Subaşı ve ark., 2022). Bu etkiler dikkate alınarak, propolis'in mide ülseri üzerindeki etkileri teorik olarak ele alınarak ilgili literatüre katkı sağlanması hedeflenmektedir.

2. PROPOLİS

Arıcılık; doğanın korunmasının yanında tarımsal ürünler ile orman ürünlerinin muhafazasında ve geliştirilmesinde polinasyon vasıtasıyla katkı yapan önemli bir faaliyettir. Zengin nektar kaynaklarına ve doğal bir yapıya sahip olan ülkemiz arıcılığa son derece uygun bir yerdir. Türkiye'de 10.000'den daha fazla doğal olarak yetişen çiçekli bitki çeşidi bulunmakla birlikte, yetiştirildiği bölgenin iklim koşullarına uyum sağlamış bal arısı ırkları ile bunların ekotipleri bulunmaktadır. Ülkemizdeki farklı coğrafik bölgelerde farklı iklimler bulunmakta olup, buna bağlı olarak bitki çeşitliliği bakımından değişiklik göstermektedir. Bundan dolayı da ülkemizdeki arı popülasyonu ve bitki türlerinde zenginlik ortaya çıkmıştır (Kumova ve Korkmaz, 2002).

Dünyada yüzyıllardır bulunan ve varlığını sürdüren bal arıları yaşamın devamlılığı için son derece önemlidir. Bal arılarının bu önemi ise bal, bal mumu, polen, arı sütü, arı zehiri, propolis gibi arı ürünlerinin kimyasal yapısı ve biyolojik özelliklerinden dolayı bir çok alanda kullanılmakla birlikte, ayrıca alternatif bir ürün olarak tıp alanında da kullanıldığı içindir (Popova ve ark., 2005). Arı ürünlerinden biri olan propolis, bal arıları (*Apis mellifera*) vasıtasıyla; kestane, huş, kavak, okaliptüs, meşe ve çam vb. ağaçlar ile bazı otsu bitkilerin yaprak, tomurcuk gibi bölümlerinden toplanıp bal mumu ilave edilerek kovanda bulunan çatlakların kapatılmasında, giriş deliklerinin daraltılması vb. bir çok amaç için kullanılan zamk gibi yapışkan bir kıvama sahip olan, reçinemi kokuya sahip olan, ayrıca koyu sarıdan kahverengiye kadar değişebilen renge sahip bir arı ürünüdür (Kutluca ve ark., 2008).

Propolis savunma anlamına gelen "pro" ile şehir anlamına gelen "polis" kelimelerinin birleşmesiyle meydana gelen, arı kovanını yada şehri savunmak anlamına gelen Yunanca bir sözcüktür (Ghisalberti, E.L., 1979). Yeryüzünde bazı hastalıkların tedavi edilmesi amacıyla farklı toplumlar tarafından yüzyıllar boyunca kullanılmıştır. Propolis, enfeksiyon hastalıklarının tedavi edilmesinde ve yaraları

iyileştirmek amacıyla Yunanlılar ve Romalılar tarafından kullanılmıştır. Mısırlılar ölüleri mumyalamak amacıyla propolisi kullanırken, İnkalar da ateş düşürücü olarak kullanılmıştır. Propolis antibakteriyel özelliğe sahiptir. Bundan dolayı 17. ve 20. yüzyıllar arasında Avrupa'da yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Londra farmakopesi propolisi resmi ilaç listelerine eklemiştir (Fokt ve ark., 2010).

Bal arılarının propolis toplama kapasitesi farklılık göstermektedir. Bal arıları arasında propolis toplama davranışı aynıdır. Fakat bal arıları farklı çevrelerde yaşamını sürdürmekte ve aynı zamanda farklı iklim bölgelerinde buldukları için propolis toplama zamanı da buna paralel olarak farklı olmaktadır. Bal arıları genel olarak sabahın erken vakitlerinde propolis toplarlar (Toy ve Şahinler, 2019). Havanın sıcak olduğu günler ve günün sıcak olduğu saatlerde toplanan propolis, kovana taşıdıktan sonra arının vakti olması durumunda bir daha propolis toplamak için uçuş eylemi gerçekleştirmektedir. 12- 21 günlük tarlacı işçi arılar vasıtasıyla bitki ve ağaçların yaprak ve tomurcuk gibi kısımlarından toplanan propolis kovan içerisinde birçok işlem için kullanılmaktadır (Kumova ve Korkmaz, 2002).

Arılar, kovan içerisine giren bir canlı öldüğünde, zamanla vücudunda çürümeler meydana gelebileceğini ve çürümeler sonucunda ortaya çıkacak olan maddelerin kendilerine zarar vereceğini bilmekle birlikte, ölen canlı üzerine kimyasal bir işlem uygulayarak bozulmaları önlemenin gerekliliğinin de farkındadır. Arılar tarafından öldürülen ve kovan dışına atamayacak kadar büyüklükte olan canlıları propolis ile kaplayarak bir şekilde mumyalama eylemini gerçekleştirirler (Weinstein ve ark., 2005).

Propolisin kimyasal yapısına bakıldığında pinosambirin, pinobanksin, quersetin, pinosembirin, galangin ve kamferol olmak üzere 38 farklı flavonoid tespit edilmiştir. Ayrıca içeriğinde Fe, Se, Si, Ca, Cu, Mn, Mg, Zn, K, Na mineralleri ile B1, B2, B6, C ve E vitaminleri bulunmaktadır (Coşkun ve İnci, 2020). Aynı zamanda antibakteriyel, anti-fungal, sitotoksik, antiviral, antiparazitik, hepatoprotektif ve immünomodülatör gibi aktiviteleri olan, biyoaktif moleküller bünyesinde bulunduran kompleks bir matris'tir. Bu özelliklerinden dolayı propolis son yıllarda tıp alanında dünyanın farklı bölgelerinde çok geniş bir uygulama imkanı bulmuştur (Sarıkahya ve ark., 2021).

3. PEPTİK ÜLSER

TÜİK verilerine bağlı olarak incelenen türler arasında yer alan elmada projeksiyon katsayısı yıllar bazında inişli çıkışlı değerler meydana getirmiştir. Elma türünde en düşük projeksiyon katsayısını 2013-2014 yıllarındaki verilerden hesaplanan -20.71 değeri oluşturmuştur. Bu değerden sonra en düşük projeksiyon katsayısı -0.20 ile 2018-2019 yılları katsayısında belirlenmiştir. Bu iki yılda da projeksiyon katsayısı negatif olarak gerçekleşmiştir.

Diğer bütün yıllarda ise projeksiyon katsayıları pozitif olarak gerçekleşmiştir. Çalışmada elma türünde en yüksek projeksiyon katsayıları 2019-2020 yıllarında 18.83 ve 2017-2018 yılları verilerinde 19.58 olarak belirlenmiştir. Elma türünde ortalama projeksiyon katsayısı ise 5.70 olarak hesaplanmıştır (Çizelge 2.)

Yapılmış olan bir çalışmada propolis ile arı ekmeğinin mide ülseri rahatsızlığında epitel hasarı önlediği ayrıca gastrit ülser tedavisinde umut verici olduğu bildirilmiştir (Doğanyigit ve ark., 2021). Yunanlı doktor olan Hipokrat tarafından propolisin bazı yaralar ile mide ülseri rahatsızlığının tedavisinde kullanıldığını (Kuropatnicki ve ark., 2013), Balkanlı devletlerin ise propolisi, yara ile yanık tedavisinin yanı sıra boğaz ağrısı ve mide ülseri rahatsızlığının tedavisinde kullandığını belirlemiştir (Wagh, 2013). Kobay ve ratlar üzerine yapılan bir çalışmada propolisin bileşenlerinden olan apigenin ile luteolin kullanıldığı ve gastrik ülser oluşumunda koruyucu etki gösterdiği, flavanoidlerin de eklemeler başta olmak üzere deri ve mükoza membranlarında iltihap kurutucu özelliğe sahip olduğu ifade edilmiştir (Powers, 1964). Şili'de yapılan bir çalışmada arıcılık yapılan farklı 9 bölgeden 22 propolis ekstraktı alınarak mide mukozasından elde edilmiş olan 10 adet H. Ploiri izolatu üzerine olan inhibitör aktivitesini değerlendirmek için yapılmış olan çalışmada, kullanılan ekstraktların etkili bir anti H. pylori aktivitesinin olduğu belirtilmiştir (Villanueva ve ark., 2015). Propolisin yapısında bulunan fenolik bileşiklerden biri olan flavanoidlerin bazıları farklı bakteriler türlerine karşı etkili olmakla birlikte, flavanoidlerin kalp-damar sistemi üzerine olumlu etkilere sahip olduğu, kan dolaşımını düzenleyerek, kılcal damarların çatlamasını azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca ülsere karşı mide mukozasını koruyarak midede oluşan yaraları küçülttüğü, iç salgı sistemini düzenlediği ve halsizliğe iyi geldiği ifade edilmiştir (Balçoğlu, 2017). Başka bir çalışmada antihistaminergik, antiinflamatuvar, anti H. pylori ve antiasit aktivitelere sahip olan propolisin mide ülserini tedavi etmek amacıyla kullanılabilirliği bildirilmiştir (Paulino ve ark., 2015). Propolis ilaç olarak kullanıldığı takdirde romatizmal hastalıklar ile mide ve oniki parmak bağırsağı ülserinde olumlu sonuçlar elde edildiğini ifade etmişlerdir (Münstedt ve Zygmunt, 2001).

Mide ve duodenum ülserleri peptik ülser olarak isimlendirilmektedir. Bu ülser çeşiti mide dokusunun asit ve pepsinle temas ettiği bölgelerde yaygın olarak görülmektedir (Halpern, 1987). Tüm toplumlarda oldukça yaygın karşımıza çıkan bu ülser türü özellikle ileri yaşlardaki bireylerde çok sık gözlenmektedir. Gastritinin tam tersi olarak inflamatuvar hasarının yüzeysel olarak şekillenmesinin yanında ülsere hasar kas tabakasına kadar inmektedir (Arthur ve ark., 2001). Midede şekillenen hasar; dokuda bulunan agresif faktörler ve mukus ile bikarbonat, sitoprotektif prostaglandin (PG) benzeri koruyucu faktörler arasındaki dengenin ortadan kalkmasının bir

sonucudur. “Bu faktörler doğal (asit, pepsin, safra asitleri) ve doğal olmayan (stres, travma, sepsis, hemorajik şok, yanıklar, rezerpin, sigara kullanımı, alkol ve steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) faktörler olmak üzere ikiye ayrılırlar (Arthur ve ark., 2001; Davies ve ark., 1994)”.

Ülserin en bilindik sebepleri arasında NSAİİ’lerin sıklıkla kullanımı, aşırı alkol kullanımı ve stres yer almaktadır (El-Moselhy ve ark., 2009). NSAİİ’lerin gelişen topluluklarda oldukça çok reçetelenen ilaçlar olduğu bilinmektedir (Langman, 1989). Bu fazla miktarda NSAİİ kullanımının gelişmiş toplumlarda mide ülseri gibi yan etkilerinin görülme sıklığını da beraberinde artırmaktadır. NSAİİ’lerin fazla kullanımına bağlı gastrik ülserin oluşturma mekanizmaları PG sentezinin baskılandığı, bölgesel kan akımında düşme, lokal tahriş ile birlikte dokunun kendini yenileyebilme mekanizmasının engellenmesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Hudson ve ark., 1992). Aspirin ve indometazin gibi NSAİİ’lerin COX enzim sistemini engellemesiyle PG biyolojik olarak sentezlenmesi bir kısım durdurulur, mide mukozasındaki bariyer yapı bozulur ve sonuçta gastrik ülser şekillenmiş olur. COX enzim sistemini engellemesiyle araşidonik asit metabolizmasının da 5-lipooksijenaz yolunda artış karşımıza çıkar. Bunun beraber lökotrienler, hidroperoksieikozatetraenoik asitin oksijeninden gastrotoksik oksijen radikallerinin şekillendirmektedir (Sen ve ark., 2000). PG miktarının düşmesinin ve bununla birlikte serbest oksijen radikallerinin artması; NSAİİ’lerin gastrik ülseri oluşumundaki mekanizmaların başında gelmektedir. Serbest oksijen radikallerinin gastrik ve duodenal mukozada oluşturduğu kayıp hayvanlarda ve insanlarda yaygın bir biçimde araştırılmıştır (Banerjee ve ark., 1994; Villegas ve ark., 2004).

4. İNDOMETAZİN

İndometazin indol asetik asit türevi, güçlü antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri bulunan NSAİİ antiinflamatuvar bir ilaçtır (Burke ve ark., 2006; Suleyman ve ark., 2002a). Ülser yapma yeteneği oldukça yüksek olan indometazin (Sigthorsson ve ark., 2000), deneysel ülser modeli oluşturmada oldukça sık kullanıldığı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Suleyman ve ark., 2002b; Suleyman ve ark., 2007b). Bu farmakolojik ajanın hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini bloke ettiği ve prostaglandin sentezini belirgin bir şekilde engellediği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Burke ve ark., 2006). İndometazinin antiinflamatuvar etkisinden sorumlu olan enzim inhibisyonu COX-2, gastrointestinal toksik etkilerinden sorumlu olan enzim inhibisyonu COX-1 sorumlu olduğu bilinmektedir (Suleyman ve ark., 2007a). İndometazinin plazma pik konsantrasyonuna varması 30 ile 90 dakika arasındadır ve bu süre alınan gıdalarla değişkenlik gösterebilmektedir (Emori ve ark., 1976). Enterohepatik siklusa girerek yarılanma ömrünü uzattığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmaktadır

(Brune ve ark., 1987). İndometazin plasentaya, süte ve sinoviyal sıvıya birçok biyolojik bariyeri aşabilme yeteneğine sahip bir ilaçtır (Helleberg, 1981). Çocuklarda İntra-venöz uygulama ile serebrospinal sıvıya geçtiği bilinmektedir (Mannila ve ark., 2007). Yapılan çalışmalar küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olgularının büyümesini baskıladığını göstermektedir (Hida ve ark., 1998). Meme kanser hücrelerinin metastaz ve invazyonu üzerine olumlu ve baskılayıcı etkileri de bildirilmiştir (Glunde ve ark., 2006). Sistemde immün cevabı şekillendirmesi ile birlikte (O’Byrne ve ark., 2000), apoptotik hücre ölümünü de hızlandırdığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmaktadır (Cao ve ark., 2000). Tümör hücrelerindeki vaskülerizasyonu engellediğini (O’Byrne ve ark., 2000) ve metastaz oranını da düşürdüğünü gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Connolly ve ark., 1996). Yine bir başka çalışma da korona virüs replikasyonunu baskılamada etkin olduğu bildirilmektedir (Amici ve ark., 2006). İndometazin; hiperbarik oksijenasyon sonucunda meydana gelen konvülsiyonları hafiflettiği ve hiperemiyi ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (Moskvin ve ark., 2006). İndometazinin vajinal yoldan kullanımının gebeliğin normal süreden daha uzun bir süreye taşıdığı ve oral kullanımdan çok daha etkin olduğu bildirilmiştir. Bu durum tokolitik etkinin servikal matris metalloproteinaz aktivitesinde meydana getirdiği değişikliklerle ilgili olabileceği düşüncesini de beraberinde getirmiştir (Fortson ve ark., 2006). Benzer bir çalışma da serebral iskemiyi takiben sağlam olduğu bilinen hücrelerin korunmasında da etkin rol oynadığı belirlenmiş olup; H.pyloriye karşı antibakteriyal etkinliğinin olduğu da bilinmektedir (Shirin ve ark., 2006). İndometazin, yangılanmış dokularda hasarına yol açan serbest oksijen radikal şekillenmesini de ciddi oranda azalttığı bilinmektedir (Burke ve ark., 2006). Farklı bir çalışma da ise hasarlı diz eklemine osteoartrit kondrosit kültürlerinde selekoksibin nitrik oksit oluşumunu baskıladığı; indometazinin ise nitrik oksit üretimine inhibitör etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (Matsuda ve ark., 2006). İndometazin travmatik osteoartrit, sinovit, ankilozan spondilit, romatoid artrit, gut artrit, bursit, tendinit, ve inflamasyonlu hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Brandman ve ark., 1985). İndometazin yeni doğanlarda sıklıkla karşılaşılan gecikmiş patent duktus arteriosus’un (PDA) tedavisinde de yaygın kullanılan ilaçlar arasındadır (Van Overmeire ve ark., 2000). “Ciddi Akut Solunum Yolları Sendromu” (SARS) tedavisinde de İndometazin antiviral ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle tercih edilmektedir (Amici ve ark., 1996). Hemicrania continua olarak isimlendirilen sürekli ve şiddetli baş ağrıları ile bilinen rahatsızlık durumlarında indometazin oldukça fazla kullanılan bir ilaçtır; tedaviyi takiben kısa sürede cevap verir (Prakash ve ark., 2009). İndometazinin toksisitesi dozla ilişkili olarak değişkenlik gösterebilir. Günlük dozun

artırılması toksik etki değerini ve şiddetini artırabildiği yapılan çalışmalarla belirtilmektedir. Zorunlu olarak yüksek doz uygulandığı durumlarda, tedavinin en az 1/3'ünde ilaç kullanımının durdurulmasını gerektiren derecede gastrotoksik etkiler ortaya çıktığı belirtilmiştir (Burke ve ark., 2006). Bu etkiler gizli kan kayıplarından ülser perforasyonuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir (Suleyman ve ark., 2007b). İndometazinin proteoglikan üretimini bloke ederek kondrotoksik etki oluşturduğu belirtilmektedir. Bir diğer çalışma da total kalça artroplasti operasyonunu takiben gelişen ektopik kemikleşme değerinde azalma tespit edilmiştir (Zehetgruber ve ark., 2005). İndometazinin artritli ratlarda insanlara göre daha şiddetli mide hasarına neden olduğu belirlenmiştir (McCafferty ve ark., 1995). İndometazinin serebral kan akışını azalttığı da yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Seideman ve von Arbin, 1991). Bununla beraber merkezi sinir sistemi üzerinde kognitif disfonksiyon, depresyon, halüsinasyon ve psikoz gibi komplikasyonları da oluşturduğu belirlenmiştir (Rothermich, 1966). Psikoz oluşturmamasının indometazinin molekül formülünün serotonine benzemesinin en bilindik nedenidir (Spittle, 1982). Yaşlı hastalarda ilacın kullanımı psikoz etkisini oldukça artırır bu nedenle indometazinin bu hasta gurubunda kullanımı oldukça dikkatli ve düşük dozlarda olmalıdır (Tharumaratnam ve ark., 2000). Merkezi sinir sistemine bağlı en sık görülen komplikasyonu, İndometazin kullanımını takiben yaklaşık % 25-50'sinde şekillenen frontal baş ağrısı olduğu bildirilmiştir (Burke ve ark., 2006). İndometazin kullanımı kaynaklı renal fonksiyon bozuklukları da gözlenmektedir (Lin ve ark., 1995). Bununla birlikte glomerulonefriti olan hastalarda geçici potasyum yükselmesini de şekillendirebilir (Tharumaratnam ve ark., 2000). İndometazinin, hipertansiyon hastası bireylerde kan basıncını yükselttiği bilinmektedir (Lin ve ark., 1995).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu kadar yaygın olarak kullanılan bu NSAİİ ajanının en bilindik yan etkisi olan mide ülserine karşı; propolisin etkinliğini belirlemeye yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanamamış olması çalışmamızın özgün değerini de artırmaktadır. Ayrıca bu çalışmamızın ileride yapılacak olan çalışmalara yol göstermesi bakımından katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Amici, C., Di Caro, A., Ciucci, A., Chioppa, L., Castillett, C., Martella, V., et al., 2006.
Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. Antivir Ther, 11: 1021-1030.
 Arthur, C., Guyton, M. D., ve Hall, J. E., 2001. *Tıbbi fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, Türkiye*, 185-300.
 Banerjee, S., Hawksby, C., Miller, S., Dahill, S., Beattie, A. D., and McColl, K. E., 1994. *Effect of helicobacter pylori and its eradication on gastric juice ascorbic acid. Gut*, 35: 317-322.

Balcioğlu, S., 2017. *Propolis ve soğan ekstraktlarının antimikrobiyal ve 3T3 fibroblast hücreleri üzerine etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.*
 Brandman, S., Vandenburg, M. J., Jenkins, R., and Currie, W. J. C., 1985. *The Effect of non-steroidal antiinflammatory therapy on plasma neuropeptide concentrations in patients with osteoarthritis. Brit J Rheumatol*, 24: 46-52.
 Brune, K., Dietzel, K., Nurnberg, B., and Schneider, H. T., 1987. *Recent insight into the mechanism of gastrointestinal tract ulceration. Scand J Rheumatol Suppl.*, 65: 135-140.
 Burke, A., Smyth, E., and FitzGerald, G. A., 2006. *Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In brunton LL, ed. Goodman&Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. USA, The McGraw-Hill Companies; 695-96.*
 Cao, Y., Pearman, A. T., Zimmerman, G. A., McIntyre, T. M., and Prescott, S. M., 2000. *Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. P Natl Acad Sci USA*, 97: 11280-11285.
 Connolly, J. M., Liu, X. H., and Rose, D. P., 1996. *Dietary linoleic acid-stimulated human breast cancer cell growth and metastasis in nude mice and their suppression by indomethacin, a cyclooxygenase inhibitor. Nutr Cancer*, 25: 231-240.
 Coşkun, P., ve İnci, H., 2020. *Propolisin kimyasal içeriği ile antibakteriyel, antiviral ve antioksidan aktivitesi. ISPEC Tarım Bilimleri Dergisi* 4 (4): 1059.
 Davies, G. R., Simmonds, N. J., Stevens, T. R., Sheaff, M. T., Banatvala, N., Laurenson, I. F., et al., 1994. *Helicobacter pylori stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo. Gut*, 35: 179-185.
 Doğan, N., ve Hayoğlu, İ., 2012. *Propolis kullanım olanakları. Harran Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 16 (3): 39-48.
 Doğanyığıt, Z., Üner, A. K., Okan, A., and Silici, S., 2021. *Protective effect of propolis and bee bread in experimental gastric ulcer model. Mellifera Dergi* 21 (1), 18-28.
 El-Moselhy, M. A., Abdel-Hamid, N. M., and Abdel-Raheim, S. R., 2009. *Gastroprotective effect of nicorandil in indomethacin and alcohol-induced acute ulcers. Appl Biochem Biotechnol*, 152: 449-459.
 Emori, H. W., Paulus, H., Bluestone, R., Champion, G. D., and Pearson, C., 1976. *Indomethacin serum concentrations in man - effects of dosage, food, and antacid. Ann Rheum Dis*, 35: 333-338.
 Fries, J., 1996. *Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. Scand J Rheumatol Suppl.*, 102: 3-8.
 Fokt, H., Pereira, A., Ferreira, A. M., Cunha, A., and Aguar, C., 2010. *How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology* 1, 481-493.
 Fortson, W., Beharry, K. D. A., Nageotte, S., Sills, J. H., Stavitsky, Y., Asrat, T., et al., 2006. *Vaginal versus oral indomethacin in a rabbit model for non-infection-mediated preterm birth: an alternate tocolytic approach. Am J Obstet Gynecol*, 195: 1058-1064.

- Ghisalberti, E. L., 1979. Propolis: Bir inceleme. *Arı Dünyası* 60: 59-84.
- Glunde, K., Jie, C. F., and Bhujwala, Z. M., 2006. Mechanisms of indomethacin-induced alterations in the choline phospholipid metabolism of breast cancer cells. *Neoplasia*, 8: 758-771.
- Halpern, S. L., 1987. *Quick reference to clinical nutrition: A guide for physicians. 2nd edition* ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 175-176.
- Helleberg, L., 1981. Clinical pharmacokinetics of indomethacin. *Clin Pharmacokinet*, 6: 245-258.
- Hida, T., Leyton, J., Makheja, A. N., Ben-Av, P., Hla, T., Martinez, A., et al., 1998. Non-small cell lung cancer cyclooxygenase activity and proliferation are inhibited by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Anticancer Res.*, 18: 775-782.
- Hudson, N., Hawthorne, A. B., Cole, A. T., Jones, P. D. E., and Hawkey, C. J., 1992. Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. *Hepato-Gastroenterol*, 39: 31-36.
- Korkmaz, S., Koç, F., 2021. The protective effects of dill (*Anethum Graveolens* L.) in paracetamol-induced acute toxication in mice. *International Journal of Agricultural and Natural Sciences*, E-ISSN: 2651-3617 14 (1): 47-60.
- Kumova, U., ve Korkmaz, A., 2002. Önemli bir arı ürünü 'Propolis'. *Uludag Bee Journal* 11-22.
- Kuropatnicki, A., Szliszka, E., and Krol, W., 2013. Historical aspect of propolis research in modern times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume, 11 Pages*.
- Kutluca, S., Genç, F., ve Korkmaz, A., 2008. Propolis. *Samsun İl Tarım Müdürlüğü Çiftçi Eğitimi ve Yayım Şubesi Yayını*.
- Langman, M. J. S., 1989. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and antiinflammatory drug-use. *Gastroenterology*, 96: 640-646.
- Lin, Y. J., Tsai, Y. J., Chen, J. S., Lin, J. S., Wu, J. M., Lin, C. H., et al., 1995. Renal effects and urinary excretion of prostaglandin following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*, 36:104-107.
- Mannila, A., Kumpulainen, E., Lehtonen, M., Heikkinen, M., Laisalmi, M., Salo, T., et al., 2007. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of indomethacin in children after intravenous administration. *J Clin Pharmacol*, 47: 94-100.
- Matsuda, K., Nakamura, S., and Matsushita, T., 2006. Celecoxib inhibits nitric oxide production in chondrocytes of ligament-damaged osteoarthritic rat joints. *Rheumatol International*, 26: 991-995.
- McCafferty, D. M., Granger, D. N., and Wallace, J. L., 1995. Indomethacin-induced gastric injury and leukocyte adherence in arthritic versus healthy rats. *Gastroenterology*, 109: 1173-1180.
- Moskvin, A. N., Alekseeva, O. S., Gutsaeva, D. R., Khmel'nitskii, A. V., and Sharapov. O. I., 2006. Effect of indomethacin on cerebral blood flow and development of oxygen convulsions. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 142: 26-28.
- Münstedt, K., and Zygumt, M., 2001. Propolis-current and future medical uses. *Am. Bee J.* 141 (7), 507-510.
- O'Byrne, K. J., Dalgleish, A. G., Browning, M. J., Steward, W. P., and Harris, A. L., 2000. The relationship between angiogenesis and the immune response in carcinogenesis and the progression of malignant disease. *Eur J Cancer*, 36: 151-169.
- Paulino, N., Coutinho, L. A., Coutinho, J. R., Vilela, G. C., da Silva Leandro, V. P., and Paulino, A. S., 2015. Antiulcerogenic effect of Brazilian propolis formulation in mice. *Pharmacol Pharm*, 6 (12), 580.
- Popova, M., Silici, S., Kaftanoğlu, O., and Bankova, V., 2005. Antibacterial activity and qualitative and quantitative chemical composition of Turkish propolis. *Bitki Tıbbi: Uluslararası Fitoterapi ve Fitofarmakoloji Dergisi* 12 (3): 221-228.
- Powers, J. J., 1964. *Proc. IV Int. Symp. Fd. Mikrobial.* P:59-75.
- Prakash, S., Husain, M., Sureka, D. S., Shah, N. P., and Shah, N. D., 2009. Is there need to search for alternatives to indomethacin for hemicrania continua? Case reports and a review. *Journal of Neurological Sciences*, 277: 187-190.
- Rothermich, N. O., 1966. An Extended Study of Indomethacin: II. Clinical Therapy. *JAMA*, 195(13), 1102-1106.
- Sarıkahya, N. B., Gören, A. C., Okkalı, G. S., Çöven, F. O., Orman, B., Kırcı, D., Yücel, B., Kışla, D., Demirci, B., Altun, M., Önem, A. N., and Nalbantsoy, A., 2021. Chemical composition and biological activities of propolis samples from different geographical regions of Turkey. *Phytochemistry Letters* 44, 129-136.
- Seideman, P., and von Arbin, M., 1991. Cerebral blood flow and indomethacin drug levels in subjects with and without central nervous side effects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31: 429-432.
- Sen, T., Salam, C. A. B., Pal, S., Sen, S., and Chaudhuri, A. K. N., 2000. Effect of dothiepin on gastric ulceration mediated by lipid derived eicosanoids. *Life Sci.*, 66: 325-330.
- Shirin, H., Moss, S. F., Kancherla, S., Kancherla, K., Holt, P. R., Weinstein, I. B., et al. 2006. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs have bacteriostatic and bactericidal activity against *Helicobacter pylori*. *J Gastroen Hepatol*, 21: 1388-1393.
- Sigthorsson, G., Crane, R., Simon, T., Hoover, M., Quan, H., Bolognese, J., et al., 2000. COX-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut*; 47: 527-532.
- Spittle, B. J., 1982. Drug-induced psychiatric syndromes. *N Z Med J.*, 95: 349-352.
- Subaşı, B. G., Özdal, T., and Çapanoğlu, E., 2022. Propolis and gastrointestinal tract diseases. *Bee Products and Their Applications in the Food and Pharmaceutical Industries* Pages 139-158.
- Suleyman, H., Akçay, F., and Altınkaynak, K., 2002b. The effect of nimesulide on the indomethacin- and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Res.*, 45:155-158.
- Suleyman, H., Demircan, B., and Karagoz, Y., 2007a. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep*; 59: 247-258.
- Suleyman, H., Halici, Z., Cadirci, E., Hacimuftuoglu, A., Keles, S., and Gocer, F., 2007b. Indirect role of

- alpha(2)-adrenoreceptors in anti-ulcer effect mechanism of nimesulide in rats. N-S Arch Pharmacol*, 375:189-198.
- Suleyman, H., Yildirim, D., Aslan, A., Gocer, F., Gepdiremen, A., and Guvenalp, Z., 2002a. An investigation of the antiinflammatory effects of an extract from *Cladonia rangiformis* *HOFFM. Biol Pharm Bull*, 25: 10-13.
- Tharumaratnam, D., Bashford, S., and Khan, S. A., 2000. Indomethacin induced psychosis. *Postgraduate Medical Journal*, 76: 736-737.
- Toy, N. Ö., ve Şahinler, N., 2019. Balıkesir ili propolis örneklerinin kimyasal yapısı. 4 th International Anatolian Agriculture, Food Environment and Biology Congress Turkey, s259-269.
- Van Overmeire, B., Smets, K., Lecoutere, D., Van de Broek, H., Weyler, J., De Grootte, K., et al., 2000. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *The New England Journal of Medicine*, 343: 674-681.
- Villanueva, M., González, M., Fernandez, H., Wilson, M., Manquián, N., Otth, C., and Otth, L., 2015. In vitro antibacterial activity of chilean propolis against *helicobacter pylori*. *Rev Chilena Infectol* 32 (5), 530-535.
- Villegas, I., La Casa, C., de la Lastra, C. A., Motilva, V., Herrerias, J. M., Martin, M. J., 2004. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: role of prostaglandins and inflammatory response. *Life Sci.*, 74: 873-884.
- Wagh, V. D., 2013. Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances in Pharmacological Sciences Volume*, 11 Pages.
- Weinstein, S., A., Teixeira, E., Negri, G., and Message, D., 2005. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine* 2, 33-38.
- Zehetgruber, H., Grubl, A., Goll, A., Schwameis, E., Wurnig, C., and Giurea, A., 2005. [Prevention of heterotopic ossification after THA with indomethacin: analysis of risk factors]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005;143: 631-637.