

Sıçanlarda İndometazin ile İndüklenen Mide Ülseri Üzerine Krom Pikolinatın Koruyucu Etkileri

Protective Effects of Chromium Picolinate on Indomethacin-Induced Stomach Ulcer in the Rat

Gözde ATİLA USLU¹, Hamit USLU²

ÖZ

Bu çalışmada, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlardan biri olan indometazin ile indüklenen gastrik lezyonlar üzerine krom pikolinatın (Crpic) koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı. Araştırmada kırk adet dişi Wistar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar eşit olarak dört gruba ayrıldı, Kontrol (K), Krom pikolinat + İndometazin (Crpic+İND), İndometazin (İND) and Pantoprazol + İndometazin (PAN+İND). Sırasıyla I gruba sadece Di-metil sülfoksit (DMSO) verildi, grup II'ye 300 µg/kg Crpic verildi, grup III'e DMSO verildi ve IV grubuna 5 mg/kg pantoprazol verildi. Çalışmanın 11. gününde, II, III ve IV gruplarına tek doz 100 mg/kg indometazin oral olarak verildi. C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, İND grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (I-III p<0,001, I-II, IV p<0,05). Ancak Crpic ve pantoprazol gruplarında tek başına indometazin ile tedavi edilen gruba göre anlamlı düşüşler gözlemlendi (p<0,01). Siklooksijenaz-2 (COX-2) düzeyleri indometazin uygulaması ile artarken (p<0,001) Crpic (p<0,001) ve pantoprazol (p<0,01) uygulamalarıyla anlamlı olarak azaldı. Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α) (p<0,05) ve interlökin-6 (IL-6) (p<0,01) seviyeleri, İND grubunda önemli ölçüde artmıştır. Krom pikolinat ve pantoprazol gruplarında TNF-α ve IL-6 düzeylerinde bazı düşüşler vardı, ancak bu düşüşler anlamlı değildi. Sonuç olarak; Krom pikolinatın, inflamasyonun patogenezinde önemli bir rol oynayan COX-2 ve CRP seviyelerini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Ayrıca krom pikolinatın indometazin ile indüklenen gastrik lezyonları önlemede oldukça etkili olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Mide Ülseri, Krom Pikolinat, İndometazin, Siklooksijenaz-2, C-Reaktif Protein.

ABSTRACT

In the present study, it was aimed to investigate the protective effects of chromium picolinate (Crpic) on gastric lesions induced by indomethacin, one of the non-steroid anti-inflammatory drugs. Forty female Wistar Albino rats were used in this research. The rats were equally divided into four groups, namely Control (C), Chromium Picolinate + Indomethacin (Crpic+IND), Indomethacin (IND) and Pantoprazole + Indomethacin (PAN+IND). Respectively the group I was given Dimethyl Sulfoxide (DMSO) only, the group II was given 300 µg/kg Crpic, group III was given (DMSO) and the group IV was given 5 mg/kg pantoprazole orally. On the 11th day of the study, a single dose of 100 mg/kg indomethacin was administered orally to the II, III and IV groups. C-reactive protein (CRP) levels was higher than the control group IND group (I-III p<0.001, I-II, IV p<0.05). However, significant decreases were observed in the Crpic and pantoprazole groups compared to the group treated with indomethacin alone (p<0.01). Cyclooxygenase-2 (COX-2) levels were increased by indomethacin administration (p<0.001), whereas Crpic (p<0.001) and pantoprazole (p<0.01) applications significantly decreased. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) (p<0.05) and interleukin-6 (IL-6) (p<0.01), levels increased significantly in İND group. There were some decreases in TNF-α and IL-6 levels in chromium picolinate and pantoprazole groups, but these decreases were not significant. As a result; it has been found that chromium picolinate significantly reduces COX-2 and CRP levels, which play an important role in the pathogenesis of inflammation. Furthermore, it was determined that chromium picolinate was very effective in preventing indomethacin-induced gastric lesions.

Keywords: Stomach Ulcer, Chromium Picolinate, Indomethacin, Cyclooxygenase-2, C-Reactive Protein.

* International Conference on Research in Education and Science (ICRES) 2018 Sözlü sunum

¹Dr. Öğr. Üyesi, Fizyoloji Uzmanı, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, gzd.gozde@hotmail.com, ORCID:0000-0002-2328-9164

²Dr. Öğr. Üyesi, Fizyoloji Uzmanı, Kafkas Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Kars, Türkiye, hamit_uslu@hotmail.com, ORCID:0000-0002-3974-5814

İletişim / Corresponding Author: Gözde ATİLA USLU
e-posta/e-mail: gzd.gozde@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 19.07.2018
Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2019

GİRİŞ

Çeşitli eser elementler ve metaller birçok biyokimyasal, immünolojik ve fizyolojik faaliyetlerde enzim ya da katalizör olarak görev almaktadır.¹ Bu metallere birisi olan kromun (Cr); atom numarası 24, kütle numarası 51,996 olup, kristalize yapıdadır ve oksidasyon sayısı -2 ile +6 arasında değişmektedir.² Ancak üç değerlikteki Cr (III) ve altı değerlikteki Cr (VI) formları yaygın olarak bulunmakta olup, altı değerlikteki kromun bütün formları yükseltgen bir ajan olup toksik ve karsinojenik etkilerinin olduğu kabul edilmektedir.³ Altı değerlikteki formları çoğunlukla boya, metal kaplamaları, paslanmaz çelik imalatı, alaşım dökme demirler ve ahşap işleme gibi endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.⁴ Krom nikotinat, krom klorür ve krom pikolinat gibi üç değerlikteki formları ise besin takviyeleri olarak kullanılmakta olup, insanlar ve hayvanlar için gerekli eser elementler arasında kabul edilmektedirler.^{5, 6} Ayrıca kromun özellikle kas ve yağ dokusu gibi hedef dokularda, insülin ve reseptör arasındaki etkileşimi kolaylaştırdığı ifade edilmekte olup, bu nedenle çalışmalar daha çok diyabet üzerinde yoğunlaşmıştır.⁷⁻¹⁰ Anderson diyabet üzerine yaptığı çalışmada diyet sonrası, kan glikoz seviyesindeki yükselmeyi takiben krom düzeyinde düşüş olduğunu ve bu düşüşün sadece idrar atılımı ile gerçekleşmediğini, bu azalışın insülin ve insüline duyarlı dokulardaki krom alımı ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür.¹¹ Aynı zamanda kromun sadece diyabet üzerinde etkili olmadığı proinflatuar sitokin seviyelerini, lipid peroksidasyonunu ve oksidatif stresi azaltmada da faydalı etkileri olduğu tespit edilmiştir.^{12, 13} Normal diyet ile günlük krom ihtiyacı karşılanmasına rağmen, yüksek dozda şeker alımı, rafine karbonhidratlar, ağır egzersiz, gebelik, fiziksel, oksidatif ve çevresel stres (soğuk, sıcak stresi) krom eksikliğine sebep olabilmektedir.¹⁴ Stres durumunda kortizol hormonu salınımında artış ile eş zamanlı

olarak glikoz metabolizmasında da artış meydana gelmektedir. Bunun sonucunda kan glikoz düzeylerinde yükselme ve vücut depolarından kromun mobilizasyonunda artma, mobilize olan kromun ise geri dönüşümsüz olarak idrarla kaybı meydana gelmektedir.^{15, 16}

Non-streoid anti-iflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ağrı, ateş ve iltihap tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olup, bu grup ilaçlardan biri de indometazindir. İndometazin kullanımı sonrasında en yaygın yan etkiler gastrointestinal sistemde görülmektedir.^{17, 18} İndometazin ile ilişkili mukozal lezyonların başlıca nedenleri arasında COX-1 enzimi aracılı prostaglandin üretiminin inhibe edilmesi ve serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimine neden olması gösterilmektedir. NSAİİ'lerin terapötik ve yan etkilerinin oluşmasında inflamatuar hücrelerde indüklenen siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimin rolü oldukça önemli olup, bu enzimin sitokin aracılı, ağrı ve inflamasyonda rol oynayan prostaglandinlerin yapımından sorumlu olduğu ifade edilmektedir.¹⁹ Ayrıca gastrit ve peptik ülserde aktifleşmiş nötrofillerin, oksidatif strese yol açan pro-oksidatif, proinflatuar enzimlerin ve serbest radikallerin üretimini arttırdığı aynı zamanda tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflatuar sitokinlerin düzeylerindeki artış ile de gastrik lezyonların patogenezesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir.^{20- 22}

Eksojen kullanılan antioksidanların NSAİİ ile ilişkili mukozal hasarın önlenmesinde önemli rol oynayabileceği görüşü gün geçtikçe yaygınlaşmakta olup, yapılan çalışmada da NSAİİ'lerden biri olan indometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde krom pikolinatın COX-2, IL-6, TNF- α ve CRP düzeyleri ile mide dokularındaki gastrik lezyonlar üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 40 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino cinsi sıçan her grupta 10 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sıçanlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) ve her gün altları temizlenen kafeslerde *ad-libitum* olarak beslendi.

Çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu:

1. Kontrol Grubu (K) n=10; (günlük oral olarak 500 µl DMSO),
2. Krom Pikolinat + İndometazin Grubu (Crpic + İND) n=10; (günlük oral olarak 300 µg/kg krom pikolinat (Solgar) + 11. gün 100 mg/kg tek doz indometazin),
3. İndometazin Grubu (İND) n=10; (günlük oral olarak 500 µl DMSO + 11. gün 100 mg/kg tek doz indometazin),
4. Pantoprazol + İndometazin Grubu (PAN + İND) n=10; (günlük oral olarak 5 mg/kg pantoprazol (standart ilaç) + 11. gün 100 mg/kg tek doz indometazin) uygulandı.

7 günlük adaptasyon sürecinden sonra çalışma gruplarına 10 gün boyunca maddeler yukarıda belirtilen prosedüre uygun olarak oral yolla verildi. 11. gün ise 8 saat aç bırakılan sıçanlara tek doz 100 mg/kg indometazin oral olarak uygulandı. Kontrol ve indometazin grupları ile madde uygulanan gruplar arasındaki madde uygulamasına bağlı gelişebilecek stresi minimize etmek ve Crpic DMSO'da çözündüğünden standardizasyonu sağlayabilmek için DMSO uygulandı. İndometazin uygulamasından 24 saat sonra sodyum pentobarbital (30 mg/kg) anestezisi altındaki hayvanların servikal dislokasyonunu takiben mide dokuları alındı. Alınan mide dokuları 1:9 oranında fosfat tamponunda (PBS) homojenize edildi. Ardından homojenizatlar kit prosedürüne uygun olarak 5000 g'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısımları alınarak analizler için hazırlandı. Doku homojenizatlarında COX-2, CRP, IL-6 ve

TNF-α düzeyleri ticari ELİZA kitleri (Elabscience-USA) kullanılarak belirlendi.

Gastrik ülser skorunun hesaplanmasında öncelikli olarak tüm mide dokularında ülserli alanlar ile toplam alan mm² olarak hesaplandı. Ardından aşağıdaki formüle göre ülser indeksi % olarak belirlendi.²³

Ülser indeksi = [ülserli alan / toplam mide alanı] x 100

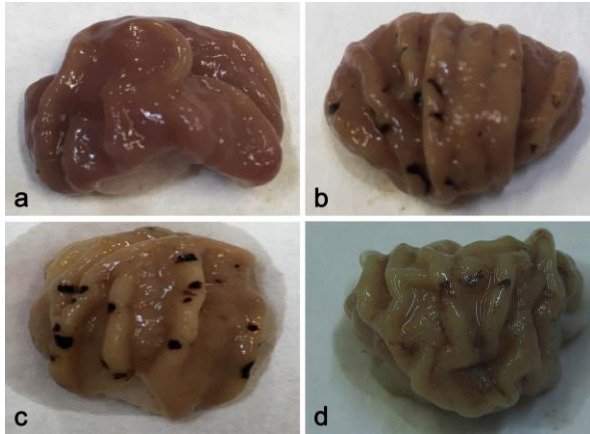
Araştırmada elde edilen verilerin biyoistatistiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS 18 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesi için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulandı. p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi.²⁴ Araştırma sonuçlarına ait değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24.08.2017 tarihli kararı ve 2017-075 kodlu onayı ile Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 40 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino cinsi sıçan kullanılarak Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Makroskopik değerlendirmelerde kontrol grubunda ülseratif alan bulunmayıp normal görünümdeydi. Fakat İND grubunda ülseratif alanlarının kontrol grubuna kıyasla önemli şekilde arttığı belirlendi ($p<0,001$). Buna karşın İND grubu ile Crpic + İND ve PAN + İND grupları kıyaslandığında ise her iki grupta da ülseratif alanların %'sinin önemli düzeyde azaldığı tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 1 ve Tablo 1).



Şekil 1. Kontrol ve Deneme Grubu Hayvanların Mide Dokularının Makroskopik Görünümleri (a: K, b: Crpic + İND, c: İND, d: PAN + İND)

Ayrıca elde edilen bu sonuçlar neticesinde krom pikolinat ile standart bir ilaç olan pantoprazolün benzer düzeyde gastroprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 1 ve Tablo 1).

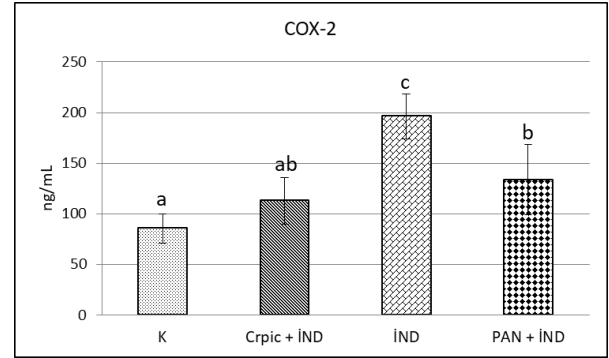
Tablo 1. Kontrol ve deneme gruplarına ait ülser skorları (%)

Gruplar	n	Ülser Skoru
K	10	0±0 ^a
Crpic + İND	10	2,67±0,17 ^b
İND	10	5,35±0,67 ^d
PAN + İND	10	2,20±0,61 ^c

K: Kontrol, Crpic + İND: Krom Pikolinat + İndometazin, İND: İndometazin, PAN + İND: Pantoprazol + İndometazin
a-b, a-d, b-d, c-d: $p<0,001$, a-c: $p<0,01$, b-c: $p>0,05$

Çalışma sonucunda alınan mide dokularından elde edilen supernatantlarda COX-2 düzeyleri ölçülmüş olup ($R^2 = 0,9865$), İND grubu K grubu ile kıyaslandığında önemli düzeyde artış olduğu belirlendi ($p<0,001$). Ayrıca COX-2 seviyelerinin İND grubu ile

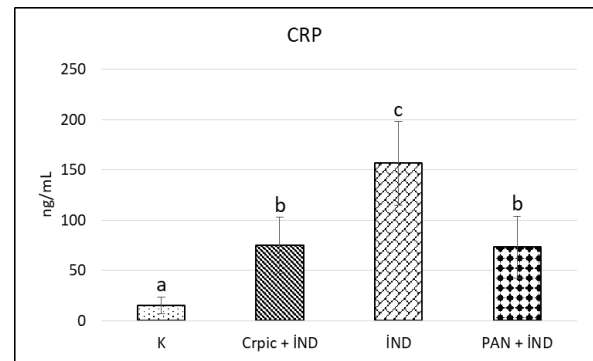
karşılaştırıldığında, PAN + İND grubunda önemli oranda azaldığı şekil 2’de gösterildi ($p<0,01$). Crpic + İND grubu İND grubu ile kıyaslandığında ise Crpic + İND grubunda COX-2 seviyelerinin önemli düzeyde azaldığı hatta kontrol grubuna yaklaştığı tespit edildi ($p<0,001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Crpic'in İndometazin İle Oluşturulan Gastrik Ülser Modelinde Mide COX-2 Düzeylerine (ng/mL) Etkisi, ortalama ± SD, n:10

a-c, ab-c: $p<0,001$, b-c: $p<0,01$, a-b: $p<0,05$

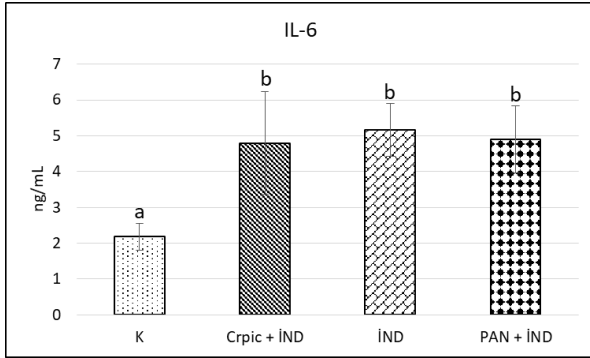
Şekil 3’de mide dokularının CRP düzeylerindeki değişiklikler gösterilmiştir ($R^2 = 0,9757$). İND grubunda K grubuna kıyasla CRP seviyelerinin oldukça önemli düzeyde yükseldiği gözlenmiştir ($p<0,001$). Crpic + İND ve PAN + İND grupları İND grubu ile kıyaslandığında ise bu gruplarda CRP düzeylerinin istatistiksel olarak önemli şekilde azaldığı belirlendi ($p<0,01$). Crpic + İND grubu standart ilaç verilen PAN + İND grubu ile karşılaştırıldığında aralarında farklılık bulunmadığı, CRP düzeyini azaltmada her iki maddenin de benzer düzeyde etki gösterdiği tespit edildi.



Şekil 3. Crpic'in indometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde mide dokusu CRP düzeylerine (ng/mL) etkisi, ortalama ± SD, n:10

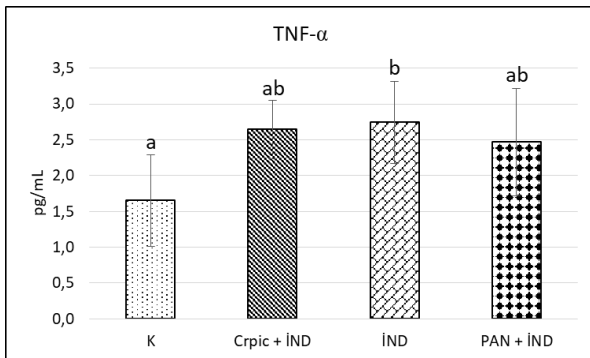
a-c: $p<0,001$, b-c: $p<0,01$, a-b: $p<0,05$

Mide dokularının IL-6 düzeylerindeki değişiklikler şekil 4’de gösterilmiş olup ($R^2 = 0,9803$), İND grubu K grubu ile kıyaslandığında bu düzeyin önemli şekilde yükseldiği belirlendi ($p<0,01$). Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde Crpic + İND ve PAN + İND grupları İND grubu ile karşılaştırıldığında ise önemli bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Crpic’in indometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde mide IL-6 düzeylerine (ng/mL) etkisi, ortalama \pm SD, n:10
a-b: $p<0,01$

TNF- α düzeyinin İND grubunda K grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği belirlendi ($p<0,05$). Crpic + İND ve PAN + İND gruplarında İND grubuna kıyasla azalmalar gözlenirse de bu azalmalar istatistiksel bakımdan anlamlı bulunmadı. Bunun yanında TNF- α düzeylerinin hem Crpic + İND hem de PAN + İND gruplarında aynı zamanda K grubuna da benzediği şekil 5’de gösterildi ($R^2 = 0,9997$)



Şekil 5. Crpic’in indometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde mide TNF- α düzeylerine (pg/mL) etkisi, ortalama \pm SD, n:10
a-b: $p<0,05$

ABD Çevre Koruma Ajansı tarafından belirlenen kromun referans dozu, Tahmini Güvenli ve Yeterli Günlük Diyet Alımının (ESADDI) belirlediği dozun (200 μ g) 350

katı üst sınır olarak kabul edilmektedir.²⁵ Ancak, Anderson ve ark. krom klorür ve krom pikolinatın, insanlar için ESADDI’nın belirlediği üst sınırın 1000 kat fazlasının sıçanlarda toksisiteye sebep olmadığını tespit etmişlerdir.²⁶ Güvenilir besin takviyeleri arasında sayılan kromun, inflamasyon patogeneziinde çok önemli rolü olan proinflamatuvar sitokin ve CRP seviyelerinde azalmaya, hatta protein glikozilasyonunu ve lipit peroksidasyonunu engelleyerek antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir.^{12, 27, 28} Yapılan çalışmalarda NSAİİ gibi ilaçlara, etanol ve asetik asite maruz bırakılan hayvanlarda gastrik TNF- α ve diğer proinflamatuvar-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin arttığı ayrıca TNF- α ’nın doğrudan artan mide lezyonları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ve anti-TNF- α ajanlarının ülser iyileştirici etkileri olabileceği ileri sürülmüştür.^{29, 30} Ayrıca TNF- α gibi sitokinlerin, lökositlerin inflamasyon bölgelerine kemotaksisini arttırdığı, adhezyon moleküllerinin ve IL-8 gibi diğer sitokinlerin salgılanmasının uyarılmasında etkili olduğu tespit edilmiş, hatta bu moleküllerin proinflamatuvar sürecin başlatılmasında ve mide ülserlerinin oluşumunda oldukça önemli rol oynadıkları ifade edilmiştir.^{31, 32} Yapılan çalışmada da İND grubunda CRP, TNF- α ve IL-6 seviyelerinin K grubuna kıyasla önemli düzeyde arttığı, Crpic grubunda ise inflamasyonun önemli belirteçlerinden olan CRP seviyelerinde önemli düzeyde azalma olduğu, TNF- α seviyeleri üzerinde ise standart ilaç olan pantoprazol gibi etki gösterdiği tespit edilmiştir. Crpic grubunda IL-6 seviyelerinde de azalma gözlenmiş olup standart sapmadan dolayı önemlilik tespit edilmemiştir. Santos ve ark. CRP seviyelerindeki artışta TNF- α ve IL-6’daki yükselişler kadar hormonlardaki ve makrojardaki fonksiyonel değişikliklerin, lipit hastalıklarının, endotelial disfonksiyonun, hematolojik değişikliklerin ve oksidatif stresinde etkili olduğunu belirtmişlerdir.³³ Bizde yapılan çalışmada Crpic grubunda CRP düzeylerinin IL-6 düzeylerine göre daha anlamlı bir şekilde azalmasını Crpic’in antioksidan özelliğinden

ve epitelyal disfonksiyondaki önemli azalmadan kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

NSAİİ'ler özellikle COX-1 ve buna bağlı prostaglandin sentezini inhibe etmek suretiyle mide dokusunda çeşitli hasarlara hatta ülserlere sebep olabilmektedir. Birçok araştırmacı NSAİİ bir ilaç olan indometazinin gastrik ülser oluşumuna neden olduğunu daha önce bildirmişlerdir.^{23, 34, 35} Mevcut çalışmada gerçekleştirilen makroskobik incelemelerde de literatürle uyumlu bir şekilde kontrol grubuna kıyasla indometazin grubunda ülseratif alanların önemli şekilde arttığı gözlemlendi. Bununla birlikte krom pikolinat uygulanan grup ile pantoprazol uygulanan grupta ülseratif alanların önemli düzeyde azaldığı dikkat çekmekteydi. Hatta krom pikolinatın gastroprotektif etkisinin piyasadaki standart ilaçlardan biri olan pantoprazol ile benzer düzeyde olduğu belirlendi. Günümüzde COX-2'nin mRNA ve protein ekspresyonundaki artışın mide mukozasının zararlı ajanlara veya iskemi, reperfüzyonuna maruz kalması ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur.³⁶ Ayrıca COX-2'nin inflamasyon bölgelerinde endokrin ve pro-inflamatuar sitokinler tarafından ekspresyonunun indüklendiği bilinmekte olup, indometazin, aspirin, ibuprofen ve naproksen gibi ilaçların COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek çeşitli seviyelerde gastrik hasar oluşumuna neden oldukları

belirtilmektedir.^{37, 38} Aksine Perrone ve ark. indometazin ve aspirin gibi NSAİİ'lerin selektif COX-1 inhibitörleri olduğunu belirtmiştir.³⁹ Mitchell ve ark. ise seçici olarak COX-2 inhibisyonunun gastrik ülser iyileşmesini hızlandırabileceğini belirtmektedir.⁴⁰ Shigeta ve ark. yaptıkları çalışmada COX-2 ekspresyonunun sıçanlarda mide ülserasyonu ile indüklendiğini ayrıca COX-2 mRNA seviyesinin ülser iyileşmesi ile azaldığını belirlemişlerdir.⁴¹ Seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilaçların aspirin ve diğer NSAİİ'lere bazı üstünlüklerinin olabileceği ve sitoprotektif prostaglandinlerin seviyelerinde azalma meydana gelmeyeceği için gastrik irritasyondan kaçınmada etkili olabilecekleri görüşü yaygınlaşmakta olup, çalışmalar bu konu üzerine yoğunlaşmaktadır. Yapılan çalışmada da İND grubunda mide hasarına bağlı olarak COX-2 seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde arttığının belirlenmiş olması bulgularımızın Mitchell ve ark. ile Shigeta ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar ile uyumlu olduğunu göstermektedir.^{40, 41} Crpic uygulanan grupta ise COX-2 seviyelerinde ve mide hasarında oldukça önemli düzeyde azalma olduğu belirlenmiş olup, bu etkilerinin oluşmasında antioksidan, anti-inflamatuar özelliklerinin yanı sıra COX-2'nin selektif inhibisyonun etkili olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; güvenilir besin takviyeleri arasında sayılan kromun antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler gösterdiği belirtilmekte olup yapılan çalışmada da krom pikolinatın özellikle inflamasyon patogenezinde rol oynayan COX-2 ve CRP düzeylerini önemli

oranda azalttığı, hatta önemli proinflamatuar sitokinlerden biri olan TNF- α üzerine standart ilaç olan pantoprazol gibi etki gösterdiği, makroskobik değerlendirmelerde ise önemli düzeyde gastroprotektif etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Shrivastava, R, Upreti, RK, Seth, PK, Chaturvedi, UC. (2002). Effects of chromium on the immune system. *Pathogens and Disease*, 34 (1),1-7.
2. Geyikli, İ, Bayıl, S. (2008). Kromun İnsülin Duyarlılığı İle İlişkisi. *Gaziantep Tıp Dergisi*, 14,59-63.
3. John, BV. (2000). The Biochemistry of Chromium. *J Nutr*, 130, 715-718.
4. Bagchi, D, Bagchi, M, Stohs, SJ. (2001). Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. *Mol. Cell. Biochem*, 222, 149-58.
5. Anderson, RA. (1998). Recent advances in the clinical and biochemical manifestation of chromium deficiency in human and animal nutrition. *J Trace Elem Exper Med*, 11,2412-250.
6. Anderson, RA. (2000). Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab*, 26, 22-27.
7. Mooradian, AD, Morley, JE. (1987). Micronutrient status in diyabetes mellitus. *J Clin Nutr*, 45, 877.
8. Ganguly, R, Sahu, S, Ohanyan, V, Chilian, WM, Raman, P. (2014). Atheroprotective Mechanism of Chromium Picolinate in Streptozotocin-Induced Diabetic ApoE^{-/-}Mice, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 34, Abstract 645.
9. Sahin, K, Tuzcu, M, Orhan, C, Sahin, N, Kucuk, O, Ozercan, IH et al. (2013). Anti-diabetic activity of chromium picolinate and biotin in rats with type 2 diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin. *British Journal of Nutrition*, 110(2),197-205.
10. Atila, G, Yüce, A. (2016). Effects of the *Trigonella foenum-graecum* L. seed extract and chromium picolinate supplementation in streptozotocin induced diabetes in rats. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 15 (3),447-452.
11. Anderson, RA. (1998). Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr*, 17 (6),548-555.
12. Jain, SK, Rains, JL, Croad, JL. (2007). Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF- α , IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diyabetic rats. *Free Radical Biology & Medicine*, 43, 1124-1131.
13. Sundaram, B, Aggarwal, A, Sandhir, R. (2013). Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 27 (2),117-121.
14. Pechova, A, Pavlata, L. (2007). Chromium as an essential nutrient: A review. *Veterinari Medicina*, 52 (1),1-18.
15. Anderson, RA, Bryden, NA, Polansky, MM, Reiser, S. (1990). Urinary chromium excretion and insulinogenic properties of carbohydrates. *Am J Clin Nun*, 55, 864.
16. Borel, JS, Majerus, TC, Polansky, MM, Moser, PB, Anderson, RA. (1984). Chromium intake and urinary chromium excretion of trauma patients. *Biol. Trace Element Res*, 6 (4), 317-326.
17. Furst, DE, Ulrich, RW, Prakash, S. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, disease-modifying antirheumatic drugs, nonopioid analgesics and drugs used in gout (Chapter 36). In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Basic and clinical pharmacology*. 12nd edition. United States: McGraw Hill.
18. Boyacioglu, M, Kum, C, Sekkin, S, Yalinkilinc, HS, Avci, H, Epikmen, ET et al. (2016). The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Clinical Nutrition*, 35 (2), 428-435.
19. Crofford, LJ, Lipsky, PE, Brooksi P, Abramsoni SB, Simoni LS, Van De Puttei L. (2000). Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis & Rheumatology*, 43 (1), 4-13.
20. Chatterjee, M, Saluja, R, Kanneganti, S, Chinta, S, Dikshit, M. (2007). Biochemical and molecular evaluation of neutrophil NOS in spontaneously hypertensive rats. *Mol. Cell. Bio*, 53, 84-93.
21. Choi, JI, Raghavendran, HRB, Sung, NY, Kim, JH, Chun, BS, Ahn, DH et al. (2010). Effect of fucooidan on aspirin-induced stomach ulceration in rats. *Chem. Biol. Interact*, 183,249-254.
22. Hussein, S.A, Karousa, MM, Amin, A, Awadalla, MA. (2016). Curcumin ameliorates Ethanol induced Gastric Mucosal Erosion in Rats via alleviation of Oxidative Stress and Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines and NF-kappa B activation. *Natural Science*, 4 (4), 466-476.
23. Özbakiş-Dengiz, G, Hekimoğlu, A, Kandemir, N, Kurcer, Z. (2012). Effects of statins in an indomethacin-induced gastric injury model in rats. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 23 (5), 456-462.
24. Tekin, ME. (2010), Sağlık Bilimleri için Örneklerle Bilgisayarda İstatistik, Selçuk Üniversitesi Basımevi, 2. Baskı, Konya, 71-88.
25. Mertz, W, Abernathy, CO, Olin, SS. (1994). Risk Assessment of Essential Elements, ILSI Press, Washington, DC, 19-38.
26. Anderson, RA, Bryden, NA, Polansky, MM. (1997). Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate. *J Am Coll Nutr*, 16, 273-279.
27. Jain, SK, Kannan, K. (2001). Chromium Chloride Inhibits Oxidative Stress and TNF- α Secretion Caused by Exposure to High Glucose in Cultured U937 Monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 289, 687-691.
28. Jain, SK, Patel, P, Rogier, K, Jain, SK. (2006). Trivalent chromium inhibits protein glycation and lipid peroxidation in high glucose treated erythrocytes. *Antioxidant Redox Signaling*, 8, 238-241.
29. Shimizu, N, Watanabe, T, Arakawa, T, Fujiwara, Y, Higuchi, K, Kuroki, T. (2000). Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: Roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digestion*, 61 (3), 157-164.
30. Gao, Y, Zhou, S, Wen, J, Huang, M, Xu, A. (2002). Mechanism of the antiulcerogenic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on indomethacin-induced lesions in the rat. *Life sciences*, 72 (6), 731-745.
31. Wallace, JL, Mcknight, W, Miyasaka, M, Tamatani, T, Paulson, J, Anderson, DC. (1993). Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. *Am J Physiol*, 265, G993-998.
32. Okada, A, Kinoshita, Y, Waki, S, Fukui, H, Maekawa, T, Matsushima, Y, et al. (1998). Rat gastric mucosal cells express ICAM-1 and proinflammatory cytokines during indomethacin induced mucosal injury. *J Lab Clin Med*, 131 (6),538-547.
33. Santos, A, Petto, J, Oliveira, F, Diogo, D, Ladeia, A. (2016). C-reactive protein in oral contraceptive users: related factors and cardiovascular risk. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 29 (4), 320-325.
34. Kurt, H, Özbayer, C, Değirmenci, İ, Burukoğlu, D, Saadat, SM, Üstüner, MC et al. (2016). İndomethazine Bağlı Oluşan Gastrik Mukozal Hasar Üzerine *Hypericum Perforatum* Yağının Koruyucu Etkisi. *Bozok Tıp Derg*, 6 (3),62-68.

35. Heeba, GH, Hassan, MK, Amin, RS. (2009). Gastroprotective effect of simvastatin against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: role of nitric oxide and prostaglandins. *European journal of pharmacology*, 607 (1), 188-193.
36. Halter, F, Tarnawski, AS, Schmassmann, A, Peskar, BM. (2001). Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*, 49 (3), 443-453.
37. Warner, TD, Giluliano, F, Vojnovic, I, Bukasa, A, Mitchell, JA, Vane, JR. (1999). Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96,7563-7568.
38. Süleyman, H, Akçay, F, Altinkaynak, K. (2002). The effect of nimesulide on the indomethacin-and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacological Research*, 45 (2), 155-158.
39. Perrone, MG, Scilimati, A, Simone, L, Vitale, P. (2010). Selective COX-1 inhibition: A therapeutic target to be reconsidered. *Current Medicinal Chemistry*, 17 (32), 3769-3805.
40. Mitchell, JA, Warner, TD. (1999). Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol*, 128, 1121-1132.
41. Shigeta, JI, Takahashi, S, Okabe, S. (1998). Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286 (3), 1383-1390.