



## Ratlarda İndometazinle Oluşturulan Gastrik Ülser Üzerine Silimarinin Koruyucu Etkileri\*

Barış TAŞDEMİR, Murat BOYACIOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji ABD, Aydın-TÜRKİYE

**Sorumlu yazar:** Murat BOYACIOĞLU; E-mail: mboyacioglu@adu.edu.tr; ORCID:0000-0001-6952-8637

**Atıf yapmak için:** Taşdemir B, Boyacıoğlu M. Ratlarda indometazinle oluşturulan gastrik ülser üzerine silimarinin koruyucu etkileri. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2019; 16(2): 109-114.

**Özet:** Doğal polifenolik yapıları flavonoid bir antioksidan olan silimarinin serbest radikallere ve reaktif oksijen türlerine karşı etkili olduğu bildirilmiştir. İndometazin, nonsteroidal anti-inflammatuar bir ilaç olup mide ülseri yapıcı etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada indometazin ile indüklenmiş mide ülseri modelinde silimarinin koruyucu etkinliği araştırıldı. Çalışma kapsamında 42 adet erkek *Wistar albino* rat kullanıldı ve ratlar kontrol, indometazin, lansoprazol+indometazin, silimarin (25, 50 ve 100 mg/kg)+indometazin olacak şekilde altı gruba ayrıldı (n=7). Farklı dozlarda silimarin ağızdan gavajla uygulandı ve 5 dk sonra 25 mg/kg indometazin ile gastrik ülser indüklendi. Koruyucu etkinlik lansoprazol (30 mg/kg) ile karşılaştırıldı. Ratlar indometazin uygulamasından 6 saat sonra ötenazi edildi. Mide dokusu superoksid dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ile malondialdehid (MDA) ve glutatyon (GSH) seviyesi analiz edildi. Mide dokusu aynı zamanda makroskopik olarak ülseratif alanlar yönünden de değerlendirildi. Çalışma sonucunda 100 mg/kg dozda silimarinin anti-ülseratif etkisinin olduğu; bu dozda verilen silimarinin mide dokusu MDA seviyesi ve MPO aktivitesini anlamlı olarak azalttığı, SOD aktivitesi ve GSH seviyesini arttırdığı belirlendi. Sonuç olarak indometazin ile indüklenen mide ülseri ve oksidatif strese silimarinin koruyucu etkilerinin olabileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** İndometazin, mide ülseri, rat, silimarin

### Protective Effect of Silymarin on Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats

**Summary:** Silymarin is a natural antioxidant polyphenolic flavonoid structure, it has been reported to be effective against free radicals and reactive oxygen species. Indomethacin is a nonsteroidal anti-inflammatory drug and can promote ulcer in gastric tissue. The purpose of this study was to investigate the protective effects of silymarin on indomethacin-induced gastric ulcer model. Forty two male *Wistar albino* rats were divided into 6 groups (n=7); control, indomethacin, lansoprazole+indomethacin, silymarin (25, 50 and 100 mg/kg)+indomethacin group. Different doses of silymarin were administered by oral gavage and then gastric ulcers were induced by oral administration of indomethacin (25 mg/kg). Ulcer protective activity of silymarin was compared with lansoprazole (30 mg/kg). The rats were euthanized 6 h after indomethacin exposure. Activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and myeloperoxidase (MPO) as well as malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) levels were determined in stomach tissue. Gastric tissue was also assessed in terms of macroscopic as ulcerative areas. As a result, 100 mg/kg silymarin was showed antiulceratif effects. The same dose of silymarin significantly decreased MDA level and MPO activity, and increased SOD activity and GSH level in stomach tissue. Silymarin might have a protective effect against indomethacin-induced gastric ulcer as well as oxidative stress in rat.

**Key words:** Gastric ulcer, indomethacin, rat, silymarin

### Giriş

Sindirim sistemi sorunları dikkate alındığında ülser en sık rastlanan hastalıklardan biridir. Ülser, etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı bir hastalık olup, mide ve duodenumda mukus, bikarbonat, prostaglandin (PG) sentezi gibi mukozal koruma mekanizmaları ile mukozaya zarar verebilen asit-pepsin arasındaki denge bozulması sonucu ortaya çıkar. Asit sekresyo-

nu ve koruyucu mukoza bariyerindeki bozukluklara ilave olarak genetik yatkınlık, stres, travma, sepsis, hemorajik şok, yanıklar (Curling ülseri), pulmoner ve karaciğer hastalıkları, rezepin, epinefrin, steroidler, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ve *Herpes simplex* virüs (Tip I/HSV-1) ülseri tetikleyen faktörler arasında yer alır (12).

Ülserin etiolojisinde *H. pylori*'den sonra ikinci neden steroid yapıda olmayan anti-inflammatuar ilaç (NSAİ) kullanımımıdır. Bu ilaçların ağrı kesici, yangı önleyici ve ateş düşürücü etkileri vardır. Ayrıca romatoid artrit tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Ancak bu ilaçların kullanımına bağlı peptik ülserasyonlar oluşabilir. İndometazin ise metilli bir indol asetik asit türevidir.

*Geliş Tarihi/Submission Date* : 20.02.2018

*Kabul Tarihi/Accepted Date* : 01.10.2018

\*Bu çalışma "Ratlarda İndometazinle Oluşturulan Gastrik Ülser Üzerine Silimarinin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması" başlıklı yüksek lisans tezinden özetlenmiş ve VTF-14035 proje numarası ile Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

NSAİ'tir. Aspirinden yaklaşık 10 kat daha güçlü bir etkiye sahiptir. PG sentezini güçlü bir şekilde engeller. İndometazin sindirim sistemi üzerinde bulantı, kusma karın ağrısı, sürgün, ülser ve mide kanaması gibi istenmeyen etkilere neden olabilmektedir (18).

Yapılan çalışmalarda indometazin ile indüklenmiş mide ülserinin patogeneziinde reaktif oksijen türleri (ROT) ve lipid peroksidasyon oluşumu ile glutatyon (GSH) azalmasının önemli rol onadığı ve bu değişikliklerin mide mukozası hücrelerinde oksidatif hasarın sorumlu olduğu bildirilmiştir (25).

*Silybum marianum* L. (Deve dikenini), *Asteraceae* familyasına ait bir bitki olup, karaciğer ve safra kanalları hastalıkları ile karaciğer toksikasyonlarında kullanılmaktadır (13). Doğal ve güçlü bir polifenolik flavonoid antioksidan olan silimarinin mide üzerinde koruyucu etkisini PGE sentezini artırması (4), mast hücrelerinde *histidin dekarboksilaz* inhibisyonuyla histamin salınımını azaltması (9) ve hücrede oluşan serbest radikalleri ortadan kaldırmasıyla gösterir (11).

Silimarinin soğuk stresi (3), etanol (17) ve pilorus ligasyonu (16) ile indüklenmiş ülser modellerinde etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada ise indometazin ile gastrik ülser oluşturulmuş ratlarda silimarinin koruyucu etkinliği araştırıldı. Bu amaçla silimarinin mide dokusu süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve miyeloperoksidaz (MPO) aktiviteleri ile GSH ve malondialdehid (MDA) seviyelerine olan etkileri araştırıldı ve dokular makroskopik olarak değerlendirilerek anti-ülseratif etki belirlendi.

## Gereç ve Yöntem

### Hayvan materyali

Çalışmada hayvan materyali olarak ağırlıkları 255-410 gr arasında değişen dört aylık toplam 42 adet erkek *Wistar albino* rat kullanıldı. Ratlar kontrol grubu, 25 mg/kg indometazin grubu, 30 mg/kg lansoprazol+25 mg/kg indometazin grubu, 25 mg/kg silimarin+25 mg/kg indometazin grubu, 50 mg/kg silimarin+25 mg/kg indometazin grubu ve 100 mg/kg silimarin+25 mg/kg indometazin grubu olacak şekilde 6 gruba ayrıldı. Deneysel çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirildi (2013/065). Ratlar Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarından temin edildi. Deneysel amaçla kullanılan ratlar 22-24°C oda sıcaklığında 12 saat aydınlık 12 saat karanlıkta kalacak şekilde kafeslerde (Tip-4 kafes) tutuldu. Ratlara çalışma süresince standart rat yemi ve çeşme suyu *ad libitum* verildi. Çalışmaya başlamadan iki hafta önce ratların ortama adaptasyonu sağlandı ve ilaç uygulama öncesi ilgili maddelerin ne kadar verileceğinin hesaplanabilmesi için ratlar tartıldı.

### İndometazin ile gastrik ülser oluşturulması

Gastrik ülser modeli Guidobono ve ark. (14) ile Odabaşoğlu ve ark. (23)'ünün bildirdikleri yöntemle oluşturuldu ve çalışma kapsamında kullanılan farmakolojik ajanların dozları da bu literatürlere göre seçildi. Bu kapsamda silimarin mısır yağı içerisinde süspanse edilerek, indometazin ve lansoprazol ise % 5'lik NaOH içerisinde çözündürülerek 100 g canlı ağırlığa 1 ml olacak şekilde oral gavaj ile uygulandı. Kontrol grubuna aynı yol ve hacimde distile su verildi. Kontrol grubu hariç diğer tüm deneysel gruplar ilaç uygulamasından 24 saat önce aç bırakıldı. Silimarin (Sigma, S0292) 25 mg/kg, 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozda olmak üzere üç ayrı gruba verildi. Lansoprazol (Lansor 30 mg, Sanovel) 30 mg/kg dozda sadece lansoprazol grubuna verildi. İndometazin (Endol 25 mg, Deva) ise 25 mg/kg dozda deneysel çalışma gruplarının beşine, yani hem indometazin grubuna hem de lansoprazol, silimarin 25,50 ve 100 mg/kg gruplarına uygulanarak deneysel ülser indüklendi. Belirtilen dozlarda silimarin (25,50 ve 100 mg/kg) ve lansoprazol (30 mg/kg) uygulamasından 5 dk sonra, bu gruplara yine aynı yolla indometazin (25 mg/kg) oral gavaj ile verildi. Ratlara indometazin uygulamasından 6 saat sonra 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg ksilazin uygulandı. Uyutulan ratlar doku örneklerinin alınmasından sonra servikal dislokasyon ile ötenazi edildi.

### Dokuların makroskopik değerlendirilmesi

Mide dokusu makroskopik değerlendirme için dissekte edildi. Ülser alanları milimetrik kağıt ve büyüteç yardımıyla ölçüldü. Her bir rata ait ülser alanı (mm<sup>2</sup>) belirlendi ve anti-ülseratif etki formüle göre hesap edildi (22).

### Mide dokusu oksidan/antioksidan parametre analizi

Ötenazi işleminden sonra oksidan ve antioksidan parametrelerin belirlenmesi amacıyla mide dokusu örnekleri %0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra soğuk ortamda %10'luk 150 mM fosfat buffer (pH 7.4) ile 2000 devir ve 1 dk süreyle edildi. Homojenizatlar +4°C'de 12000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatantlar analiz edilinceye kadar -80°C'de bekletildi.

Süpernatantların SOD aktivitesi Sun ve ark. (29)'na göre, CAT aktivitesi Aebi (2)'ye göre, GSH düzeyi Tietze (32)'ye göre, MDA düzeyi Ohkawa ve ark. (24)'na göre ve MPO düzeyi Bradley ve ark. (8)'na belirlenerek, UV-spektrofotometrede (ShimadzuUV-1601, Kyoto, Japan) okundu.

### İstatistiksel analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi amacıyla SPSS 22.00 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplar arası farklılık Kruskal Wallis varyans analizi ile değerlendirildi.

dirildi. Normal dağılım gösteren gruplar arası farklılık tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, farkların önem kontrolü ise *post hoc* Duncan testi ile yapıldı. Farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapıldı. Yapılan istatistiksel analizlerden elde edilen sonuçlardan  $P < 0.05$  olanlar önemli kabul edildi ve

tüm veriler ortalama ve  $\pm$  standart hata olarak verildi.

## Bulgular

### Mide dokusuna ait makroskobik bulgular

Mide örneklerinin milimetrik kâğıtla ölçülmesi sonucunda deneysel gruplara ait mide ülser alanları ve

**Tablo 1.** Araştırma gruplarındaki ratlara verilen maddelerin yol açtığı ülser alanları ve anti-ülseratif etki (n=7)

Gruplar	Doz	Ülser alanı (mm <sup>2</sup> )	Anti-ülseratif etki (%)
Kontrol	distile su	-	-
İndometazin	25 mg/kg	33.42 $\pm$ 2.53 <sup>a</sup>	0.0
Lansoprazol+İndometazin	30 mg/kg+25 mg/kg	-	100
Silimarin+İndometazin	25 mg/kg+25 mg/kg	18.71 $\pm$ 1.24 <sup>b</sup>	44.01
Silimarin+İndometazin	50 mg/kg+25 mg/kg	14.00 $\pm$ 0.78 <sup>c</sup>	58.11
Silimarin+İndometazin	100 mg/kg+25 mg/kg	3.71 $\pm$ 1.01 <sup>d</sup>	88.88
<b>P Değeri</b>		0.0002	

<sup>a, b, c, d</sup> Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir

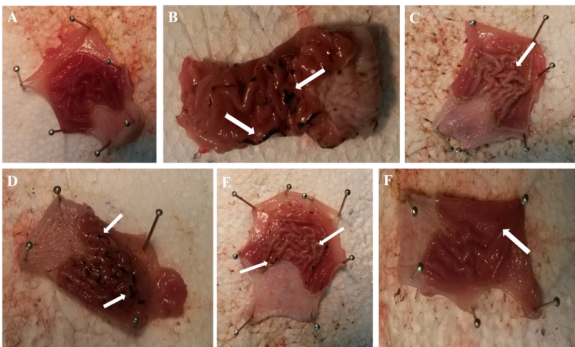
**Tablo 2.** Araştırma gruplarındaki ratların mide dokusu antioksidan ve oksidan parametre düzeyleri (n=7)

Grup	Parametre				
	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	GSH (mg/g protein)	MDA (nmol/mg protein)	MPO (mmol/dk/mg protein)
Kontrol	7.46 $\pm$ 0.66 <sup>b</sup>	1.92 $\pm$ 0.29	41.76 $\pm$ 6.23 <sup>a</sup>	41.99 $\pm$ 6.93 <sup>c</sup>	15.06 $\pm$ 2.85 <sup>b</sup>
İndometazin	2.90 $\pm$ 0.36 <sup>c</sup>	2.60 $\pm$ 0.18	14.90 $\pm$ 2.99 <sup>c</sup>	92.55 $\pm$ 13.67 <sup>a</sup>	91.75 $\pm$ 35.00 <sup>a</sup>
Lansoprazol	7.82 $\pm$ 0.55 <sup>b</sup>	1.57 $\pm$ 0.35	38.18 $\pm$ 3.52 <sup>a,b</sup>	37.36 $\pm$ 4.08 <sup>c</sup>	26.51 $\pm$ 7.97 <sup>b</sup>
Silimarin-25	7.75 $\pm$ 0.66 <sup>b</sup>	2.47 $\pm$ 0.37	11.37 $\pm$ 3.35 <sup>c</sup>	69.21 $\pm$ 7.17 <sup>a,b</sup>	64.93 $\pm$ 2.09 <sup>a</sup>
Silimarin-50	9.29 $\pm$ 0.82 <sup>a,b</sup>	2.34 $\pm$ 0.43	24.02 $\pm$ 4.98 <sup>b,c</sup>	50.04 $\pm$ 6.83 <sup>b,c</sup>	57.68 $\pm$ 4.30 <sup>a</sup>
Silimarin-100	10.54 $\pm$ 1.48 <sup>a</sup>	2.33 $\pm$ 0.15	49.23 $\pm$ 7.68 <sup>a</sup>	33.43 $\pm$ 2.69 <sup>c</sup>	32.59 $\pm$ 14.27 <sup>b</sup>
<b>P Değeri</b>	0.001	0.364	0.001	0.002	0.004

Gruplar; kontrol, indometazin (25 mg/kg), lansoprazol (30 mg/kg)+indometazin (25 mg/kg), silimarin (25, 50 ve 100 mg/kg)+indometazin (25 mg/kg)

SOD: Süperoksit dismutaz, CAT: Katalaz, GSH: Glutasyon, MDA: Malondialdehid, MPO: Miyeloperoksidaz

<sup>a, b, c</sup> Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir



**Şekil 1.** Araştırma gruplarında bulunan ratların mide dokularına ait makroskobik görünüm. **A.** Kontrol grubu. **B.** 25 mg/kg indometazin grubu **C.** 30 mg/kg lansoprazol+25 mg/kg indometazin grubu **D.** 25 mg/kg silimarin+25 mg/kg indometazin grubu **E.** 50 mg/kg silimarin+25 mg/kg indometazin grubu. **F.** 100 mg/kg silimarin+25 mg/kg indometazin grubu. Oklar, fokal veya çizgisel kanama alanlarını göstermektedir

anti-ülseratif etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında indometazin uygulanan grubun ülser alanı (33.42 $\pm$ 2.53 mm<sup>2</sup>) anlamlı olarak yüksek, 100 mg/kg silimarin verilen grubun ülser alanını (3.71 $\pm$ 1.01 mm<sup>2</sup>) anlamlı olarak düşük bulundu ( $P < 0.001$ ).

Çalışmada en belirgin ülser odakları indometazin grubunda bulunan hayvanların midelerinde görüldü. Bu grupta mide mukozası genellikle hiperemik olup, birçok alanda değişen büyüklüklerde koyu kırmızı-siyah renkte fokal ya da çizgisel alanlar şeklinde kanamalar gözlemlendi. Kanamaların görülmediği alanlarda ise mide mukozası şişkin ve ödemliydi. Kontrol grubunda ve lansoprazol gruplarında ise dikkati çeken herhangi bir makroskobik bulgu veya ülserasyon alanına rastlanmadı. Silimarin verilen gruplarda ise doza bağımlı olarak artan bir anti-ülseratif etki gözlemlendi.

İndometazin ile indüklenmiş ratlarda mide dokularına ait makroskopik görünüm ve kanama odakları Şekil 1'de verilmiştir.

### **Mide dokusu oksidan ve antioksidan parametrelerine ait bulgular**

İndometazin ile indüklenmiş rat mide dokusu oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri Tablo 2.'de verilmiştir. İndometazin grubu ile karşılaştırıldığında diğer tüm deneysel gruplarda SOD aktivitesi istatistiksel olarak önemli bulundu ( $P<0.001$ ). En yüksek CAT aktivitesi indometazin grubunda elde edilmesine rağmen, gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. GSH düzeyinin 25 mg/kg silimarin ve indometazin gruplarıyla karşılaştırıldığında sırasıyla 100 mg/kg silimarin, kontrol ve lansoprazol gruplarında anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ). Kontrol, lansoprazol, 50 ve 100 mg/kg silimarin gruplarına ait MDA seviyesinin diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi ( $P<0.01$ ). Mide dokusu MPO aktivitesi ise lansoprazol, kontrol ve silimarin 100 gruplarıyla karşılaştırıldığında diğer deneysel gruplarda yüksek bulundu ( $P<0.01$ ).

### **Tartışma ve Sonuç**

Midenin iç yüzeyinin özellikle mide suyunun etkisiyle aşınması sonucu meydana gelen mide ülseri, hidroklorik asit, *H. pylori* ve serbest radikaller ile gastrik mukozal bariyer ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik sonucu şekillenmektedir (1). Mide ülserinde mide mukozasında oluşan hasarın hücre düzeyinde elimine edilmesi ve oksidan/antioksidan dengenin antioksidan lehine değiştirilmesi önem arz eder. Ayrıca, indometazin gibi NSAİİ'ler da gastro-duodenal bikarbonat sekresyonunu baskılayarak mide ülserine neden olmakta ve oluşan ROT mide ülserinin oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar (28).

Silimarinin olası antioksidan mekanizmaları arasında ROT'nin üretiminden sorumlu enzimleri inhibe etmesi ve böylece serbest radikal oluşumunu önlemesi veya mitokondri bütünlüğünü koruması, ayrıca enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanları aktive ederek hücre içinde optimal bir redoks dengesi sağladığı bildirilmiştir (30).

Yüksek dozda silimarin uygulanan grup, kontrol grubu ve lansoprazol grubu ile karşılaştırıldığında, ülser alanları yönünden aralarında istatistiksel bir fark bulunamadı ( $P>0.05$ ). Lansoprazol kullanılan grupta anti-ülseratif etkiler % 100 iken, 100 mg/kg silimarin verilen grupta bu etki % 88.88'dir ki (Tablo 1) bu durum silimarinin söz konusu dozda koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir. Deneysel gruplara ait ratların mide örneklerinin makroskopik olarak incelendiği bu çalışmada, en yaygın ve şiddetli bulgular yalnızca indometazin uygulanan grupta saptandı. Bu bulgular indometazin ile oluşturulan mide ülseri modelinin

incelendiği çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (19,33).

SOD, aerobik organizmalarda hücre içi süperoksit radikal miktarını azaltan önemli bir antioksidandır. Şöyle ki, güçlü bir reaktif radikal olan süperoksit anyonunu ( $O_2^-$ ) daha zayıf bir reaktif olan  $H_2O_2$ 'e dönüştürür. Farklı çalışmalarda selenyum ve kuersetin ilavesinin mide dokusu SOD aktivitesini artırdığı belirtilmiştir (10,20). Bu çalışmada da, indometazin grubuyla karşılaştırıldığında, SOD aktivitesi ( $P<0.001$ ) ve GSH seviyeleri ( $P<0.001$ ) kontrol, lansoprazol ve 100 mg/kg silimarin grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mide dokusu SOD aktivitesindeki bu anlamlı artış, indometazin kaynaklı oksidatif strese bağlı ortaya çıkan  $O_2^-$ 'nin aşırı üretimi ile ilişkili olabilir.

Ksenobiyotiklerin en önemli detoksifikasyon yollarından biri GSH ile olan konjugasyonlarıdır. Hücreyi korumak amaçlı artmış olan GSH aktivitesi, aşırı  $O_2^-$  üretimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. GSH-redüktaz okside glutatyonu GSH'a dönüştürür. Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat hidrojen (NADPH) bu reaksiyonda elektron verici olarak rol alır. Bu çalışmada indometazinin NADPH'ı baskıladığı düşünülebilir. Literatürler mide dokusu GSH seviyesinin ülsere bağlı olarak düştüğünü, antioksidanların ve bitki ekstraktlarının mide dokusu GSH seviyesinde önemli rol oynadığını bildirmektedir (5,21). Mide dokusu GSH seviyesinin azalmasının nedeni indometazin kaynaklı oksidatif hasara bağlı olabilir.

Hücre peroksizomlarında yer alan CAT enzimi  $H_2O_2$ 'i moleküler su ve oksijene dönüştürür. Mide dokusunda indometazinin neden olduğu CAT aktivitesindeki artış 100 mg/kg silimarin ve lansoprazol ile önlenmiş olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızdan farklı olarak, yapılan çalışmalarda indometazinin mide dokusu CAT aktivitesini artırdığı bildirilmiştir (23,27).

MDA lipid peroksidasyonunun önemli belirteçlerinden olup hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonuna, zar özelliklerinin değişmesine neden olmakta ve oksidatif hasar sonucunda yükselmektedir. MDA açısından değerlendirildiğinde 25 mg/kg dozda silimarin uygulanan grup ile indometazin grubunda istatistiksel fark olmadığı görülmektedir (Tablo 2). Aynı şekilde 50 mg/kg dozda silimarin uygulanan grupta da koruyucu etkiler yeterli düzeyde değildir. Beklenen koruyucu etkinliğin uygulanan dozla doğru orantılı bir biçimde arttığı ve en iyi etkinin 100 mg/kg dozda silimarin uygulanan grupta olduğu görülmektedir ( $P<0.01$ ). Bu veriler silimarinin lipid peroksidasyonu ve hücre hasarı önlemede doza bağlı etkisi olduğunu göstermektedir. İndometazin ile oluşturulmuş ülser modelinde, kurkuminin ve *Lobaria pulmonaria* bitkisel ekstraktının lipid peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (7,31).

MPO dokuların oksidan konumunu etkileyen nötrofil infiltrasyon indeksi olarak bilinen bir enzimdir (8). Çünkü aktive edilmiş nötrofiller mide endotel hücrelerinde oksidatif strese neden olan MPO, sitokinler, ROT ve reaktif azot türleri üretirler (6). Bu çalışmada 100 mg/kg silimarinin, lansoprazol ve kontrol grupları arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ( $P<0.05$ ). Aynı modelin uygulandığı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (15,26).

Sonuç olarak bu çalışmada, silimarinin indometazinle indüklenmiş ülser modelinde koruyucu etkinliğe sahip olduğu ancak bu etkinin doza bağlı olarak oluştuğu; 100 mg/kg dozda silimarinin iyileşme sürecini hızlandırıcı etkilerinin olduğu; silimarın, indometazin veya diğer NSAİ ilaçların neden olduğu mide hasarının önlenmesinde yararlı etkileri olabileceği belirlenmiştir.

#### Kaynaklar

1. Abebaw M, Mishra B, Gelayee DA. Evaluation of anti-ulcer activity of the leaf extract of *Osyris quadripartita* Decne. (Santalaceae) in rats. *J Exp Pharmacol* 2017; 9: 1-11.
2. Aebi H. Catalase *in vitro* assay methods. *Methods Enzymol* 1984; 105: 121-6.
3. Alarcon L, Martin MJ, Marhuenda E. Gastric anti-ulcer activity of silymarin, a lipoxygenase inhibitor in rats. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44(11): 929-31.
4. Alcaraz MJ, Hoult JR. Actions of flavonoids and the novel anti-inflammatory avone, hypolaetin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. *Biochem Pharmacol* 1985; 34(14): 2477-82.
5. Alkushi AG, Elsayy NA. Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia Morphol* 2017; 76(2): 252-61.
6. Antonisamy P, Arasu MV, Dhanasekaran M, Choi KC, Aravinthan A, Kim NS, Kang CW, Kim JH. Protective effects of trigonelline against indomethacin-induced gastric ulcer in rats and potential underlying mechanisms. *Food Funct* 2016; 7(1): 398-408.
7. Atalay F, Odabasoglu F, Halici M, Cakir A, Cadirci E, Aslan A, Berktaş OA, Kazaz C. Gastroprotective and antioxidant effects of lobaria pulmonaria and its metabolite rhizonyl alcohol on indomethacin-induced gastric ulcer. *Chem Biodivers* 2015; 12(11): 1756-67.
8. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982; 78(3): 206-9.
9. Bronner C, Landry Y. Kinetics of the inhibitory effect of flavonoids on histamine secretion from mast cells. *Agents and Actions* 1985; 16(3-4): 147-51.
10. Carrasco-Pozo C, Castillob RL, Beltran C, Miranda A, Fuentes J, Gotteland M. Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage: role of NF- $\kappa$ B and Nrf2. *J Nutr Biochem* 2016; 27: 289-98.
11. Comoglio A, Leonarduzzi G, Carni R, Busolin D, Basaga H, Albano E, Tomasi A, Poli G, Morazzoni P, Magistretti MJ. Studies on the antioxidant and free radical scavenging properties of IdB 1016 a new flavanolignan complex. *Free Radic Res Commun* 1990; 11(1-3): 109-15.
12. Farzaei MH, Abdollahi M, Rahimi R. Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World J Gastroenterol* 2015; 21(21): 6499-517.
13. Flora K, Hahn M, Rosen H, Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(2): 139-43.
14. Guidobono F, Pagani F, Ticozzi C, Sibilia V, Pecile A, Netti C. Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 120(4): 581-6.
15. Halıcı M, Küfrevioğlu OI, Odabaşoğlu F, Halıcı Z, Çakır 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(1): 11-26.
16. Huilgol SV, Jamadar MG. Silymarin, an antioxidant bioflavonoid, inhibits experimentally-induced peptic ulcers in rats by dual mechanisms. *Int J App Basic Med Res* 2012; 2(1): 63-6.
17. Jung HS, Lee CW, Oha SJ, Yun J, Lee K, Park SK, Kim HM, Han SB, Kim Y, Kim HC, Kang J. Protective effect of silymarin against ethanol-induced gastritis in rats: Role of sulfhydryls, nitric oxide and gastric sensory afferents. *Food Chem Toxicol* 2013; 55: 353-7.
18. Kayaalp OS. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. Özdemir O. Topal G. Yıldırım A. Kayaalp O. eds. In: Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Pelikan Kitabevi, 2012; pp. 1409-22
19. Keshk WA, Zahran SM, Katary MA, Ali DAE. Modulatory effect of silymarin on nuclear factor-erythroid-2-related factor 2 regulated redox status, nuclear factor- $\kappa$ B mediated inflammation and

- apoptosis in experimental gastric ulcer. *Chem Biol Interact* 2017; 273: 266-72.
20. Kim JH, Kim BW, Kwon HJ, Nam SW. Curative effect of selenium against indomethacin-induced gastric ulcers. *J Microbiol Biotechnol* 2011; 21(4): 400-4.
  21. 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.
  22. Nguelefack TB, Feumebo CB, Ateufack G, Watcho P, Tatsimo S, Atsamo D, Tane P, Kaman-yi A. Anti-ulcerogenic properties of the aqueous and methanol extracts from the leaves of *Solanum torvum* Swartz (Solanaceae) in rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 119(1): 135-40.
  23. Odabaşoğlu F, Halici Z, Cakir A, Halici M, Aygun H. Beneficial effects of vegetable oils (corn, olive and sunflower oils) and  $\alpha$ -tocopherol on anti-inflammatory and gastrointestinal profiles of indomethacin in rats. *Eur J Pharmacol* 2008; 591(1-3): 300-6.
  24. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95(2): 351-8.
  25. 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. *J Physiol Pharmacol* 2013; 64(2): 157-65.
  26. Perez Y, Oyarzabal A, Mas R, Molina V, Jimenez S. Protective effect of D-002, a mixture of beeswax alcohols, against indomethacin-induced gastric ulcers and mechanism of action. *J Nat Med* 2013; 67(1): 182-9.
  27. Polat B, Albayrak Y, Süleyman B, Dursun H, Oda-başoğlu F, Yiğiter M, Halıcı Z, Süleyman H. Anti-ulcerative effect of dexmedetomidine on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Rep* 2011; 63(2): 518-26.
  28. Sinha K, Sil PC. Targeting oxidative stress and inflammation in NSAIDs induced gastropathy: A plausible therapeutic approach. *Inflamm Cell Signal* 2015; 2: e763.
  29. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34(3): 497-500.
  30. Surai PF. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants* 2015; 4(1): 204-47.
  31. 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. *J Biol Chem* 2005; 280(10): 9409-15.
  32. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem* 1969; 27(3): 502-22.
  33. 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(2): 381-8.