

TC.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANABİLİM DALI

LASİDİPİNİN SIÇANLARDA İNDOMETAZİNLE OLUŞTURULAN
ÜLSERLERE ETKİSİ

Bahadır SÜLEYMAN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Fatma GÖÇER

Yüksek Lisans Tezi
Erzurum - 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TEŞEKKÜR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	IV
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri.....	3
2.1.1 Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Kullanıldığı Yerler.....	6
2.1.2. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Yan Etkileri.....	6
2.1.3. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Sınıflandırılması.....	7
2.1.3.1 Dihidropiridin türevi (dhp) kalsiyum kanal blokörleri.....	7
2.1.3.1.1 Nifedipin.....	7
2.1.3.1.2. Nitrendipin.....	8
2.1.3.1.3. Nikardipin.....	8
2.1.3.1.4.Nisoldipin.....	9
2.1.3.1.5. Amlodipin.....	10

<i>2.1.3.1.6. Nimodipin</i>	11
<i>2.1.3.1.7. Felodipin</i>	11
<i>2.1.3.1.8. İsradipin</i>	12
<i>2.1.3.1.9. Lerkadipin</i>	12
<i>2.1.3.1.10. Lasidipin</i>	13
2.2. Serbest Radikaller	15
2.2.1. Serbest Radikal Çeşitleri	15
<i>2.2.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)</i>	15
<i>2.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)</i>	15
<i>2.2.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)</i>	16
<i>2.4.1.4. Singlet Oksijeni (1O_2)</i>	16
<i>2.2.1.5. Nitrik Oksit (NO) ve Azot Dioksit (NO_2)</i>	16
2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri	16
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	18
2.3.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar	18
<i>2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)</i>	18
<i>2.3.1.2. Katalaz (KAT)</i>	18
<i>2.3.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)</i>	18

2.3.1.4. <i>Glutasyon Redüktaz (GR-az)</i>	19
2.3.1.5. <i>Glutasyon S- Transferaz (GST)</i>	19
2.3.1.6. <i>Glutasyon (GSH)</i>	19
2.3.1.7. <i>Myeloperoksidaz (MPO)</i>	20
2.4. Mide Ülseri ve Deneysel Ülser Modelleri	20
2.4.1. Mide ülseri	20
2.4.1.1. <i>İndometazin ülser modeli</i>	21
2.4.1.2. <i>Etanol ülser modeli</i>	22
2.4.1.3. <i>Stres ülser modeli</i>	22
2.4.1.4. <i>Diğer Yöntemler</i>	23
2.4.1.4.1. <i>Pilor bağlanması</i>	23
2.4.1.4.2. <i>Asetik asitle indüklenen ülser modelleri</i>	23
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Deney Hayvanlar	24
3.2. İndometazin Ülser Testi	24
3.3. Mide Dokusunun Biyokimyasal Analizi	25
3.3.1. Numunelerin Hazırlanması	25
3.3.2. Kullanılan Alet ve Kimyasal Maddeler	26

3.3.3. Kimyasal Parametrelerin Tayini.....	28
<i>3.3.3.1. Total Glutasyon (tGSH) Tayini.....</i>	<i>28</i>
<i>3.3.3.2. Malondialdehit (MDA) Tayin.....</i>	<i>28</i>
<i>3.3.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesinin Tayini.....</i>	<i>28</i>
<i>3.3.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Tayini.....</i>	<i>29</i>
<i>3.3.3.5. Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesinin Tayini.....</i>	<i>29</i>
3.4. İstatistiksel Analizler.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Lasidipinin İndometazin Ülserlerine Etkisi.....	30
4.2. Biyokimyasal Analizler.....	31
5. TARTIŞMA.....	37
6. KAYNAKLAR.....	43

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde bana yol gösteren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Fatma GÖÇER'e, öğrenimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN'a, Doç. Dr. Zekai HALICI'ya, Doç. Dr. Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. İsmail KARA'ya, Dr. A. Mecit ALBAYRAK'a çalışma ve mesai arkadaşlarım, Araş. Gör. Uzman Eczacı Beyzagül POLAT'a, Araş. Gör. Eczacı Fatih SARUHAN'a, Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Fatih AKÇAY'a, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Fehmi ODABAŞOĞLU'na, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Elif ÇADIRCI'ya, Dr. Yasin BAYIR'a ve tüm Farmakoloji Anabilim Dalı personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bahadır SÜLEYMAN

HAZİRAN 2010

TABLolar LİSTESİ	Syf
Tablo 1. Lacidipin ve famotidinin sıçanlarda indometazinle indüklenen mide ülserine etkisi.....	30
Tablo 2. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki total glutasyon (tGSH) miktarları üzerine etkileri.....	32
Tablo 3. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri üzerine etkisi.....	33
Tablo 4. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki glutasyon peroksidaz (GPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.....	34
Tablo 5. Lacidipin ve famotidinin idometazin verilen sıçan midelerindeki miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.....	35
Tablo 6. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki lipit peroksidasyon (LPO) miktarları üzerine etkileri.....	36

GRAFİKLER LİSTESİ	Syf
Grafik 1. Lacidipin (2,4 mg/kg) ve famotidinin (20 mg/kg) sıçanlarda indometazinle indüklenen mide ülserine etkisi.(* işareti p<0.001 olan verileri göstermektedir).....	31
Grafik 2. Lacidipin (LAC) ve famotidinin (FAM), indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki toplam glutatyon (tGSH) miktarları üzerine etkileri.....	32
Grafik 3. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in, indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.....	33
Grafik 4. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in, indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki glutatyon peroksidaz (GPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.....	34
Grafik 5. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in, indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.....	35
Grafik 6. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki lipid peroksidasyon (MDA) miktarları üzerine etkileri.....	36

LASİDİPİNİN SIÇANLARDA İNDOMETAZİNLE OLUŞTURULAN ÜLSERLERE ETKİSİ

ÖZET

Bu çalışmada, lasidipinin antiülser aktivitesi, sıçanlarda indometazinle oluşturulan ülser modelinde araştırıldı ve antiülser aktivitesinin mide dokusundaki oksidan-antioksidan parametrelerle bağlantısının olup olmadığı incelendi. Lasidipinin antiülser etki gücü, 20 mg/kg dozda kullanılan famotidinle karşılaştırıldı. Deney sonuçları, lasidipinin 2 ve 4 mg/kg dozlarında, sıçanlarda indometazin ülserlerinin oluşmasını önlediğini gösterdi. Lasidipinin 2 ve 4 mg/kg dozlardaki antiülser aktivitesi, hemen hemen famotidininkine eşit idi. Fakat lasidipinin gravimetrik antiülser etki gücünün, famotidininkinden daha yüksek olduğu görüldü. İndometazin alan sıçan midesinde total glutatyon, superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik ve non enzimatik antioksidan parametreler düşük, myeloperoksidaz ve malondialdehid gibi enzimatik ve non enzimatik oksidan parametreler yüksek bulundu. Lasidipinin ise, mide dokusundaki oksidan ve antioksidan parametreler üzerinde, indometazine zıt yönde etki oluşturduğu saptandı. İndometazin alan hasarlı doku ile lasidipin ve famotidin alan az hasarlı dokuda, oksidan ve antioksidan seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu farkın anlamlı olması lasidipinin antiülser aktivitesinde bu parametrelerin rolünün olabileceği anlamına gelmektedir. Fakat lasidipinin antiülser etki mekanizmasına tam açıklık getirilebilmesi için, ileride daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: lasidipin; indometazin; ülser; oksidan ve antioksidan parametreler; rat

THE EFFECT OF LACIDIPINE ON INDOMETHACIN INDUCED ULCERS IN RATS

SUMMARY

In this study, the antiulcer activity of lacidipine was investigated on indomethacin-induced gastric ulcer model and it was examined whether the antiulcer effect of lacidipine was related to oxidant/antioxidant parameters in rats. The antiulcer capability of lacidipine was compared to 20 mg/kg famotidine. Results showed that lacidipine prevented the formation of indomethacin-induced ulcers at 2 and 4 mg/kg doses significantly. The antiulcer effect of lacidipine in 2 and 4 mg/kg doses was very close to famotidine. However, the gravimetric antiulcer capability of lacidipine was higher than that of famotidine. Enzymatic and non-enzymatic antioxidant parameters, such as total glutathione, superoxide dismutase and glutathione peroxidase, were found low and enzymatic and non-enzymatic oxidant parameters, such as myeloperoxidase and malondialdehyde, were found high in the gastric tissues of indomethacin-given rats. When compared to indometacin, lacidipine was determined to possess an opposite effect on oxidant/antioxidant parameters in gastric tissues of rats. The differences between oxidant/antioxidant parameters of indomethacin given tissue and lacidipine, famotidine given tissues were statistically significant. These significant differences mean that these parameters might have a role in the antiulcer activity of lacidipine. However, more detailed studies must be performed to clarify the antiulcer capability of lacidipine.

Key words: lacidipine; indomethacin; ulcer; oxidant and antioxidant parameters; rat

1. GİRİŞ

Lasidipin, üçüncü kuşak dihidropiridin (DHP) türevi vazoselektif L-tipi kalsiyum kanal antagonisti bir ilaçtır¹. Lasidipinin etkisi geç başlar ve uzun sürer². Lasidipin antihipertansif ilaç olarak üretilmiş, fakat daha sonra antiagregan, antioksidan ve güçlü antiaterojenik etkilerinin olduğu öğrenilmiştir^{1,3,4}. Lasidipinin en sık görülen yan etkileri (DHP) türevlerinin tipik yan etkileri olan tibial ödem, baş ağrısı, yüzde kızarma, palpasyonlar ve baş dönmesidir^{5,6}. Lasidipinin bu yan etkiler diğer kalsiyum kanal blokerlerinkine göre daha hafiftir⁷.

Kalsiyum, bir çok uyarılabilir hücrede olduğu gibi, mide mukozal oksintik hücrelerinin uyarılabilmesi için de gerekli bir iyondur. Kalsiyum iyonunun, mide asit salınımını in vivo koşullarda uyardığını gösteren çalışmalar vardır⁸. Bu nedenle kalsiyum kanal blokörlerinin kalsiyumun bu etkilerini antagonize etmesi beklenmektedir. Yapılan deneysel araştırmalarda, bazı kalsiyum kanal blokörlerinin asit salınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir⁹. Yine bir başka çalışmada bu grup ilaçlardan verapamil ve gallopamil'in mide pariyetal hücresinde proton pompasını (K⁺/H⁺-ATPaz) inhibe ederek asit salınımını engelledikleri gösterilmiştir¹⁰. Kalsiyum kanal blokörlerinin, midenin bazal ve uyarılmış asit salınımını ve motilitesini inhibe ettiği rapor edilmiştir^{9,11}. Ayrıca, kalsiyum kanal blokörlerinin mide kan akımını artırarak da mide mukozasını korudukları öne sürülmektedir⁹.

Mide ülseri poli-etiyolojik kronik bir hastalıktır¹². Peptik ülserinin etiyopatogenezinde, travma, stres, hemorajik şok, sepsis, pulmoner ve karaciğer hastalıkları, alkol, sigara, steroid ve nonsteroid ilaç kullanımı gibi çeşitli agresif faktörlerin rolü gösterilmektedir¹³⁻¹⁷. Bu faktörler, mide mukozasının geçirgenliğinin bozulmasına, intrasellüler kalsiyum birikmesine yol açarak, gastrik mukozal hasara

neden olurlar¹⁸. Oluşan bu gastrik hasar kalsiyum kanal blokörlerinin verilmesiyle ortadan kaldırılır¹⁹.

Ülser hastalığının etiyolojisi çok çeşitli olmasına rağmen, patogenezi birbirine benzerdir²⁰. Örneğin; ülser oluşturan agresif faktörler farklı olsada, hepsinin oluşturduğu gastrik hasarın mekanizmasında serbest oksijen radikallerinin (SOR) miktarının artışı görülmektedir²¹. Bu bilgiler, SOR'ların ülser patogenezi ile yakından ilişkili olduğunu desteklemektedir²². Ayrıca hasarsız doku ile hasarlı dokudaki oksidan ve antioksidan düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olması²³, ülser gelişmesi ve tedavisinde bu parametrelerin önemini göstermektedir.

Literatürlerden edinilen bu bilgiler, tüm kalsiyum kanal blokörlerinin gastroprotektif etkilerinin olabileceğini işaret etmektedir. Bizim de kalsiyum kanal blokörlerinin mide üzerindeki etkilerine yönelik yapmış olduğumuz literatür taramalarında, lasidipinin antiülser aktivitesine ait çalışmalara rastlanmadı. Bu nedenle, çalışmamızın amacı, lasidipinin sıçanlarda antiülser etkisini indometazin ülser modelinde araştırmak ve mide dokusundaki oksidan-antioksidan parametrelerle bağlantısının olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokörleri, hücre sitoplazma membranındaki kalsiyum proteini veya oligomerik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerlerine veya reseptörlerine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak kalsiyumun hücreye girişini azaltan ilaçlardır. Bu etkiyle damar düz kası ve miyokard hücrelerine Ca^{+2} girişini azaltır ve böylece sitosolik Ca^{+2} düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vazodilatasyon ve negatif inotropik etki meydana gelir³. Kalsiyum kanal blokörlerinin düz kas hücrelerindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon, kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır⁴. Bu ilaçlardan fenilalkilamin ve benzotiazepin grubunda olanlar kalp hızını ve ritmini etkileyebilirler. Dihidropiridin grubunda olanlar ise kalp debisini arttırabilirler^{3,4}. Kalsiyum kanal blokörleri selektif ve non-selektif antagonistler olarak iki gruba ayrılırlar. Selektif olmayanlar antianginal ilaçlar olarak kullanılmamaktadırlar. Selektif olanlar ise iki gruba ayrılırlar. Birinci gruptaki ilaçlar nifedipin, amlodipin, nikardipin, nizoldipin, isradipin, nitrendipin ve lasidipin gibi DHP lerdir. İkinci gruptakiler ise fenilalkilaminler (verapamil, galopamil) ile benzotiazepinlerdir (diltiazem)³. Kalsiyum kanal blokörleri 60' lı yılların başından beri kullanılmasına rağmen, kalsiyum kanallarının birçok türü daha sonraları tespit edilmiştir. Farklı kalsiyum kanalının tespiti, kalsiyumun vucuttaki önemine daha çok dikkat çekmiş ve yeni biyolojik etkilerini ortaya koymuştur⁴. Bugüne kadar bilinen kalsiyum kanalının iki tipi vardır; bunlar voltaja bağımlı ve reseptöre bağımlı kalsiyum kanallarıdır²⁴.

Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları elektrofizyolojik ve farmakolojik özelliklerine göre; L- (Long Lasting), T (Transient) ve N (Neither T nor L) tipi olmak üzere ayrılırlar²⁵⁻²⁸. Bu kanallar, düşük voltajla aktive edilen (LVA) ve yüksek voltajla aktive edilen (HVA) kalsiyum kanalları olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar²⁹. Düşük voltajlı kanalların açılması için, membranın en fazla -70 mv gibi düşük bir eşik düzeyine yükseltilmesi yeterlidir. Bu kanallar T-tipi kanalları kapsar ve amilorid ile bloke edilirler. Yüksek voltajla aktive edilen kalsiyum kanalları L, N, P, R, ve Q tipi kanallardır³.

L-tipi kalsiyum kanalları özellikle kalpte ve düz kaslarda bulunurlar²⁹. Miyokardın, damar düz kaslarının, damar dışı düz kasların (bronşlar, GIS, genitoüriner sistem, uterus) ve nonkonrtaktil dokuların (pankreas, hipofiz, adrenal bezler, tükürük bezleri, gastrik mukoza, lökositler, trombositler) dışardan giren kalsiyum iyonu ile aktive edilmelerini sağlarlar ve kardiovasküler sistemde önemi büyük olan kanallardır³. Aktive edilmeleri için istirahat halindeki hücreye transmembranal potansiyeli 0 mV'a çıkarmaya yetecek kadar yüksek voltajlı stimulus uygulanması gerekir. Konduktansı en yüksek kapanma süreleri en uzun kanallardır^{3,30}. Dihidropiridinler ve klinikte kullanılan diğer kalsiyum kanal blokörleri sadece bu kanalları bloke ederler^{4,31}. L tipi kanal 5 alt birimden oluşan heterooligomerik bir proteindir. Bu alt birimler alfa-1, alfa-2, beta, gama ve deltadır⁴. Kanal fonksiyonu özelliğini sağlayan ve ilaçları bağlayan alt birim alfa-1'dir. Diğer alt birimler muhtemelen alfa-1 alt biriminin fonksiyonel özelliklerinin düzenlenmesinde görevlidir^{29,31,32}. Alfa-1 alt birimi üzerinde en az dört adet stero selektif bağlanma yeri vardır. Bunlar: dihidropiridin, fenilalkilamin, benzotiazepin, ve tetrolol bağlanma yerleri ve reseptörleridir^{3,29}.

T- tipi kalsiyum kanalları, düşük bir voltajla aktive edilebilirler, kanallar kardiyak ve vasküler düz kas hücrelerinde, yoğun olarak sinoatriyal nodda bulunur-

lar^{29,33}. Bu kanalların açılması için membranın en fazla -70 mV gibi düşük bir eşik düzeyine yükseltilmesi gerekmektedir. T kanalları mibefradil ve bir diüretik olan amilorid ile bloke edilirler^{3,29}.

N-tipi kalsiyum kanalları santral ve periferik sinir sistemindeki akson uçlarında yerleşmişlerdir. Bu uçlardan nöromediatör salıverilmesi için kalsiyumun içeri girişini sağlarlar²⁴. Bu kanallar Conus geograpus adlı deniz salyangozundan elde edilen yirmi yedi aminoasitli bir peptid olan omega-konotoksin-GİVA adlı bir toksin tarafından selektif olarak bloke edilirler³.

P- Tipi kanallar, memeli çizgili kaslarındaki motor sinir uçlarında ve adrenal medulla kromofin hücrelerinde bulunurlar. Santral ve periferik sinir sisteminde bazı yerlerde değişik hücrelerden nöromediatör salıverilmesine aracılık ederler. Bunlar huni ağı örümcek türü olan apelenopsis aperta venomundan elde edilen non-aromatik bir poliamin olan huni-ağ toksini (FTX, Funnelweb toxin) ve bir peptid olan omega-toksin-GİVA tarafından selektif olarak bloke edilirler^{3,29,34}.

R ve Q tipi kanallar, esas olarak santral sinir sistemindeki (SSS) nöronlarda bulunurlar³.

Reseptöre bağımlı kalsiyum kanalları, hücre membranında özel bir G proteini aracılığı ile reseptöre kenetlenmiş olarak bulunan ve reseptöre uyan agonist maddenin aktivasyonu ile açılan kanallardır, ayrıca sodyum iyonuna karşı da geçirgendirler. Kalsiyum kanal blokörleri bu tip kanalları voltaja bağımlı kalsiyum kanalları kadar güçlü bir şekilde bloke etmezler. Bazı agonistlerin reseptörleri aktive etmesi, kalsiyum kanallarına dokunmadan hücre içindeki depolardan Ca^{+2} salıverilmesine neden olur. Myokard hücrelerinde kalsiyum kanallarının pek çoğu voltaja bağımlı olduğu halde, damar düz kas membranında her iki tip kalsiyum kanalı da önemli miktarda bulunur^{3,24}.

2.1.1. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Kullanıldığı Yerler

Anjina Pektoris: Kalsiyum kanal blokörlerinin tipik kullanım endikasyonu anjina pektorisdir. Kalsiyum kanal blokörleri, damar düz kas hücresindeki L- tipi kanalları bloke eder ve kalsiyum iyonunun hücreye geçişini engelleyerek koroner vazodilatasyon oluştururlar³⁵.

Hipertansiyon: Bu ilaçlar, çok iyi birer antihipertansiftir. Diabetik hipertansif hastalarda güvenliği ve etkisi nedeniyle tek başına veya kombine şekilde rahatlıkla kullanılabilir³⁶.

Ayrıca bu ilaçlar, supra ventriküler taşikardi, Raynaud fenomeni, progresif sistemik skleroz, periferel vasküler hastalıklar, kronik ve akut renal yetmezlikte, Conn sendromu, primer pulmoner hipertansiyon, egzersiz orijinli astım, sol ventrikül diastolik kalp yetmezliği ve migren gibi birçok hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar^{5,6,31,36-38}.

2.1.2. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Yan Etkileri

Vazodilatasyon, negatif inotropik etki, ileti bozuklukları, bu ilaçların en sık görülen yan etkilerindendir. Ayrıca kullanım sırasında, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, sıcaklık basması, göz ağrısı, kulak çınlaması, bazen bulantı kusma, özellikle verapamil kullananlarda konstipasyon, ileti bozuklukları, bradikardi, ayak bileği ödemi, hipotansiyon, sedasyon, diş eti hipertrofisi, kas krampları, miyaljiler ve hipokalemi gibi yan etkileri de görülmektedir. Kalsiyum kanal blokörlerinin ortak yan etkilerinde alt özafagus sfinkterinin kontraksiyonunu azaltması, özofagial reflüyü artırması ve/veya oluşumunu sağlaması da sayılabilir^{3,39,40}.

2.1.3. Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Sınıflandırılması

a-Dihidropiridinler (nifedipin, nikardipin, nitrendipin, amlodipin, nizoldipin, isradipin, felodipin, nimodipin, lasidipin,)

b- Fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil)

c- Benzotiazepin (diltiazem)

2.1.3.1 Dihidropiridin türevi (DHP) kalsiyum kanal blokörleri

Vazoselektif özellik gösterir. Vasküler düz kas üzerine, miyokardiumdan daha fazla inhibitör etki yaparlar. Birbirleri arasında majör ayırıcı faktör, etki süresi ve vasküler selektivite derecesidir. DHP'lerin esas ortak etkileri ise arteriyel dilatasyondur⁴¹.

2.1.3.1.1 Nifedipin: Klinik kullanıma ilk giren DHP türevi kalsiyum antagonistidir. Ağır hipertansiyon, varyant anjina, Raynaud fenomeni ve arteriyel vazokonstriksiyonla oluşan diğer sendromların tedavisinde oldukça etkilidir. Oral alımından sonra tama yakın absorbe edilir. Maksimum kan seviyesine 20-45 dakikada ulaşır, yarı ömrü 3 saattir⁴². Bu ilaçların tamamı karaciğerde metabolize olur ve ilacın %70-80'i böbreklerden atılır⁴¹. Karaciğer yetmezliğinde eliminasyon yarılanma ömrü uzar⁴³. Damar düz kası membranlarında esas olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyona neden olur. Lasidipin gibi trombosit agregasyonunu azaltır⁴⁴. Verapamile göre vazodilatatör etkisi yüksek, kalp üzerine etkisi düşüktür. Nifedipin, tedavinin başlangıcında daha belirgin olmak üzere natriüretik ve diüretik etki gösterir. Bu etki esas olarak tübüler sodyum transportunun inhibisyonuna bağlıdır. Böbreğe olan başka bir etkisi de Tip 2 diabetli hipertansiyonlu ve progresif nefropatisi olan hastalarda nefropatinin gelişim süresini ve aynı zamanda ilerlemesini durdurmasıdır⁴⁵. Üreter taşı olan hastalarda oluşan renal kolik ağrılarında nifedipin kullanılması ağrı şiddetini azaltmıştır⁴⁶. Epilepsi alanında da KKB'lerinin etkileri son yıllarda çalışılan popüler ve

ilgi çekici konulardan biridir⁴⁷. Kalbe olan etkileri oldukça düşük olduğundan rahatlıkla beta blokör veya nitratlarla beraber kullanılabilir^{3,48}. Yan etkileri diğer DHP türevlerine benzemekle beraber farklı olarak submandibular tükürük bezlerinin fonksiyonlarını bozduğu, tükürük salgısını azalttığı gösterilmiştir⁴⁰.

2.1.3.1.2. Nitrendipin: Vazoselektif orta derecede etki süresi olan bir ilaçtır. Hipertansiyon tedavisinde tek başına kullanılabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü oldukça uzundur. GİS'den hızla absorbe edilir. Eliminasyon süresi bireysel farklılık gösterir^{3,43}. Nikardipin gibi başlangıçta natriüretik-diüretik etki gösterir. Hipertansiyon tedavisinde atenololle birlikte kullanıldığında kan basıncını daha iyi düşürdüğü ve hipertansiyona bağlı gelişen organ hasarını daha iyi azalttığı gösterilmiş olup beraber kullanımlarının sinerjistik etki oluşturduğu bildirilmiştir⁴⁹. Nitrendipinin kardiovasküler etkilerinin dışında, deneysel oluşturulan multipl sklerozu önlediği gösterilmiş olup, birçok merkez bu konu üzerinde yoğun bir şekilde çalışmaktadır⁵⁰. Bu konuyla paralel olarak yürütülen çalışmalarda, nitrendipinin hafızayı artırdığı ve aynı zamanda unutkanlığı da giderebileceği gösterilmiştir⁵¹.

2.1.3.1.3. Nikardipin: Nifedipine göre daha az negatif inotropik etkilidir. Bu nedenle sol ventrikülün kontraktilitesini ve diyastolde gevşemesini nifedipin gibi azaltmaz. Konjestif kalp yetmezliğinde rahatlıkla kullanılabilir. Arteriyel düz kası üzerindeki etkisi daha belirgindir Antihipertansif etki yanında antianjinal etkisi de vardır. Doza bağlı olarak sistemik vasküler direnci ve kan basıncını düşürür, kardiyak outputu artırır^{3,52}. Kalbin iletim sistemi ve elektrofizyolojik parametreleri üzerinde belirgin bir depresan etkisi yoktur. Eliminasyon yarılanma ömrü 1–2 saat olup, GİS'den iyi emilir^{3,43}. Böbrek hastalıkları olanlarda eliminasyon hızı değişmez. Işığa sensitivitesi olmadan suda çözünür olması i.v. uygulanmasını sağlamıştır; i.v. uygulanım avantajı,

kardiyak bypass ve kardiyak kateterizasyon sırasında oluşan pre ve post koroner arter vazokonstriksiyonunu azaltarak hastalarda mortalite ve morbiditeyi oldukça azaltabileceği rapor edilmiştir⁵³. Nimodipin gibi serebral vazodilatasyon yapar. Nikardipinin subaraknoid kanama (SAK) tedavisinde anjioplasti esnasında kataterden intra arteriyel verilmesi SAK'a bağlı birçok komplikasyonu önlemiş ve aynı zamanda SAK'ın süresini azaltmıştır⁵⁴. Sistemik sklerozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, nikardipinin antioksidan etki gösterdiği ve bu özellik nedeniyle sistemik sklerozun ilerlemesini önleyebileceği gösterilmiştir⁵⁵. Akut hipertansif hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda nikardipin sodyum nitroprüsiyat kadar etkin görülmüş ve hipertansif kriz sonucu oluşan akut akciğer ödemi önlemede de sodyum nitroprüsiyat kadar etkin bulunmuştur⁵⁶. Tedavi dozu günde 3'e bölünerek verilir. Yan etkileri diğer DHP türevlerine benzemekle beraber gingival hiperplazi oluşturma insidansı diğer DHP türevlerinden daha sıktır³⁹. Nikardipin kullanımına bağlı oluşan tüm yan etkiler doza bağımlıdır ve zamanla bu istenmeyen etkiler kaybolur.

2.1.3.1.4. Nisoldipin: Nifedipine göre daha vazoselektiftir. Amlodipin gibi nisoldipin de oksidatif stresle oluşan endotel hasarını önlemiştir⁵⁷. Ayrıca endotelde nitrik oksidin biyoyararlanımını artırır. Bu etkisi endotel bütünlüğünün korunması ve endotel fonksiyonlarının sağlıklı olabilmesi için gereklidir⁵⁸. Bu nedenle diğer DHP türevlerine göre daha fazla koroner ve periferik vazodilatasyon yapar. Yapılan klinik çalışmalarda nisoldipin, amlodipin ve lasidipinin aksine koroner aterosklerozu önleyememiş, fakat koroner revaskülarizasyonda etkili olduğu gösterilmiştir⁵⁹. Hipertansiyonlu tip 1 diabetli hastalarda, lisinopri ile benzer şekilde renoprotektif etkisi bulunmuştur⁶⁰. Uzun süre kullanıldığında gingival hiperplazi yapar.

2.1.3.1.5. Amlodipin: DHP türevi olan kalsiyum kanal blokörleri iyonize olmayıp, nötral halde bulunurken, amlodipin sahip olduğu aminoetoksümetil grubu ile, iyonize olarak diğerlerinden ayrılır. Nötral DHP türevleri sadece voltaja bağımlı blok yaptıkları halde, amlodipin hem voltaja hem de frekansa bağımlı blokaj yapar. Diğer DHP'lerden başka bir farkı ise kalsiyum kanallarının sadece DHP bağlanma yerlerine değil, aynı zamanda verapamil ve diltiazem bağlanma yerlerine de bağlanır. En spesifik avantajı yavaş etkili ve uzun aktivite süresine sahip olmasıdır. Absorbsiyonu oldukça yavaştır ve maksimum kan seviyesine 6–12 saatte ulaşır. Lipid membranlarda birikmesi uzun yarılanma ömrünü açıklar. Kan beyin bariyerini yüksek dozlarda geçer (10mg)⁶¹. Eliminasyon yarı ömrü 35–48 saattir; kronik kullanımda plazma seviyesi yükselir⁵⁴. Günlük dozu 5–10 mg/gün olup, bu dozlarda vazodilatör etkileri çok azdır^{35,53}. Hipertansiyon tedavisinde kullanılırken, kan noradrenalin seviyelerini yükselterek refleks sempatik aktivasyon oluşturabilir⁶². Yapılan klinik çalışmalar amlodipinin ayrıca antiaterojenik etkisinin de olduğunu ve bu nedenle aterom plaklarının gelişim ve büyümesini önlediği gösterilmiştir⁶³. Antiaterojenik etkiyi, aterom plakların da inflamasyonu (nitrik oksit sentazinhibisyonu ile) azaltarak oluşturduğu saptanmıştır⁶⁴. Ayrıca amlodipinin antiinflamatuvar etkisinin varlığı da ispatlanmıştır⁶⁵. Bilindiği gibi, inflamasyonun en önemli mediatörleri araşidonik asit metabolitleridir. Membran fosfolipitlerinden araşidonik asit sentezlenmesini gerçekleştiren fosfolipaz A2 enziminin de aktivasyonu için kalsiyum iyonları gerekmektedir⁶⁶. Ayrıca amlodipin, metabolik sendromda oluşabilecek trombosit agregasyonunu optimize ederek klinik yönden önemli bir etki oluşturmuştur⁶⁷.

Amlodipinin yan etkileri incelendiğinde, en önemli yan etkisinin hastaların yaklaşık % 10'da görülen periferik ödem olduğu görülür. Verapamille karşılaştırıldığında amlodipinde ödem daha sık, konstipasyon daha az bulunmuştur³⁹.

2.1.3.1.6. Nimodipin: DHP türevi kalsiyum antagonisti bir ilaçtır. Yarılanma ömrü ortalama 1 saat olup karaciğerde metabolize olur. Çok fazla lipofilik olduğu için, beyine rahatlıkla geçer. Beyinde yüksek konsantrasyonda bulunması, nimodipinin santral sinir sistemine etkilerinin çok daha fazla olmasını sağlamış ve bu sistem üzerinde çok önemli yararları gösterilmiştir. Nimodipin ilk 96 saat içinde kullanıldığında subaraknoid kanamanın komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olur⁶⁸. Tedaviye mümkün olduğunca hızlı başlayarak, 5 gün boyunca kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda nimodipinin bu etkisini subaraknoid kanamada beyin oksijenlenmesini artırarak gösterdiği bildirilmektedir⁶⁹. Migrende ise nimodipin, verapamil ve nifedipin kadar etkilidir, fakat yan etkileri daha azdır (serebroselektif)⁷⁰. Bazı çalışmalar nimodipinin serebral anjiopatili kişilerde tekrarlayan baş ağrısını çok anlamlı bir şekilde azalttığını göstermiştir⁷¹. Yine bir başka çalışmada, penisilinle oluşturulan epileptiform modellerde nimodipinin epilepsi ataklarını önlediği rapor edilmiştir⁷².

2.1.3.1.7. Felodipin: Nitro grubu içermeyen ve amlodipinden farklı olarak nötral ve lipofilik olan bir DHP türevidir. İlk geçiş eliminasyonuna uğrar, oral biyoyararlanımı düşüktür (%15). Günde bir kez kullanılır. Çok fazla vazoselektif özellik gösterdiği için, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde diğerlerine tercih edilir. Hipertansiyonun monoterapisinde nifedipin kadar etkindir. Teofilinle kullanıldığında bu ilacın kan konsantrasyonunu artırarak toksisiteye yol açabilir³⁹. Felodipin ve nimodipinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada her iki ilacın da terapötik dozda hipertansiyonu düşürme gücü eşitken, felodipin nimodipine göre daha çok tolere edilmiştir⁷³. Felodipin diğer

KKB'lerin aksine özafagial reflülü hastalarda, reflü epizotlarını azaltmış olup, reflülü hastalarda kullanılabileceğini göstermiştir⁷⁴. Uzun süreli felodipin kullanımı gingival hiperplaziye yol açmaktadır⁷⁵.

2.1.3.1.8. İsradipin: DHP türevi bir ilaçtır. Eliminasyon yarılanma ömrü 8-10 saat olup, karaciğerde metabolize edilir. Güçlü vazoselektivite gösterir. Kalp ritim ve kasılması üzerine etkisi çok azdır. En önemli etkisi damar düz kaslarına olup, koroner, serebral ve periferik damarları gevşetir. Deneysel olarak antiaterojenik etkisi iyi test edilmiştir. Son çalışmalarda siklosporin kullanan renal transplantlı hastalarda oluşan nefrotoksisitenin isradipin kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir⁷⁶. İsradipin kullanımı hipertansiyonlu hastalarda bozulmuş olan kan viskozitesini ve hematokrit değerini düzeltmiştir⁷⁷. Hipertansiyon tedavisinde tek başına kullanılabilir. Yan etkilerine bakacak olursak, ayak bileği ödeminin beklenenden daha az olması dışında diğer DHP'lerle benzerlik gösterir. Ayrıca bilinmesi gereken bir diğer konu ise, en sık kullanılan antiepileptiklerden fenitoin ile birlikte kullanılmasının nörotoksisteye neden olabilmesidir⁷⁸.

2.1.3.1.9. Lerkanidipin: Üçüncü kuşak dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olup, diğerlerine göre daha iyi tolare edilebilir. Karşılaştırmalı terapötik taramalarda lerkanidipinin diğer dihidropiridin türevleri kadar etkili olduğu bulunmuştur. Etkinliğinin diğerleriyle benzer olması ve yan etki profilinin düşük olması nedeniyle diğer antihipertansif ilaçlara cevap vermeyen veya onları tolare edemeyen hastalarda rahatlıkla kullanılabilir⁷⁹. Lerkanidipinin antihipertansif etkisinden bağımsız olarak antiaterojenik etkisi de vardır⁸⁰. Lerkanidipinin tip 2 diyabetli hastalarda ve postmenapozal kadınlarda hafif-şiddetli hipertansiyon olgularında kullanılabileceği bildirilmiştir⁸¹. Diğer dihidropiridin türevleri gibi antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir⁸². Yan

etkilere baktığımızda, diğerleriyle arasında bir fark bulunmamaktadır. Reflex taşikardi ve periferik ödem oluşturma insidansı daha düşüktür. En yaygın yan etkileri baş ağrısı ve flushingdir⁷⁹.

2.1.3.1.10. Lasidipin: Üçüncü kuşak DHP türevi kalsiyum antagonistidir¹. Etkisi yavaş ortaya çıkar. Uzun etki sürelidir². Bu nedenle diğer kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen refleks taşikardi sıklığı oldukça azdır. Lasidipin, bu sınıfta bilinen en yüksek membran-partisyon katsayılarından birine sahiptir ve böylece hücre membranının çift katlı lipit tabakası içinde daha derin bir pozisyona yerleşebilmektedir. Bu özellik, lasidipinin kalsiyum kanallarının bulunduğu çift katlı lipit tabakasındaki bir rezervuarda önce birikerek, daha sonra yavaş yavaş difüzyonuna olanak tanımaktadır^{5,6}. Lasidipin yüksek oranda vazoselektiftir. Yaygın olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Antihipertansif etkisine ek olarak hipertansiyona bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisini azalttığı, miyokardial kan akımını artırdığı da gösterilmiştir⁸³. Nifedipinle yapılan küçük ölçekli karşılaştırmalı bir çalışmada, lasidipinin hipertansiyonu önlemede nifedipinden daha etkili olabileceği gösterilmiş olup, yan etki profili bakımından da daha güvenli olabileceği öne sürülmüştür⁸⁴. Siçanda kardiyodepresan etkilerini hipotansif dozun 54 kat üzerinde gösterirken, verapamil ve diltiazemde kardiyodepresan etki hipotansif dozların yalnızca 3–6 katında ortaya çıkmaktadır. Lasidipinin koroner sistemde belirgin bir gevşetici etkisi vardır³⁵. İzole organ preparatlarında ve hayvan modellerinde gerçekleştirilen sayısız deneyde de gösterilmiş olduğu gibi, bu etki periferik arteriyollerde daha güçlü olmaktadır. Lasidipinin koroner dolaşım üzerindeki yararlı etkileri, birkaç hafta süreyle standart antihipertansif dozlarda tedavi edilen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda doğrulanmıştır. Ayrıca lasidipin üç potansiyel doku koruyucu özellik gösterir. İlki hipertansif hastalarda adenozin difosfatın uyardığı trombosit

agregasyonunu azaltmasıdır, ikinci olarak sıçan kortikal membranlarında öteki kalsiyum antagonistlerinden daha güçlü bir antioksidan etki gösterir, son olarak yine öteki kalsiyum antagonistlerinininkinden daha güçlü antiaterojenik bir etkisi vardır. Bu antiaterojenik etkinin mekanizması amlodipinle aynı olmakla beraber, ona göre çok daha güçlüdür¹. Antiaterojenik etki mekanizmasında nitrik oksit üzerinden vasküler endotele olan koruyucu etkisi en başta gelenidir⁸⁵. Yapılan uzun süreli klinik çalışmalar, lasidipinin insanlarda ateroskleroza bağlı mortalite ve morbidite insidansını azaltabileceğini göstermiştir⁸⁶. Yine siklosporin kullanan renal transplantlı hastalarda oluşan nefrotoksisitenin, lasidipin kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir⁷⁶. Bu ise renal transplantın ömrünü uzatarak hastaların daha uzun ve rahat yaşamasını sağlamıştır. Amlodipin gibi lasidipin de, güçlü bir antiinflamatuvar ajandır. 10 mg'lık dozlarda lasidipin amlodipinden çok daha güçlü antiinflamatuvar etki göstermektedir⁶⁵. 2002 de yapılan bir çalışmada lasidipin başta olmak üzere tüm DHP türevi KKB'lerin serebral mikrovasküler yataktaki koruyucu etkilerinden dolayı demansı önleyebileceği gösterilmiştir⁸⁷. 55 yaş ve sonrasında lasidipin kullanımı, antiaterojenik etkisi nedeniyle hem serebrovasküler strokları önler, hem de demansa karşı koruyucu etki gösterebilir. Serebral kan akımını artırmalarının da bu etkilerinde rolü vardır⁸⁸. Taşiaritmiyle oluşturulan kardiyak hipertrofi ve fibroziste, amlodipin gibi lasidipin de çok önemli faydalar sağlamış ve kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde hipertrofi ve fibrozisi azaltmıştır. Bu etkisini de yine antioksidant etkisine bağlı olarak gösterdiği bildirilmiştir⁸⁹. Lasidipin internal anal sfinkterdeki artmış basıncı azaltarak, anal fissürde yararlı olmuştur⁹⁰.

Lasidipinin en sık görülen yan etkileri, DHP'lerin tipik yan etkileri olan tibial ödem, baş ağrısı, yüzde kızarma, palpasyonlar ve baş dönmesidir^{5,6}. Lasidipinin bu yan

etkileri diğer kalsiyum kanal blokörlerine göre oldukça düşük ,tolerabilitesi ise oldukça yüksek bulunmuştur⁹¹.

2.2. Serbest Radikaller

Bir ya da daha fazla paylaşılmamış elektronu bulunan atom veya moleküllere serbest radikaller denir. Canlı dokulardaki en önemli radikal kaynağı oksijendir. Oksijen atomu, eşleşmemiş elektron çiftine sahiptir ve bu özelliğinden dolayı serbest radikallerle kolayca reaksiyona girer. Oksijen atomu orbitallerindeki elektronların farklı dizilimiyle süperoksit, peroksit ve singlet oksijen gibi radikallerin oluşumuna neden olur⁹².

2.2.1. Serbest Radikal Çeşitleri

2.2.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot -}$); oksijen molekülünün dışarıdan bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. Süperoksit radikali, fagositik kan hücreleri (eozinofil, monosit, makrofaj ve nötrofil gibi) tarafından sürekli bir şekilde üretilmektedir. Ancak süperoksit radikali dokularda fazla oksidatif hasara yol açmaz. Çünkü bu radikal, dokularda bulunan süperoksit dizmutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit (H_2O_2) dönüştürülür. Süperoksit radikallerinin asıl zararları, hidrojen peroksit kaynağı ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmalarıdır^{92,93}.

2.2.1.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2); moleküler oksijenin iki elektron alması sonucu oluşur. Canlı sistemlerde hidrojen peroksitin kaynağı, süperoksit radikalinin dismutasyon reaksiyonudur. Ayrıca bazı (ürat, glikoz, D-aminoasit oksidazlar) oksidazlar iki elektronunu oksijene vererek H_2O_2 oluştururlar. H_2O_2 ortaklanmamış bir elektron içermediğinden oksidan özelliği çok zayıftır. Fakat Fe ve Cu gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit ile reaksiyona girerek, en reaktif ve en toksik SOR olan hidroksil radikalini oluştururlar⁹⁴.

2.2.1.3. Hidroksil Radikali ($\cdot\text{OH}$); hidrojen peroksitin geçiş metalleri varlığında veya suyun iyonlarına ayrılması sonucu oluşan reaktif bir oksijen radikalidir. Hidroksil radikali özellikle canlı dokulara saldıran ve oluştuğu yerde büyük hasarlara neden olan reaktif bir oksidandır. $\cdot\text{OH}$ 'ın en iyi bilinen doku üzerindeki hasarı, lipit peroksidasyonudur⁹⁵.

2.4.1.4. Singlet Oksijeni ($^1\text{O}_2$); eşleşmemiş elektron ya da elektronlara sahip olmadığından dolayı bir serbest radikal değildir. Ancak orbitalinde içerdiği elektronların aynı yönlü olması singlet oksijenin diğer SOR ile okside olmasını artırmaktadır. Singlet oksijeni özellikle fotokimyasal reaksiyonlar için önemlidir⁹⁶

2.2.1.5. Nitrik Oksit (NO) ve Azot Dioksit (NO_2); Nitrik oksit ve azot dioksit eşleşmemiş elektronları ile birer radikaldirler. NO_2 , NO 'nun oksijen ile reaksiyona girmesi sonucu meydana gelir. NO_2 oldukça zehirli ve çok güçlü bir oksidandır⁹⁴. Nitrik oksit L-arginin amino asidinden in vivo olarak üretilmektedir. Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları sayesinde süperoksit, tiyol grupları ve azot dioksit ile hızlı reaksiyonlar oluşturmaktadır. Diğer radikallerle birlikte diabetes mellitus, septik şok, kalp bozuklukları, Alzheimer hastalığı ve gastrik hasar oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir⁹⁷.

2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri

Serbest radikaller etkilerini canlı hücreler için yaşamsal öneme sahip olan yağlar, proteinler ve DNA ya saldırarak gösterirler. Radikallerin en belirgin etkileri, yağ asitleri üzerine olan etkileridir. Radikaller yağ asitleri üzerine etki ederek lipit peroksidasyonunu (LPO) başlatırlar. LPO, poli doymamış yağ asitlerinin radikaller ile oksidasyonu sonucu başlayan ve oto katalitik zincir reaksiyonları şeklinde devam eden,

birçok organizmada hasarlara neden olan reaksiyonlar sürecidir. LPO sonucu toksik olan aldehitler oluşmaktadır. Bu aldehitlerden en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. MDA ölçümü ile LPO'nun değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Aldehitler, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olarak, membranlarda reseptörleri ve membrana bağlı enzimleri inaktive etmek suretiyle membran proteinlerinin de hasarına neden olurlar⁹⁸.

Proteinlerin radikallerden etkilenme dereceleri, içerdikleri aminoasit bileşimine bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden (triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein vb.) meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden daha çabuk etkilenirler. Proteinlerin radikallerle reaksiyona girmesi sonucu karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir⁹⁹.

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan MDA'nın nadir de olsa DNA'da mutasyona sebep olduğu, kansere ve bazı genetik hastalıklara yol açtığı düşünülmektedir¹⁰⁰. Hidroksil radikali, nükleik asitlerde doymuş karbon atomlarından hidrojen çıkarma veya çift bağlara katma reaksiyonları ile DNA hasarına neden olur. Süperoksit anyonu güçlü bir oksitleyici olduğundan, guanin gibi yüksek elektron yoğunluklu bölgeler içeren moleküllerle daha kolay tepkimeye girer¹⁰¹. Aktive olmuş nötrofillerin ürettiği hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçerek ve hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hatta hücre ölümüne yol açabilir. SOR ile DNA'nın oksidatif hasarı sonucu, karsinogenez ve çeşitli hastalıklar görülebilir¹⁰².

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Canlı organizmalar, serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı hem hücre içerisinde, hem de hücre membranında çok sayıda savunma mekanizması geliştirmektedirler. Canlıların oluşturduğu bu savunma mekanizmasına antioksidan savunma sistemi denir. Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılırlar.

2.3.1. Endojen (Doğal) Antioksidanlar

2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD): Bu enzim, süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen enzimdir. SOD hemen hemen, bütün canlılarda bulunmaktadır. Memelilerde üç tip SOD bulunmaktadır. Bunlar; sitozolde bulunan dimerik Cu ve Zn ihtiva eden Cu-Zn SOD, extraselüler etki gösteren EC SOD ve mitokondride bulunan tetrametrik Mn ihtiva eden Mn-SOD'dur. SOD'un demir ihtiva eden izomeri Fe-SOD ise sadece mikroorganizmalarda ve bazı bitkilerde bulunmaktadır. Hemen hemen bütün canlılarda bulunan SOD un tüm çeşitleri süperoksit gibi oldukça saldırgan bir radikalın etkisini ortadan kaldırır. SOD'un, canlılarda önemli roller üstlendiği ve yaşamsal etkiye sahip olduğu düşünülmektedir¹⁰³.

2.3.1.2. Katalaz (KAT): Katalaz, canlı hücre çeşitlerinde farklı miktarlarda bulunan bir enzimdir. Adından da anlaşılacağı üzere bu enzim hidrojen peroksiti moleküler oksijen ve suya katalize eder. Kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbreklerde yüksek miktarlarda bulunmaktadır¹⁰⁴.

2.3.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx): GPx, hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzimdir. GPx, lipitleri peroksidasyondan korur. Hidroperoksitlerin redükte olmasıyla meydana gelen okside glutatyon (GSSG),

glutasyon redüktazın (GR-az) katalizlediği reaksiyon ile tekrar glutasyon (GSH) 'a dönüşür. GPx'in hücredeki dağılımı, GR-az'a bağımlıdır. Her iki enzim de en yüksek konsantrasyonlarda sitozolde bulunur¹⁰⁵.

2.3.1.4. Glutasyon Redüktaz (GR-az): Yükseltgenmiş glutasyonu (GSSG), indirgenmiş (GSH) hale çeviren bir enzimdir. Alyuvarlardaki pentoz fosfat yolu, GR-az'ın GSSG'yi GSH'ye dönüştürmesi için gereken NADPH'ı sağlar¹⁰⁶.

2.3.1.5. Glutasyon S- Transferaz (GST): GST'ler, glutasyonu sisteinin sülfür atomu üzerinden çeşitli elektrofillere aktaran proteinlerdir. *E. coli*'den insana kadar pek çok türden GST saflaştırılabilirken, en çok saflaştırma sıçan karaciğerinden yapılmıştır. GST, yabancı maddeleri glutatyondaki sisteine ait -SH grubu ile bağlayarak, onların elektrofilik bölgelerini nötralize ederler ve ürünün daha fazla suda çözünebilir hale gelmesini sağlarlar. Oluşan bu GSH konjugatları böylece organizmadan atılabilir ve daha ileri bir ürüne metabolize olabilirler. GSH'dan glutamat ve glisin koparılmasından sonra sisteinin serbest amino grubu asetillenerek merkaptürik asite dönüştürülür¹⁰⁷.

2.3.1.6. Glutasyon (GSH): GSH, birçok hücrede bulunan tripeptid yapısındaki indirgenmiş glutatyondur. GSH L-glutamat, L-sistein ve glisinden iki basamakta sentezlenir. Oluşan her peptid için bir molekül ATP harcanır. GSH, hemoglobin ve diğer eritrosit proteinlerinde bulunan sistein rezidülerini indirgenmiş halde tutarak sülfhidril tamponu görevini görür. Eritrosit hücrelerinde GSH/GSSG oranı yaklaşık 500 civarındadır. GSH aktif bölgesinde selenyum içeren bir enzim olan GPx enzimi katalizörlüğünde, H₂O₂ ve organik peroksitlerle reaksiyona girerek antioksidan etki gösterir ve H₂O₂ 'yi alyuvarlardan uzaklaştırır¹⁰⁶. GSH hidrojen peroksiti veya organik

oksitleri kimyasal olarak detoksifiye edebilir. Belirli oksidaz tepkimeleriyle oluşan hidrojen peroksiti uzaklaştıran enzim GPx'e substratlık yaparak proteinlerin sülfhidril gruplarını da korur. GSH yokluğunda hidrojen peroksit birikir. GSSG, GR-az tarafından sürekli GSH'ya indirgenerek GSH miktarı düzenlenir⁹⁹.

2.3.1.7. Myeloperoksidaz (MPO): Nötrofil granüllerinde bol miktarda bulunan MPO enzimi, H₂O₂'den hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. Asidik pH oluşumuna bağlı olarak, MPO aktivitesi artmaktadır. Artan MPO aktivitesiyle membranı kolayca geçen H₂O₂, bakteriye toksik etki yapmakta ya da hidroksil (OH·) radikaline dönüşmektedir. Bu tepkimede HOCl yer almaktadır. H₂O₂ ile MPO, Cl⁻ iyonlarını kullanarak H₂O₂'yi HOCl'ye dönüştürmektedir. Çok reaktif olan HOCl birçok biyolojik molekülü oksitlemektedir^{99,106}.

2.4. Mide Ülseri ve Deneysel Ülser Modelleri

2.4.1. Mide ülseri

Mide ülseri, polietiyolojili nükseden kronik bir hastalıktır. Dünyada mide ülseri bulunmayan bir bölgeye rastlanmamıştır. Sadece ABD'de 20 milyon kişinin ülser hastası olduğu ve her yıl 6 bin kişinin ülser komplikasyonları sonucunda hayatlarını kaybettikleri rapor edilmiştir. Ülser tanısı ile yılda ikiyüzbin kişi hastaneye yatmakta ve üç milyon kişi polikliniğe başvurmaktadır. Ülke için bu hastalığın maliyeti 4 milyar doları bulmaktadır^{108,109}.

Ülser hastalığının uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen, etiyolojisi hakkındaki fikirler her geçen yılda değişiklikler göstermektedir. Hastaların yaklaşık % 60-80'inde etiyolojik faktör bilinmemektedir¹¹⁰. Gastrik ülser oluşmasının agresif ve koruyucu

faktörler arasındaki dengenin bozulmasından ileri geldiği savunulmaktadır. İlaç (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar- NSAİİ'ler), alkol kullanımı ve stres en fazla ülser yol açan agresif faktörlerdendir^{111,112}. NSAİİ'ler, özellikle de indometazin hayvanlarda deneysel ülser modeli oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır¹¹³. Ülser riskini artıran birçok faktörler arasında etanolün de yer aldığı bilinmektedir. Birçok deneysel araştırmalar, stresin ülser riskini artıran önemli faktörlerden olduğunu ve ülser modeli oluşturmak için kullanıldığını göstermiştir^{114,115}. Stresle karşılaşan normal insanlarda gastroduodenal hasarın %29,6 oranında görülmesi ve duyarlı insanlarda bu oranın % 80'in üstüne çıkması ülser etiolojisinde stresin önemli faktör olduğunu ortaya koyar¹¹¹.

Kimde ve ne zaman ülser gelişeceği ve bu ülserin nerede lokalize olacağı önceden tahmin edilemez, bu sadece hayvan modellerinde oluşturulabilir. Sıçanlarda oluşturulan ülser modelleri (gastrik mukozal lezyolar), insanda oluşan ülser hastalığının hem patojenezini öğrenmek, hemde uygun tedavi yöntemleri geliştirebilmek için yararlı olmaktadır. Mukozal lezyonların patogenezinin iyi bilinmesi, ülser hastalığına başarılı bir farmakolojik yaklaşım sağlar. Yeni anti-ülser ilaçların üretilebilmesi (anti-ülser aktivitenin araştırılması) için, ülser etiolojisinde rolü gösterilen agresif faktörlerin oluşturduğu ülser modelleri kullanılmaktadır. Bu modeller içerisinde en fazla kullanılanları indometazin, etanol ve stres ülser modelleridir.

2.4.1.1. İndometazin ülser modeli: İndometazinin ülser yapma potansiyeli diğer NSAİİ'lere göre daha fazla olduğu için, daha çok ülser modeli oluşturmak için kullanılmaktadır. 180–250 gram arasında değişen albino Wistar veya Sprague Dawley türü erkek sıçanlar deney için kullanılması en uygun olan hayvanlardır. 24 saat aç bırakılan sıçanlara, 25 mg/kg dozda indometazinin sonda ile intragastrik yoldan verilmesi, 6 saat içerisinde sıçan mide dokusunda belirgin hasara yol açmaktadır.

İndometazinin oluşturduğu bu hasar deneysel ülser modeli olarak kullanılmaktadır. İndometazin PGE-2, bikarbonat, mukus üretimini inhibe ederek; mide asit sekresyonunu artırarak; oksidan parametrelerin düzeyini yükselterek; antioksidan parametrelerin düzeyini ise düşürerek mide hasarına yol açtığı savunulmaktadır¹¹⁶⁻¹¹⁹.

2.4.1.2. Etanol ülser modeli: Etanol tüketimi de akut gastro-duodenal hasarların predispozan faktörlerinden biridir. Sıçanlarda etanolün intra gastrik verilmesi, gözle görülür mukozal hasar oluşturur. Bu tür hasarların önlenmesi için vücutta savunma mekanizmaları bulunur. Fakat etanol protektif ajanların varlığında bile gastrik mukozaya hızlı bir şekilde penetre olur. İndometazin ülser modelinde olduğu gibi, etanol ülser modelinde de deney için ağırlıkları 180–250 gram arasında değişen albino Wistar veya Sprague-Dawley türü sıçan kullanılmaktadır. Etanol ülser modeli oluşturmak için, 24 saat aç bırakılmış sıçanlara bu süre sonunda (%50–100) 1 ml etanol sonda ile intra-gastrik yoldan mideye verilir. Etanol verildikten 1 saat sonra, sıçanların midesinde hasar oluşur. Etanol ile ilişkili mukozal hasarda oksijen kökenli serbest radikaller patojen faktörler olarak kabul edilmektedir¹²⁰.

2.4.1.3. Stres ülser modeli: Stres ve gastrik ülser gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için çeşitli deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir. Deneysel olarak stres ülseri oluşturma yöntemleri arasında en sık kullanılanlar immobilizasyon, soğukta bırakma ve yüzdürme yöntemleridir^{114,115}.

Stres ülserleri modeli için, indometazin ve etanol modellerinde olduğu gibi deney için ağırlıkları 180–250 gram arasında değişen albino Wistar veya Sprague - Dawley türü rat kullanılmaktadır. Zorunlu immobilizasyon yöntemi İlaçların stres ülserlerine etkisini araştırmak için en sık kullanılan yöntemdir. 24 saat aç bırakılmış

hayvanların (su hariç), sırtüstü pozisyonda bağlanarak, 24 saat bekletilmesi, hayvanların midesinde hasara yol açar. Stres ülserlerinin oluşmasında mide mukozal bariyerinin bozulması, safra tuzlarının artması, mukozal enerjinin yetersizliği, asit fazlalığı, sitoprotektif prostaglandinlerin azalması ve bikarbonat eksikliğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Stres ülseri oluşumunda mukozal iskeminin kritik faktör olduğu ve mukozal hasarın bu nedenle geliştiği belirtilmektedir. Stres ülserlerinin oluşmasında diğer kritik bir faktörün de toksik oksijen radikalleri olduğu gösterilmiştir^{121,122}

2.4.1.4. Diğer Yöntemler: Pilor bağlanması ve asetik asitle indüklenen ülser modelleri

2.4.1.4.1. Pilor bağlanması: İlk olarak Shay ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Pilorun bağlanması ile oluşturulan bu modelin mekanizmasında esas olarak mide içinde asit ve pepsin birikiminin yanı sıra midede oluşan gerilimin ve kan akımında oluşan değişimin de bu modele katkısının olabileceği düşünülmektedir¹²³.

2.4.1.4.2. Asetik asitle indüklenen ülser modelleri: Asetik asitle indüklenen ülser modelleri genel olarak kronik ülser deneyleri için tercih edilir. Bu model daha çok peptik ülser hastalığının iyileşme sürecini gözlemlemek amacıyla kullanılmaktadır¹²⁴.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada, ağırlıkları 200-210 gram arasında değişen toplam 24 adet Albino Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinden temin edildi. Hayvanlar, deney öncesi gruplar halinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında normal oda sıcaklığında (22°C), bir hafta (7 gün) boyunca barındırıldı ve beslendi. Çalışmamızın bütün aşamalarının etik kurallara uygun olduğu, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK) tarafından verilen 11 kasım 2009 tarihli ve B.30.2.ATA 0.23.85-109 sayılı yazı ile onaylanmıştır.

3.2. İndometazin Ülser Testi

Bu deneyde, Lasidipinin antiülser etkisi sıçanlarda indometazinle oluşturulan mide ülser modelinde araştırıldı¹²⁵. 24 saat aç bırakılan sıçan gruplarına Lasidipin 2 ve 4 mg/kg dozlarda gavajla oral yoldan verildi. Lasidipinin antiülser etki gücünü karşılaştırmak için bir başka sıçan grubuna famotidin (20 mg/kg dozda) aynı yoldan uygulandı. Kontrol grubuna ise eşit hacimde çözücü olarak distile su verildi. İlaçlar verildikten 5 dakika sonra tüm sıçan gruplarına indometazin 25 mg/kg dozda oral yoldan uygulandı. İndometazin uygulandıktan altı saat sonra hayvanlar yüksek doz anestezi (Tiopental sodyum 50 mg/kg) verilerek öldürüldü. Öldürülen hayvanların mideleri çıkartılıp mide yüzeyindeki ülser odakları makroskopik olarak değerlendirildi. Mide yüzeyindeki ülser alan genişlikleri mm² li kâğıt üzerinde ölçüldü. Lasidipinin

antiülser aktivitesi 20 mg/kg dozunda kullanılan famotidin ve kontrol grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Daha sonra tüm mideler GSH, MDA, MPO, GPO, CAT ve SOD düzeylerinin ölçümü için Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi.

3.3. Mide Dokusunun Biyokimyasal Analizi

Mide dokularındaki enzim aktivitelerini ölçmek için, mide dokularından homojenatlar hazırlandı. Bu homojenatlardan elde edilen süpernatantlarda tGSH, MDA, miktarları ile GPx, SOD ve MPO enzim aktiviteleri literatüre dayalı, uygun metotlar kullanılmak suretiyle saptandı.

3.3.1. Numunelerin Hazırlanması

Çalışmanın bu aşamasında çıkarılan her bir mideden 0,2 gr tartıldı. Mideler sırasıyla MPO tayini için % 0.5'lik HDTMAB (% 0.5 hegzadesiltrimetil amonyum bromid) içeren pH=6 olan potasyum fosfat tamponu, MDA tayini için % 1.15'lik potasyum klorür çözeltisi, diğer ölçümler için pH=7.5 olan fosfat tamponu içinde 2 ml.'ye tamamlanarak buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra +4 °C'de 10000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Süpernatant kısmı analiz numunesi olarak kullanıldı.

3.3.2. Kullanılan Alet ve Kimyasal Maddeler

Deneyler esnasında kullanılan tüm aletler aşağıda gösterilmiştir.

Cihazlar	Modeli ve Firması
Santrifüj (Soğutmalı)	Heraeus 4600, Germany
Mikro Santrifüj	MSE, Micro Centaur, Sanyo, UK
Homojenizatör	OMNI International
Hassas Terazî	SartoriusnAG Gottingen Tip No: BA 3105, Germany
Distile Su Cihazı	Easypure RF Compact Ultrapure Water Sysytem, USA
Karıştırıcı	Vortex-Geine, Model K 550-EG Massachusetts, USA
Magnetik Karıştırıcı	Labincol 32, Netherlands
Plate Çalkalayıcı	IRMA Shaker, Labsan, USA
Su Banyosu	Nüve BM 101, Nüve Malz. San. Lim. ve Tic. A.Ş., Ankara
pH Metre	Jenway 3010 pH Meter, UK
Derin Dondurucu	Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd., Japan
Otomatik Pipet	Finpipette Lasysystems, Finland
Spektrofotometre	Beckman DU 500, USA

Deneyler esnasında kullanılan tüm kimyasallar analitik saflıkta olup aşağıda gösterilmiştir.

Kimyasal Maddeler	Firma
Endol kapsül (İndometazin)	DEVA
Tiyopental Na	İE ULAGAY
Potasyum Klorür (KCl)	MERCK
Hidroklorik asit (HCl)	MERCK
Sodyum hidroksit (NaOH)	MERCK
5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)	SIGMA
Mixed Alkyl (Hexadecyl) Trimetyl Amonyum Bromid (HDTMAB)	SIGMA
4-Aminoantipyrine (4-AAP)	SIGMA
Potasyum Fosfat Monobazik (KH ₂ PO ₄)	FISHER
Etilendiamintetraasetikasit Disodyum Tuzu (Na ₂ EDTA)	MERCK
Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)	SIGMA
Asetik asit (CH ₃ COOH)	RIEDEL-DE-HAEN
Tiyobarbitürik asit (TBA, C ₄ MH ₄ O ₂ N ₂ S)	MERCK
Hidrojen Peroksit (%30, H ₂ O ₂)	MERCK
N-Bütanol	FULUKA
Piridin	SIGMA
Glutasyon Redükte Form (GSH, C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₁₃ S ₃₂)	SIGMA
Glutasyon Redüktaz (GR, EC 1,6,4,2)	SIGMA
NADPH, Tetrasodyum Salt, Redükte Form (C ₂₁ H ₂₆ N ₇ O ₁₇ P ₃ Na ₄)	SIGMA
NaN ₃	FULUKA
Triton-x-100	SIGMA
1-choloro 2,4 dinitro benzen (CDNB)	SIGMA
Ksantin (C ₅ H ₄ NaO ₂)	SIGMA

Nitroblue tetrazolium (C ₄₀ H ₃₀ C ₁₂ N ₁₀ O ₆)	SIGMA
Sodyum karbonat (Na ₂ CO ₃)	MERCK
Bovine serum albumin	SIGMA
Ksantin oksidaz (XO, EC 1,1,3,22)	SIGMA
Amonyum Sülfat ((NH ₄) ₂ SO ₄)	SIGMA
Çinko Sülfat (ZnSO ₄)	MERCK
Sülfonilamid	SIGMA
Fosforik Asit	SIGMA
N-1 Napthylendiamine (C ₁₂ H ₁₄ N ₂ .2HCl)	SIGMA
Flavin adenin dinükleotid (FAD)	SIGMA
Nitrat Redüktaz	SIGMA

3.3.3. Kimyasal Parametrelerin Tayini

3.3.3.1. Total Glutasyon (tGSH) Tayini: Ölçüm ortamındaki DTNB [5,5'-Ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)] disülfid bir kromojendir ve sülfidril gruplu bileşikler tarafından kolayca indirgenir. Meydana gelen sarı renk 412 nm spektrofotometrik olarak ölçülür¹²⁶.

3.3.3.2. Malondialdehit (MDA) Tayini: Yüksek sıcaklıkta (95°C'de) tiyobarbitürik asit (TBA) ile MDA'nın oluşturduğu pembe renkli kompleksin absorbansının 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır⁹³.

3.3.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivitesinin Tayini: GPx enzimi, H₂O₂ varlığında H₂O₂'yi suya indirgerken redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesi reaksiyonunu katalizler. Burada oluşan GSSG, NADPH'ın indirgeyici substrat olarak kullanıldığı glutasyon redüktaz reaksiyonuyla tekrar GSH'a

indirgenir. Bu sırada NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi ile oluşan absorbans azalışı 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülerek GPx enzim aktivitesi hesaplanır¹²⁷.

3.3.3.4. Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesinin Tayini: Reaksiyon ortamına eklene ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla üretilen $O_2^{\cdot -}$ radikallerinin reaksiyon ortamında bulunan nitro blue tetrazolium'u (NBT) indirgemesi ile meydana gelen mor renkli bir bileşik olan formazanın absorbansının 560 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır⁹⁶. İndirgenme reaksiyonunun şiddeti numunede bulunan Cu/Zn SOD enziminin aktivitesine bağlıdır. Ortamda ne kadar çok enzim bulunursa, NBT ile reaksiyona girecek $O_2^{\cdot -}$ radikali o kadar az olur. Böylece formazan varlığıyla ortaya çıkan mor rengin şiddeti de o kadar azalır¹²⁸.

3.3.3.5. Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesinin Tayini: MPO enziminin aktivitesinin belirlenmesinde, substrat olarak 4-amino anti pirin/fenol solüsyonunun yer aldığı MPO aracılı H_2O_2 ile yapılan oksidasyon reaksiyonu kullanılmıştır¹²⁹.

3.4. İstatistiksel Analizler

Deneylerden elde edilen sonuçlar “ortalama değer \pm standart sapma” ($\bar{x} \pm SD$) olarak ifade edildi. Gruplar arası farkın önemlilik derecesi one-way ANOVA testi kullanılarak belirlendi. Takibinde Fisher's post-hoc LSD (least significant differences) yapıldı. Tüm istatistiksel işlemler “ SPSS for Windows, 13.0 ” istatistik programında yapıldı ve $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

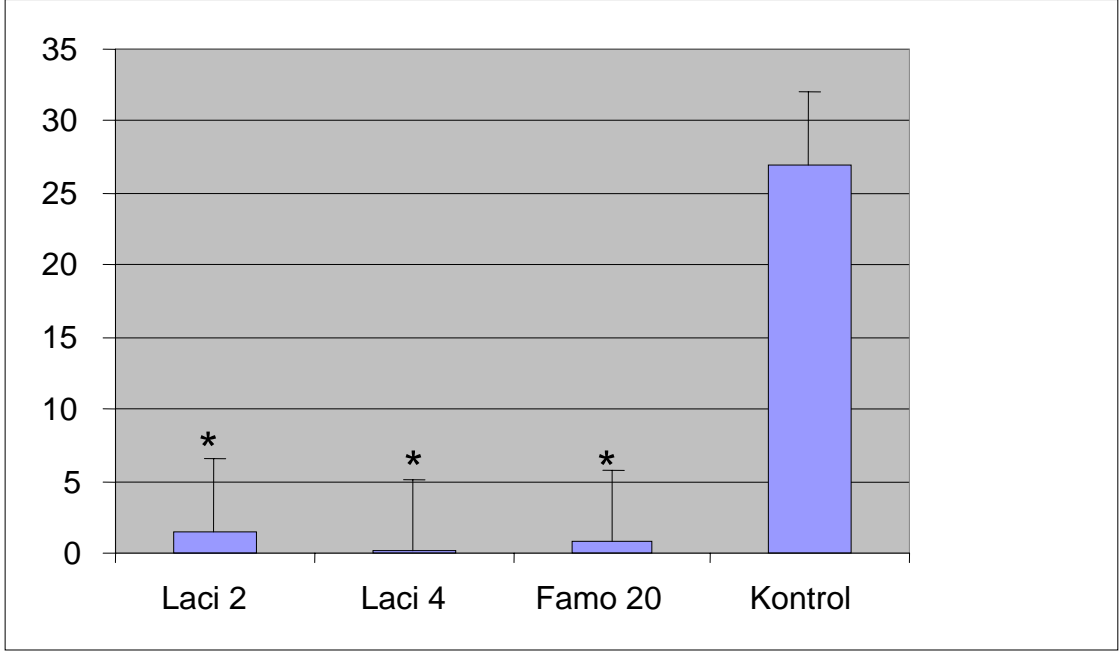
4. BULGULAR

4.1. Lasidipinin İndometazin Ülserlerine Etkisi

Makroskopik incelemeler, deneyde kullanılan tüm hayvan gruplarının mide dokusunda ülser oluştuğunu göstermiştir. Ülser odakları, çeşitli şekil ve büyüklükte, bütün mide yüzeyine dağılmış halde gözükmekteydi. Ülserler değişik çap ve derinlikte, yuvarlak, oval ve düzensiz mukozal defektlerden ibaretti. Ülserlerin sınırları belirgindi. Lasidipin ve famotidin alan hayvan midelerinde ülser sayısı ve alanı kontrol grubuna göre daha az ve daha küçüktü. Sadece indometazin alan kontrol grubunda şiddetli hiperemi görüldü. Tablo 1 den görüldüğü gibi, indometazin alan kontrol grubu sıçanların midesinde ülser alanının ortalaması $27.0 \pm 2.16 \text{ mm}^2$ olurken, 2 ve 4 mg/kg dozlarda lasidipin ve 20 mg/kg dozda famotidin alan sıçanların midesinde ülser alanının ortalaması sırası ile 1.5 ± 0.67 , 0.17 ± 0.17 ve $0.83 \pm 0.54 \text{ mm}^2$ olmuştur (grafik 1).

Tablo 1. Lacidipin ve famotidin sıçanlarda indometazinle indüklenen mide ülserine etkisi

İlaçlar	Doz (mg/kg)	Hayvan Sayısı	Ülser Alanı (mm ²)	Antiülser etki (%)	P
Lacidipin	2	6	1.5 ± 0.67	94.45	<0.001
Lacidipin	4	6	0.17 ± 0.17	99.37	<0.001
Famotidin	20	6	0.83 ± 0.54	96.92	<0.001
İndometazin (Kontrol)	25	6	27.0 ± 2.16	-	-



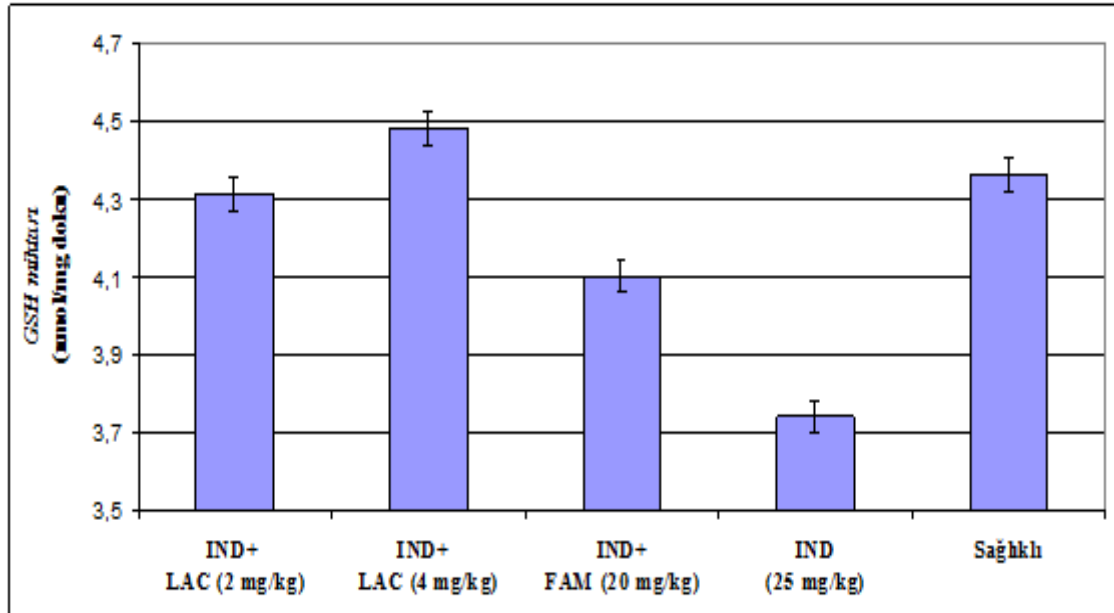
Grafik 1. Lacidipin (2-4 mg/kg) ve famotidinin (20 mg/kg) sıçanlarda indometazinle indüklenen mide ülserine etkisi. (* işareti p<0.001 olan verileri göstermektedir)

4.2. Biyokimyasal Analizler

Tablo 2'den görüldüğü gibi 2 ve 4 mg/kg dozlarda lasidipin alan sıçan mide dokusundaki tGSH miktarının ortalaması 4.31 ± 0.03 ve 4.48 ± 0.03 nmol/mg doku iken, famotidin ve sadece indometazin alan kontrol grubunda bu miktar $4.10 \pm .0.08$ ve 3.74 ± 0.03 nmol/mg doku olarak ölçülmüştür. Sağlıklı sıçan mide dokusundaki tGSH miktarı ise 4.36 ± 0.03 nmol/mg doku olmuştur (grafik 2).

Tablo 2. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki total glutatyon (tGSH) miktarları üzerine etkileri.

İlaçlar	Hayvan sayısı	Doz (mg/kg)	tGSH miktarı (nmol/mg doku)	%	P
Lasidipin	6	2	4.31 ± 0.03	98.9	<0.001
Lasidipin	6	4	4.48 ± 0.03	102.8	<0.001
Famotidin	6	20	4.10 ± 0.08	94.0	<0.01
İndometazin (kontrol)	6	25	3.74 ± 0.03	85.8	-
Sağlıklı (intakt)	6	-	4.36 ± 0.03	100	<0.001

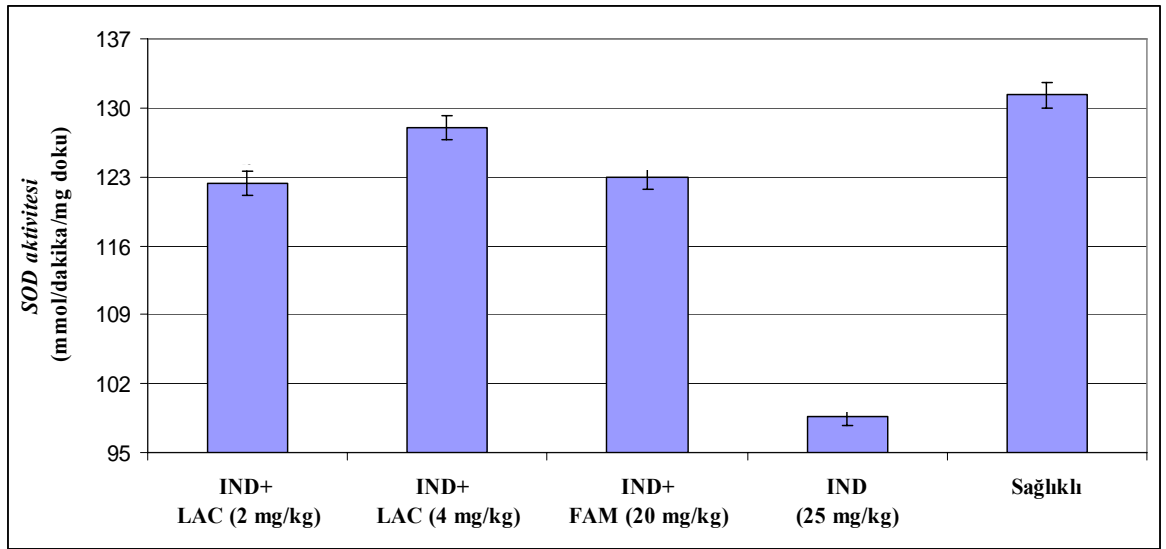


Grafik 2. Lacidipin (LAC) ve famotidinin (FAM), indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki toplam glutatyon (tGSH) miktarları üzerine etkileri.

2 ve 4 mg/kg dozlarda lasidipin alan sıçan mide dokusunda SOD aktivitesi 122.3 ± 4.9 ve 128.0 ± 1.5 mmol/dakika/mg doku olarak ölçülmüştür. Famotidin, kontrol ve sağlıklı intakt sıçan gruplarında bu değerler sırası ile 122.9 ± 3.0 , 98.71 ± 5 ve 131.32 ± 2.0 mmol/dakika/mg doku olarak değerlendirilmiştir (tablo 3, grafik 3).

Tablo 3. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri üzerine etkisi.

İlaçlar	Hayvan sayısı	Doz (mg/kg)	SODaktivitesi (mmol/dakika/mg doku)	%	P
Lasidipin	6	2	122.3 ± 4.9	93.2	<0.001
Lasidipin	6	4	128.0 ± 1.5	97.5	<0.001
Famotidin	6	20	122.9 ± 3.0	93.6	<0.001
İndometazin (kontrol)	6	25	98.7 ± 1.5	75.2	-
Sağlıklı (intakt)	6	-	131.3 ± 2.0	100	<0.001

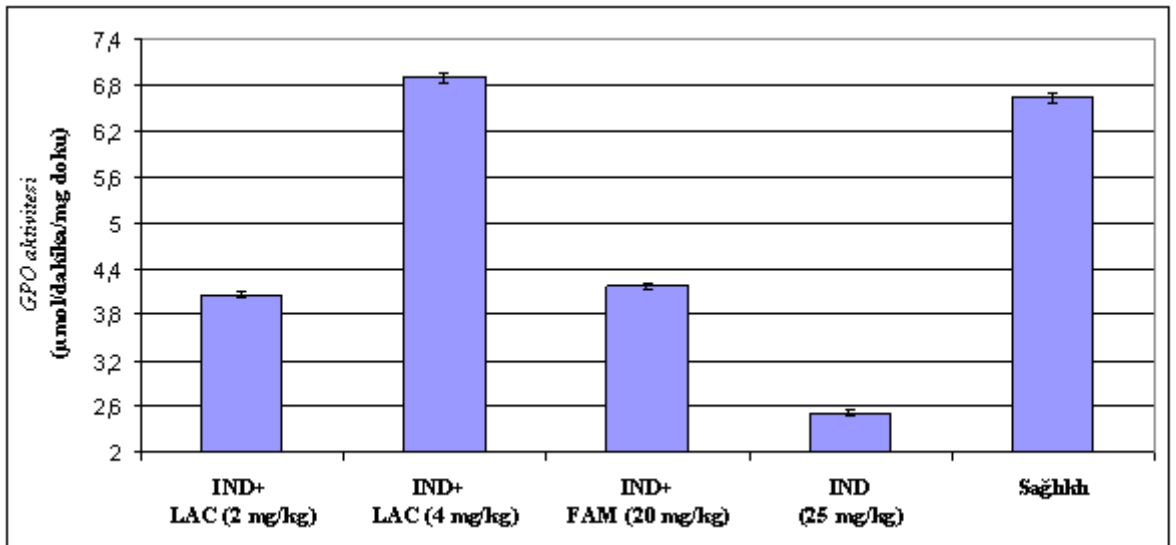


Grafik 3. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in, indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.

Sadece indometazin alan kontrol grubunda GPO aktivitesi 2.52 ± 0.17 $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku iken, lasidipin (2 ve 4 mg/kg) ve famotidin (20 mg/kg) alan sıçan gruplarında bu aktivite sırası ile 4.06 ± 0.24 , 6.90 ± 0.23 , 4.17 ± 0.05 $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku olmuştur. Sağlıklı intakt grubunda GPO aktivitesi, 6.63 ± 0.36 $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku olarak saptanmıştır (tablo 4, grafik 4).

Tablo 4. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki glutatyon peroksidaz (GPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.

İlaçlar	Hayvan sayısı	Doz mg/kg	GPO aktivitesi $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku	%	P
Lasidipin	6	2	4.06 ± 0.24	61.2	<0.001
Lasidipin	6	4	6.90 ± 0.23	104.1	<0.0001
Famotidin	6	20	4.17 ± 0.05	62.9	<0.001
İndometazin (kontrol)	6	25	2.52 ± 0.17	38.0	-
Sağlıklı (intakt)	6	-	6.63 ± 0.36	100	<0.001

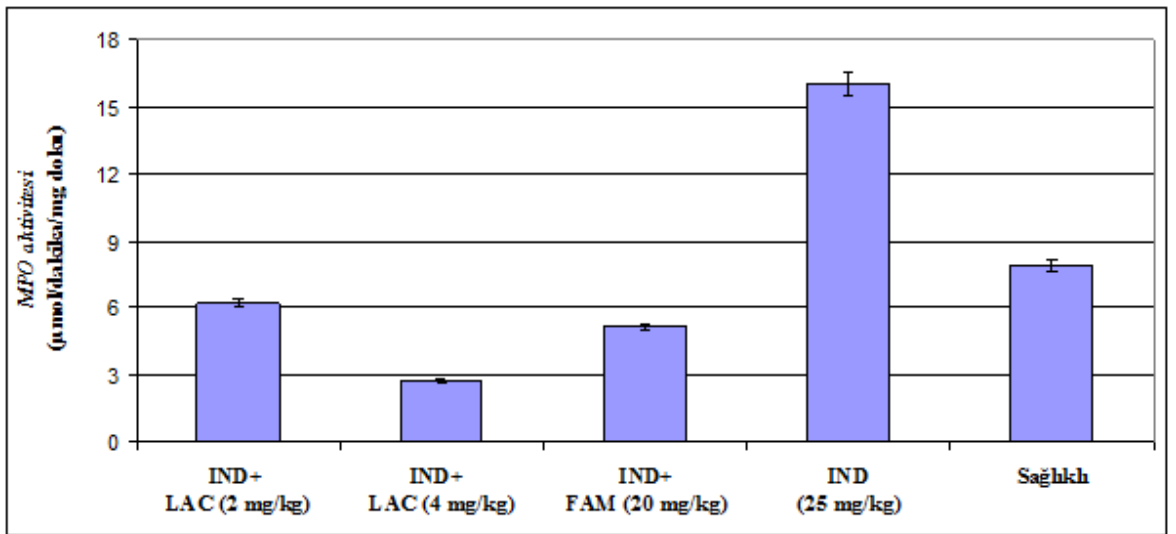


Grafik 4. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in, indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki glutatyon peroksidaz (GPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.

Lasidipin kullanılan dozlarda sıçan mide dokusundaki MPO aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı azaltmıştır. İndometazin alan kontrol grubunda bu aktivite 16.01 ± 0.22 $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku olmuştur. Lasidipin (2 ve 4 mg/kg), famotidin ve sağlıklı intakt grubunda MPO aktivitesi sırası ile 6.22 ± 0.30 , 2.74 ± 0.18 , 5.14 ± 0.08 ve 7.88 ± 0.13 $\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku olarak ölçülmüştür (tablo 5, grafik 5).

Tablo 5. Lacidipin ve famotidinin indometazin verilen sıçan midelerindeki miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.

İlaçlar	Hayvan sayısı	Doz (mg/kg)	MPO aktivitesi ($\mu\text{mol/dakika/mg}$ doku)	%	P
Lasidipin	6	2	6.22 ± 0.30	78.9	<0.001
Lasidipin	6	4	2.74 ± 0.18	34.8	<0.0001
Famotidin	6	20	5.14 ± 0.08	65.2	<0.001
İndometazin (kontrol)	6	25	16.01 ± 0.22	203.2	-
Sağlıklı (intakt)	6	-	7.88 ± 0.13	100	<0.001

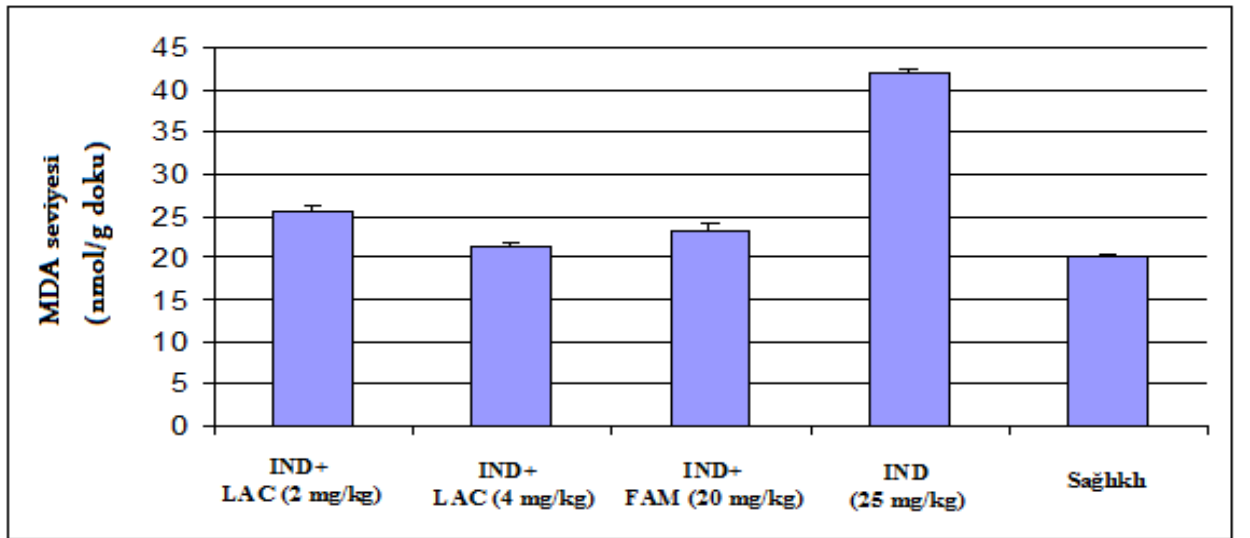


Grafik 5. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in, indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki miyeloperoksidaz (MPO) enzim aktiviteleri üzerine etkileri.

Belirtilen dozlarda lasidipin (2 ve 4 mg/kg) ve famotidin (20 mg/kg) alan sıçan mide dokusunda MDA miktarı sırası ile 25.67 ± 0.60 , 21.39 ± 0.43 ve 23.35 ± 0.86 nmol/g doku olurken, sağlıklı intakt ve indometazin alan kontrol grubunda bu miktar 20.28 ± 0.29 ve 41.97 ± 0.47 , nmol/g doku olmuştur (tablo 6, grafik 6).

Tablo 6. Lacidipin ve famotidin indometazin verilen sıçan midelerindeki lipid peroksidasyon (LPO) miktarları üzerine etkileri.

İlaçlar	N	Doz (mg/kg)	LPO		P
			(MDA) (nmol/g doku)	%	
Lasidipin	6	2	25.67 ± 0.60	126.6	<0.001
Lasidipin	6	4	21.39 ± 0.43	105.5	<0.0001
Famotidin	6	20	23.35 ± 0.86	115.1	<0.001
İndometazin (kontrol)	6	25	41.97 ± 0.47	207.0	-
Sağlıklı (intakt)	6	-	20.28 ± 0.29	100	<0.0001



Grafik 6. Lacidipin (LAC) ve famotidin (FAM)'in indometazin (IND) verilen sıçan midelerindeki lipid peroksidasyon (MDA) miktarları üzerine etkileri.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, lasidipinin antiülser aktivitesi sıçanlarda indometazinle oluşturulan ülser modelinde araştırıldı ve antiülser aktivitesinin mide dokusundaki oksidan-antioksidan parametrelerle bağlantısının olup olmadığı incelendi. Deney sonuçları, lasidipinin 2 ve 4 mg/kg dozlarda sıçanlarda inometazin ülserlerinin oluşmasını anlamlı olarak önlediğini gösterdi. Lasidipinin antiülser aktivitesi hemen hemen famotidininkine eşit olarak bulundu. Fakat lasidipinin her iki dozunun gravimetrik antiülser etki gücünün, famotidininkinden daha yüksek olduğu görüldü. Lasidipinin bu dozları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Yani lasidipinin 2 ve 4 mg/kg dozlarının antiülser etki gücü birbirine çok yakın olmuştur.

İndometazinin PGE2, bikarbonat ve mukus üretimini inhibe ederek, asit salgısını artırarak, oksidan parametrelerin düzeyini yükselterek, antioksidan parametrelerin düzeyini ise düşürerek mide hasarına yol açtığı savunulmaktadır. Klasik antiülser ilaçlar ise indometazine zıt yönde etki oluşturarak (PGE2, bikarbonat ve mukus üretimini artırarak, asit salgısını inhibe ederek, oksidan parametrelerin düzeyini düşürerek, antioksidan parametrelerin düzeyini yükselterek) indometazin ülserlerini önlemektedir¹³⁰. Lasidipin de klasik antiülser ilaçlar gibi, indometazinle indüklenen endojen ülserojen faktörlerin (agresif faktörler) üretimini baskılayarak gastroprotektif etki oluşturmuş olabilir.

Yukarıda belirtildiği gibi, kalsiyum kanal blokörlerinin mide üzerindeki etkilerine yönelik yapmış olduğumuz literatür taramalarında, lasidipinin antiülser aktivitesine ve antiülser etki mekanizmasına ait çalışmalara rastlanmadı. Bu nedenle, lasidipinin antiülser etki mekanizmasını kısmen de olsa aydınlatılabilmek için, lasidipin verilen sıçan mide dokularında oksidan (MPO, LPO) ve antioksidan (tGSH, SOD,

GPO) düzeyleri ölçüldü. Deney sonuçlarımız, lasidipinin idometazin ülsrlerini önleyen dozlarda, mide tGSH düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselttiğini gösterdi. 4 mg/kg dozda lasidipin alan sıçan mide dokusundaki tGSH düzeyi, sağlıklı sıçanlarınkinden daha yüksek bulundu. Bu da, lasidipinin indometazinle azaltılan tGSH düzeyini hem ölediğini, hem de üretimini artırdığını işaret etmektedir. Hasarlı doku ile hasarsız dokudaki tGSH düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olması, bundan önceki yapılan çalışmalarla da gösterilmiştir^{12,131}. Mide dokusunda GSH düzeyinin düşmesi mide hasarına yol açar, yükselmesi ise gastroprotektif etki oluşturur¹³². GSH birçok hücrede bulunan L-glutamat, L-sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Endojen GSH, gastrik mukozal bütünlüğün sürdürülmesinde önemli rol oynar. Deney hayvanlarına, GSH antagonisti dietilmalat verilerek mide tGSH düzeyinin düşürülmesi, mide dokusunda hasara neden olurken¹³³, redükte glutatyon uygulanması ise gastrik hasarın oluşumunu önlemiştir. Bu da GSH'nin önemli bir endojen antiülser faktör olduğunu ortaya koyar¹³⁴.

Bilindiği gibi, tGSH'nin indirgenmiş formu canlı organizmalarda major endojen antioksidandır¹³⁵. Akut gastrik mukozal hasarların gelişmesine karşı korunmada, antioksidan savunma mekanizmaların oldukça önemli olduğu ileri sürülmektedir. GSH'nin antioksidan özelliği molekülündeki sisteinin tiyol grubuna bağlıdır¹³². GSH, OH⁻ ve Singlet oksijeni (¹O₂) gibi toksik oksijen radikal ve peroksitlerle reaksiyona girer ve hücreleri hasara karşı korur; ayrıca proteinlerdeki ⁻SH gruplarını redükte halde tutar ve bu grupların oksitlenmesini önler, nitrik oksit (NO) ve toksik ürünlerini (peroksinitrit) temizler¹³⁶.

Yine bu çalışmamızda, sadece indometazin verilen kontrol grubu sıçan mide dokusundaki SOD aktivitesinin, intakt sıçan grubuna göre anlamlı düşüş gösterdiği

saptanmıştır. Lasidipin kullanılan sıçan mide dokularındaki SOD aktivitesinin ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Deneyimizin bu serisinde de lasidipinin 4 mg/kg dozu, SOD aktivitesinin inhibisyonunu en iyi önleyen dozdu olmuştur. Lasidipin bu dozda indometazinle nihibe edilen SOD aktivitesini, famotidine göre daha iyi önlemiştir. Hasarlı dokuda SOD aktivitesinin azaldığı bilinmektedir. İndometazin uygulanan mide dokusundaki SOD aktivitesinin azalması, mide dokusundaki hasar artışına paralellik göstermektedir^{12,137,138}. SOD aktivitesinin azalması etanolla oluşturulan hasarlı mide dokusunda da görülmüştür^{139,140}.

Bir SOD inhibitörü olan dietiltiyokarbamatın, bikarbonat salgılanmasını inhibe ettiği ve bu inhibisyonun SOD la ortadan kaldırıldığı deneysel olarak kanıtlanmıştır¹⁴¹. Bu çalışma, SOD un gastroprotektif etkisinin olduğunu ortaya koyar ve gastroproteksiyon ile SOD arasında direkt bağlantının olduğunu işaret eder. Lasidipin verilen mide dokusunda SOD aktivitesinin indometazin alan kontrol grubuna göre yüksek bulunması, lasidipinin antiülser etki mekanizmasında SOD un rolunu gösterir.

Çalışmamızda, indometazin verilen sıçan mide dokusundaki GPO aktivitesinde de azalma görülmüştür. Lasidipin sıçan mide dokusunda, indometazinle GPO aktivitesinin inhibisyonunu her iki dozda da anlamlı olarak önlemiştir. En yüksek GPO aktivitesi, 4 mg/kg dozda lasidipin alan sıçan grubunda bulunmuştur. Lasidipin verilen mide dokusunda GPO aktivitesinin kontrole göre yüksek olması, GPO aktivitesinin inhibisyonu ile gastrotoksik etki arasındaki önemli bir bağlantının olduğunu gösterir. Hasarlı doku ile hasarsız mide dokusundaki GPO aktivitesi arasındaki anlamlı fark, literetür bilgileriyle de örtüşmektedir¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Lasidipin kullanılan dozlarda, sıçan mide dokusundaki MPO aktivitesini de anlamlı olarak düşürmüştür. Lasidipin 4 mg/kg dozda, MPO aktivitesini famotidin ve değer dozuna göre (2 mg/kg) daha anlamlı inhibe etmiştir. Lasidipin ve famotidin alan sıçan mide dokusunda MPO aktivitesi, fizyolojik düzeyin daha altında olduğu görülmüştür. Sener-Muratoğlu G. ve arkadaşları, famotidinin antiülser etki mekanizmasında MPO nun rolünün olduğunu rapor etmişlerdir¹⁴⁵. Hasarlı mide dokusunda MPO aktivitesinin yükselmesini gösteren bir çok çalışmalar mevcuttur¹⁴⁶⁻¹⁴⁹. MPO fagositer hücrelerde (PNL) bulunan bir enzimdir¹⁵⁰. İndometazin mide mukozasında PNL leri aktive eder¹⁵¹. PNL lerin aktivasyonu sitotoksik radikal olarak bilinen O₂⁻, OH⁻, H₂O₂ ve MPO ların salınımına neden olur^{152,153}. Bu radikallerin Cl⁻ la birlikte MPO ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan hipokloroz asid ve N-kloraminler dokularda sitotoksik etkiyi başlatırlar¹⁵⁴.

Sağlıklı bir canlı sistemde oluşan serbest radikaller, antioksidan savunma mekanizmaları ile dengede tutulur. Bu dengenin, serbest radikaller lehine bozulması durumu oksidatif stres olarak ifade edilir. Oksidatif stres durumlarında ya antioksidan savunma sistemi zayıflamıştır, veya serbest radikal üretimi artmıştır, ya da her iki etki bir arada görülür. Oksidatif stres durumlarında serbest radikaller lipid, protein, nukleik asit, karbonhidrat ve enzim gibi hücrenin tüm önemli bileşenlerine etki eder. Serbest radikal hasarından en çok etkilenen membran lipid bileşenleridir.

Çalışmamızda idometazinin oluşturduğu hasarlı mide dokusunda, MPO'nun yanısıra, MDA seviyelerinde de artış görülmüştür. İndometazin verildikten iki saat sonra, mide mukozasında toksik oksijen radikallerinin üretiminde ani bir artış meydana gelmektedir¹⁵⁵. Bu da toksik radikallerin midede (oksidatif) hasara yol açtığını gösterir. MDA lipit peroksidasyonunun son ürünüdür ve lipit peroksidasyonunun düzeyini

belirlemede kullanılmaktadır¹⁵⁶. Lasidipin ve famotidin, kullanılan dozlarda mide dokusundaki lipid peroksidasyon ürünü olan, MDA düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı azaltmıştır. Lasidipin 4 mg/kg dozda MDA miktarını diğer dozuna göre (2mg/kg) daha fazla düşürmüştür. Hasarlı mide dokusunda yükselen MDA düzeyinin, antiülser aktivite ile baskılandığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹⁵⁷⁻¹⁵⁹. Deney sonuçlarımız ve literatürlerden edinilen bilgiler lasidipinin antiülser etki mekanizmasında MDA düzeyinin baskılanmasının rolunu ortaya koymaktadır. İndometazinin yol açtığı mukozal MDA artışının, omeprazol ve lansoprazol gibi klasik antiülser ilaçlar tarafından da azaltıldığı gösterilmiştir¹⁶⁰. İndometazinin sadece sitoprotektif PG sentezini inhibe ederek değil, GSH, SOD, GPO, MPO, MDA gibi enzimatik ve nonenzimatik oksidan ve antioksidan mekanizmaları da etkileyerek mide hasarına yol açtığı anlaşılmaktadır.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamil, histaminin mide dokusu üzerindeki hasar oluşturucu etkisini antagonize etmiştir¹⁶¹. Histamin, mast hücrelerden salgılanan endojen bir otokoitir. Mast hücrelerde intraselüler kalsiyum iyonunun artışı, bu hücrelerin aktivasyonuna ve histamin salgılanmasına neden olur. Salgılanan histamin, hücre membran permeabilitesini artırır. Hücre membran permeabilitesi arttığı zaman, intraselüler ve ekstraselüler kompartmanlar arasındaki normal elektrolit dağılımı bozulur ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girişi artar. Mide dokusunda intraselüler kalsiyum birikimi, gastrik mukozal hasarların patojenezinde önemli bir basamaktır¹⁸. Lasidipin kalsiyum kanallarını bloke ederek, histaminin ülserojen etkisini baskılamış olabilir

Sonuç olarak, lasidipinin 2 ve 4 mg/kg dozlarda sıçanlarda indometazinin oluşturduğu mide hasarını anlamlı olarak önlediği görülmüştür. İndometazinin sadece

sitoprotektif PG sentezini inhibe ederek değil, ayrıca GSH, SOD, GPO, MPO, MDA gibi enzimatik ve non enzimatik oksidan ve antioksidan mekanizmalarıda etkileyerek midede hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Lasidipinin ise, oksidan ve antioksidan parametreler üzerinde indometazine zıt yönde etki yaparak antiülser etki oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Hasarlı doku ile hasarsız dokudaki oksidan ve antioksidan düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olması, lasidipinin antiülser aktivitesinde bu parametrelerin rolünün olabileceği anlamına gelmektedir. Fakat lasidipinin antiülser etki mekanizmasına tam açıklık getirilebilmesi için, ileride daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Haller H, Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction, hypertension and atherosclerosis. A review of the effects of lacidipine. *Drugs R D* 2002;3(5):311-323.
2. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5:206-208.
3. Kayaalp O. Antianginal İlaçlar (ed). Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi farmakoloji Ankara: Pelikan Yayıncılık 2009;395-436.
4. Çadırcı E, Halıcı Z. Kalsiyum kanal blokerleri ve selektif L-tiplerinin gelecekteki yeni endikasyonları. *Kardiyoloji* 2007;14(1):37-52.
5. Kaufman JA, Oelschlager BK. Treatment of Achalasia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8(1):59-69.
6. Kohara K. Calcium channel blockers as therapeutic agents except for cardiovascular diseases. *Clin Calcium* 2004;14(4):639-643.
7. Lindholm LH, Tcherdakoff P, Zanchetti A. Safety aspects of treatment with lacidipine. A slow-onset, long-acting calcium antagonist. *Blood Press* 1996;5:241-249.
8. Aadland E, Berstad A. Effect of verapamil on gastric secretion in man. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:969-971.

9. Ghanayem BI, Matthews HB, Maronpot RR. Calcium channel blockers protect against ethanol- and indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Gastroenterol* 1987;92(1):106-111.
10. Sewing KF, Hannemann H. Calcium channel antagonists verapamil and gallopamil are powerful inhibitors of acid secretion in isolated and enriched guinea pig parietal cells. *Pharmacol* 1983;27(1):9-14.
11. Nielsen ST, Sulkowski TS. Protection by the calcium antagonist Wy-47,037 against stress ulceration in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;29(1):129-132.
12. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Polat B, Halici Z, Koc F, Hacimuftuoglu A, Bayir Y. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact* 2009;180(2):318-324.
13. Soll AH. Peptic ulcer and its complications. In Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH. Eds . *SleisengerFordtran's Gastrointestinal and Hepatic Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia Saunders 1998;620-678.
14. Friedman LS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Ed New York Mc Graw-Hill 1998;1596-1616.
15. Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. In Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP,

- Mandel GL, Powell DW, Schafer AI. eds. Goldman Bennett Cecil Textbook of Medicine. 21st Ed Philadelphia Saunders 2000;671-675.
16. Hooderwerf WA, Pasricha PJ. Pharmacotherapy of gastric acidity, peptic ulcers, and gastroesophageal reflux disease. In Brunton L, Editor. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics New-York Mc Graw-Hill 2006.p.967-981.
 17. Feldman F, Friedman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Philadelphia: WB Saunders Cop 615.
 18. Szabo S, Trier JS, Brown A, Schnoor J. Early vascular injury and increasedvascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. Gastroenterol 1985;88:228-236.
 19. Suleyman H, Emin Buyukokuroglu, Gepdiremen A. Verapamil, diltiazem, nifedipine and dantrolone versus famotidine in prevention of ethanol-induced gastric ulcers in rats. Int Med J 2000;7(2):139-144.
 20. Mózsik G, Jávör T. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. I. A model study of ethanol-induced injury to gastric mucosa in rats. Dig Dis Sci 1988;33(1):92-105.
 21. Itoh M, Guth PH. Role of oxygen-derived free radicals in hemorrhagic shock-induced gastric lesions in the rat. Gastroenterol 1985;88(5,1):1162-1167.
 22. Salim AS. Scavenging free radicals to prevent stress induced gastric mucosal injury. Lancet 1989;9(2):1390.

23. Cadirci E, Suleyman H, Aksoy H, Halici Z, Ozgen U, Koc A, Ozturk N. Effects of *Onosma armeniacum* root extract on ethanol-induced oxidative stress in stomach tissue of rats. *Chem Biol Interact* 2007;170:40-48.
24. Seth SD, Seth S. Calcium channels and calcium channel blockers. *Indian J Physiol Pharmacol* 1991;35(4):217-231.
25. Tsien RW, Fox AP, Hess P, McCleskey EW, Nilius B, Nowycky MC, et al. Multiple types of calcium channel in excitable cells. In *Proteins of Excitable Membranes*, ed. by B. Hille and D. M. Fambrough, Wiley Interscience, New York pp 1986;167-186.
26. Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Three types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature* 1985;316:339-343.
27. Fox AP, Nowycky MC, Tsien RW. Kinetic and pharmacological properties distinguishing three types of calcium currents in chick sensory neurones. *J Physiol* 1987;394:149-172.
28. Fox AP, Nowycky MC, Tsien RW. Single-channel recordings of three types of calcium channels in chick sensory neurones. *J Physiol* 1987;394:173-200.
29. Spedding M, Paolett R. Classification of calcium channels and the sites of action drugs modifying channel function. *Pharmacol Rev* 1992;44(3):363-373.
30. Hofman F, Nastainczyk W, Rohrakasten A, Schneider T, Sieber M. Regulation of the L-type calcium channel. *Trends Pharmacol Sci* 1987;8:393-398.
31. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Medicine* 1999;341(19):1447-1457.
32. Stotz SC, Zamponi GW. Structural determinants of fast inactivation of high voltage-

- activated Ca²⁺ channels. *Trend Neurosci* 2001;2(3):176-181.
33. Bean, BP: Two kinds of calcium channels in canine atrial cells. differences in kinetics, selectivity and pharmacology. *J Gen Physiol* 1985;86:1-30.
34. Adams ME. P-type calcium channels blocked by the spider toxin W-Aga-IVA *Nature* 1992;355:827-829.
35. Asanuma H, Kitakaze M. Calcium channel blockers increasing coronary blood flow via NO-dependent mechanism. *Nippon Rinsho* 2004;62(9):567-572.
36. Grossman, Meserli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47(1):34-57.
37. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology Oxford* 2005;44(2):145-150.
38. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
39. Maguin B, Yachouh J, Goudot P. Nifedipine-induced gingival hyperplasia: case report. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004;105(4):219-221.
40. Rezaie S, Rezaie A, Minaiee B, Khorasani R, Abdollahi M. On the relation of nitric oxide to nifedipine-induced gingival hyperplasia and impaired submandibular glands function in rats in vivo. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(1):65-71.
41. Kushiro T, Watanabe N, Takahashi A, Koike M, Saito F, Otsuka Y, Kanmatsuse K. J Different effects of L-type and L+N-type calcium channel blockers on hamster cheek pouch venules. *Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(6):672-675.
42. Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol* 1984;236-269.

43. Hasegawa GR. Nicardipine, nitrendipine and bepridil: new calcium antagonists for cardiovascular disorders. *Clin Pharm* 1988;7(2):97-108.
44. Young HY, Liao JC, Chang YS, Luo YL, Lu MC, Peng WH. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Clin Med* 2006;34(4):545-551.
45. Yamagishi S, Nakamura K. Revival of nifedipine, a dihydropyridine-based calcium blocker. *Med Hypotheses* 2007;68(3):565-567.
46. Troxel SA, Jones AW, Magliola L, Benson JS. Physiologic effect of nifedipine and tamsulosin on contractility of distal ureter. *J Endourol* 2006;20(8):565-568.
47. Otoom S, Hasan Z. Nifedipine inhibits picrotoxin-induced seizure activity: further evidence on the involvement of L-type calcium channel blockers in epilepsy. *Fundam Clin Pharmacol* 2006;20(2):115-119.
48. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokinet* 1986;11(6):425-449.
49. Xie HH, Miao CY, Jiang YY, Su DF. Synergism of atenolol and nitrendipine on hemodynamic amelioration and organ protection in hypertensive rats. *J Hypertens* 2005;23(1):193-201.
50. Brand-Schieber E, Werner P. Calcium channel blockers ameliorate disease in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol* 2004;189(1):5-9.
51. Yamanturk Celik P, Uresin Y, Tonyali H. Effects of nitrendipine on reference and working memory of rats in three-panel runway. *Pharmacol Res* 2004;50(3):367-370.
52. Suzuki S, Ohtsuka S, Ishikawa K, Yamaguchi I. Effects of nicardipine on coronary, vertebral and renal arterial flows in patients with essential hypertension. *Hypertens*

- Res 2003;26(3):193-199.
53. Fischell TA, Maheshwari A. Current applications for nicardipine in invasive and interventional cardiology. *J Invasive Cardiol* 2004;16(8):428-432.
54. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005;16(3):501-516.
55. Y, Borderie D, Lemarechal H, Ekindjian OG, Kahan A. Acute and sustained effects of dihydropyridine-type calcium channel antagonists on oxidative stress in systemic sclerosis. *Allanore Am J Med* 2004;116(9):595-600.
56. Yang HJ, Kim JG, Lim YS, Ryoo E, Hyun SY, Lee G. Nicardipine versus nitroprusside infusion as antihypertensive therapy in hypertensive emergencies. *J Int Med Res* 2004;32(2):118-123.
57. Mak IT, Zhang J, Weglicki WB. Cytoprotective properties of nisoldipine and amlodipine against oxidative endothelial cell injury. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:403-406.
58. Berkels R, Roesen R, Bartels H, Purol-Schnabel S, Kirmiziguel I, Farmer H, Born GV, Klaus W. Nisoldipine increases the bioavailability of endothelial NO. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001;364(2):110-116.
59. Dens JA, Desmet WJ, Coussement P, De Scheerder IK, Kostopoulos K, Kerdsinchai P, et al. Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events: the NICOLE study. *Heart* 2003;89(8):887-892.
60. Tarnow L, Rossing P, Jensen C, Hansen BV, Parving HH. Long-term renoprotective effect of nisoldipine and lisinopril in type1 diabetic patients with diabetic

- nephropathy. *Diabetes Care* 2003;89(8):887-892.
61. J Huang BS, Leenen FH. Sympathoinhibitory and depressor effects of amlodipine in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Pharmacol* 2003;42(2):153-160.
62. Malacco E, Piazza S, Scandani L, Zoppi A. Effects of valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine on ambulatory blood pressure and plasma norepinephrine levels in high-risk hypertensive patients. *Adv Ther* 2004;21(3):149-161.
63. Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, Inoue S, Ni W, Hiasa K, et al. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286(2):768-774.
64. Jukema JW, Van Der Hoorn JW. Amlodipin and atorvastatin in atherosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(2):459-468.
65. Suleyman H, Halici Z, hacmuftuoglu A, Gocer F, Role of adrenal gland hormones in antiinflammatory effect of calcium channel blockers. *Pharmocol Rep* 2006;58:692-699.
66. Carnevale KA, Cathcart MK. Calcium-Independent phospholipase A2 is required for human monocyte chemotaxis to monocyte chemoattractant protein 1. *J Immunol* 2001;167:3414-3421.
67. Medvedev IN, Gromnatskii NI. Effect of amlodipine on intravascular thrombocyte activity in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Klin Med* 2005;83(2):37-40.
68. Brown G, Carley S. Best evidence topic reports. Does nimodipine reduce mortality and secondary ischaemic events after subarachnoid haemorrhage? *Emerg Med J* 2004;21(3):333.

69. Stiefel MF, Heuer GG, Abrahams JM, et al. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101(4):594-599.
70. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Lirng JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004;(8):1414-1416.
71. Zuber M, Touze E, Domingo V, Trystram D, Lamy C, Mas JL. Reversible cerebral angiopathy: Efficacy of nimodipine. *J Neurol* 2006;253(12):1585-1588.
72. Bagirici F, Bostanci MO. Anticonvulsive effects of nimodipine on penicillin-induced epileptiform activity. *Acta Neurobiol Exp* 2006;66(2):123-128.
73. Onwubere BJ, Obodo JO, Oke DA, Okeahialam BN, Danbauchi SS, Mbakwem AC. A randomised trial to compare the efficacy and safety of Felodipine (Plendil) and Nifedipine (Adalat) retard in patients with mild-to-moderate hypertension. *West Afr J Med* 2001;20(4):196-202.
74. Wu JH, Chang CS, Chen GH, Poon SK, Ko CW. Felodipine does not increase the reflux episodes in patients with gastroesophageal reflux disease. *Hepatogastroenterol* 2000;47(35):1328-1331.
75. Young PC, Turiansky GW, Sau P, Liebman MD, Benson PM. Felodipine-induced gingival hyperplasia. *Cutis* 1998;62(1):41-43.
76. Rodicio JL. Calcium antagonists and renal protection from cyclosporine nephrotoxicity: long-term trial in renal transplantation patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(3,1):7-11.
77. Muravyov AV, Zaitsev LG, Muravyov AA, Yakusevich VV, Sirotkina AM. Effects of Ramipril and Isradipin on hemorheological profiles in patients with arterial hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc* 1998;18(2-3):185-190.

78. Cachat F, Tufro A. Phenytoin/isradipine interaction causing severe neurologic toxicity. *Ann Pharmacother* 2002;36(9):1399-1402.
79. Meier P, Burnier M. Lercanidipine, a third generation calcium antagonist. Which advantages? *Rev Med Suisse* 2006;13(78):2047-2050.
80. Bellosta S, Bernini F. Lipophilic calcium antagonists in antiatherosclerotic therapy. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(1):76-81.
81. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine : a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003;63(22):2449-2472.
82. Tomlinson B, Benzie IF Antioxidant effect of lercanidipine. *Hypertension* 2003;42(4):10-11.
83. Kuschnir E. Impact of calcium antagonists on the cardiovascular system: experience with Lacidipine. *Drugs* 1999;57:11-17.
84. Sanchez MH Sobrino J, Ribera L, Adrian MJ, Ferrer A, Coca A. Long-acting lacidipine versus short-acting nifedipine in the treatment of asymptomatic acute blood pressure increase. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33(3):479-484.
85. Crespi F. Dihydropyridines, nitric oxide and vascular protection. *Curr Vasc Pharmacol* 2005;3(2):195-205.
86. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, et al. ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005;23(5):1091-1098.
87. Frishman WH. Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. *Heart Dis* 2002;4(6):380-386.

88. Semplicini A, Maresca A, Simonella C, Carollo C, Chierichetti F, Santipolo N, et al. Cerebral perfusion in hypertensive patients: effects of lacidipine and hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(3,1):13-18.
89. Cagalinec M, Kyselovic J, Blaskova E, Bacharova L, Chorvat D Jr, Chorvatova A. Comparative study of the effects of lacidipine and enalapril on the left ventricular cardiomyocyte remodeling in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47(4):561-570.
90. Ansaloni L, Bernabè A, Ghetti R, Riccardi RM, Tranchino G. Oral lacidipine in the treatment of anal fissure. *Gardini Tech Coloproctol* 2002;6:79-82.
91. Leonetti G, Salvi S A long-term study comparing lacidipine and nifedipine SR in hypertensive patients: safety data. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:108-110
92. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984;219:1-14.
93. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
94. Gutteridge JMC. Lipid-peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue-damage. *Clin Chem* 1995;41:1819-1828.
95. Aruoma OI. Free radicals, antioxidants and international nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 1999;8:53-63.
96. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:7915-7922.
97. Lohinai Z, Szabo C. Role of nitric oxide in physiology and patophysiology of periodontal tissues. *Med Sci Monit* 1998;4:1089-1095.

98. Goulart M, Batoreu MC, Rodrigues AS, Laires A, Rueff J. Lipoperoxidation products and thiol antioxidants in chromium exposed workers. *Mutagenesis* 2005; 20:311-315.
99. Akkuş T. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya Mimoza yayınları 1995.
100. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002; 181-182:219-222.
101. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *Faseb* 2003;17:1195-1214.
102. Knaapen AM, Gungor N, Schins RP, Borm PJ, Van Schooten FJ. Neutrophils and respiratory tract DNA damage and mutagenesis: a review. *Mutagenesis* 2006;21:225-236.
103. McCord JM, Fridovich I. The utility of superoxide dismutase in studying free radical reactions. The mechanism of the mediation of cytochrome c reduction by a variety of electron carriers. *J Biol Chem* 1970;245:1374-1377.
104. Scibior D, Czeczot H. Catalase: structure, properties, functions. *Postepy Hig Med Dosw* 2006;60:170-180.
105. Brigelius-Flohe R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Bio and Med* 1999;27:951-965.
106. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VM. *Harper's Biochemistry*. USA, McGraw-Hill Press 2000.
107. Pickett CB, Lu AY. Glutathione S-transferases: gene structure, regulation, and biological function. *Ann Rev Biochem* 1989;58:743-764.

108. Roth HP. What you should know about peptic ulcers. *Occup Health Saf* 1980;49(6):13-26.
109. Sivri B, Gönen Ö. Peptik ülser hastalığı. In: Friedman S, editor. *Gastroenteroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2007;323-342.
110. Mozsik G, Javor T. A biochemical and pharmacological approach to the genesis of ulcer disease. I. A model study of ethanol-induced injury to gastric mucosa in rats. *Dig Dis Sci* 1988;33(1):92-105.
111. Gökgöz MS, Utkan NZ, Yıldırım C, Önen F. Stres ülserinde tedavi seçenekleri. *Sendrom* 1996;8(1):56-58.
112. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114(4):257-263.
113. Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J, et al. 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* 2000;47(4):527-532.
114. Brodie DA: Stress ulcer as an experimental model of peptic ulcer disease. In Pfeiffer CJ (ed), *Peptic Ulcer*. Philadelphia Lippincott, 1971;71-83.
115. Brodie DA. Experimental peptic ulcer. *Gastroenterol* 1968;55(1):125-134.
116. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;355(9204):646-648.
117. Yong DG, Geng BQ, Gu GG, Zhong FM, Yu WH. Anti-ulcer effect of anisodamine in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1991;12(6):522-525.

118. Guzel C, Ulak G, Sermet A, Cicek R, Ulak M. Effect of fish oil on indometacin-induced gastric lesions in rats. *Arzneimittelforschung* 1995;45(11):1172-1173.
119. Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1998;43(9):30-34.
120. Das D, Banerjee RK. Effect of stress on the antioxidant enzymes and gastric ulceration. *Mol Cell Biochem* 1993;125:115-125.
121. Brodie DA, Hanson HM. A study of the factors involved in the production of gastric ulcers by the restraint technique. *Gastroenterol* 1960;38:353-360.
122. Hanson HM, Brodie DA. Use of the restrained rat technique for study of the antiulcer effect of drugs. *J Appl Physiol* 1960;15:291-294.
123. Shay H, Komarov SA, Fels SS, Meranze D, Gruenstein M, Sipler H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol* 1945;5:45-48.
124. Okabe S, Amagase K. An overview of acetic acid ulcer models--the history and state of the art of peptic ulcer research. *Biol Pharm Bull* 2005;28(8):1321-1341.
125. Guidobono F, Pagani F, Ticozzi C, Sibilia V et al. Protection by amilin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. *Br J Pharmacol* 1997;120:581-586.
126. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968;24,25(1):192-205.
127. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*

- 1967;70(1):158-169.
128. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34(3):497-500.
129. Wei H, Frenkel K. In vivo formation of oxidized DNA bases in tumor promoter-treated mouse skin. *Cancer Res* 1991;51(16):4443-4449.
130. Suleyman H, Albayrak A, Bilici M, Cadirci E, Halici Z. Different Mechanisms in Formation and Prevention of Indomethacin-induced Gastric Ulcers. *Inflammation* 2010;19 (baskıda).
131. Dursun H, Bilici M, Albayrak F, Ozturk C, Saglam MB, Alp HH, Suleyman H. Antiulcer activity of fluvoxamine in rats and its effect on oxidant and antioxidant parameters in stomach tissue. *BMC Gastroenterol* 2009;9:36.
132. Rober A, Eberle D, Kaplowitz N. Role of glutathione in gastric mucosal cytoprotection. *Am J Physiol* 1984;247:296-304.
133. Natio Y, Yoshikawa T, Kaneko T, Linuma S, Kondo M, Role of oxygen radicals in indomethacin induced gastric mucosal microvascular injury in rats. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:99-103.
134. Hirota M, Inoue M, Ando Y, Hirayama K. Inhibition of stress induced gastric injury in the rat by glutathione. *Gastroenterol* 1989;97:853-859.
135. Gul M, Kutay FZ, Temocin S, Haninen O. Cellular and clinical implications of glutathione. *Indian J Exp Biol* 2002;38:635-634.
136. Walker KW, Kinser MT, Roberts RJ, Spitz DR. Nitric oxide induced cytotoxicity involvement of cellular resistance to oxidative stress and the role of glutathione in protection. *Pediatr Res* 1995;37:41-49.

137. Karakus B, Odabasoglu F, Cakir A, Halici Z, Bayir Y, Halici M, Aslan A, Suleyman H. The effects of methanol extract of *Lobaria pulmonaria*, a lichen species, on indometacin-induced gastric mucosal damage, oxidative stress and neutrophil infiltration. *Phytother Res* 2009;23(5):635-639.
138. Odabasoglu F, Halici Z, Cakir A, Halici M, Aygun H, Suleyman H, Cadirci E, Atalay F. 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):300-306.
139. Morais TC, Punto NB, Carvalho KMMB, Rios JB, Ricardo NMPS, Trivisan MTS, Rao VS, Santo FA. Protective effect of anacardic acids from cashew (*Anacardium occidentale*) on ethanol- induced gastric damage in mice. *Chem Biol Interact* 2010;183:264-269.
140. Bharti S, Wahane VD, Kumar VL. Protective effect of *Calotropis procera* latex extracts on experimentally induced gastric ulcers in rat. *Ethnopharmacol* 2010 3;127(2):440-440.
141. Takeuchi K, Takehara K, Ohuchi T. Diethyldithiocarbamate, a SOD inhibitor, reduces indomethacin- induced gastric lesions in rats. *Digestion* 1996;57:201-209.
142. Vasanthkumar M, Parameswari RP, Vijaya Kumar V, Sangeetha M, Gayathri V, Raghavendran HB, Chamundeeswari D, Vasanthi HR. Anti-ulcer role of herbomineral siddha drug *Thamira parpam* on experimentally induced gastric mucosal damage in rats. *Hum Exp Toxicol* 2010;29(3):161-173.
143. Abdallah DM. Nicotinamide alleviates indomethacin-induced gastric ulcers: A novel antiulcer agent. *European J Pharmacol* 2010;627:276-280.
144. Tanaka J, Yuda Y. Lipidperoxidation in gastric mucosal lesions induced by

- indomethacin in rat. *Biol Pharm Bull* 1996;19(5):716-720.
145. Sener-Muratoğlu G, Paskaloğlu K, Arbak S, Hürdağ C, Ayanoğlu-Dülger G. Protective effect of famotidine, omeprazole, and melatonin against acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats. *Dig Dis Sci* 2001;46(2):318-330.
146. Michael Zinkievich J, George S, Jha S, Nandi J, Levine RA. Gastric Acid is the Key Modulator in the Pathogenesis of NSAID-Induced Ulceration in Rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;17 (baskıda).
147. Guha P, Dey A, Chatterjee A, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Pro-ulcer effects of resveratrol in mice with indomethacin-induced gastric ulcers are reversed by l-arginine. *Br J Pharmacol* 2010;159(3):726-734.
148. Zhang X, Tajima K, Kageyama K, Kyoji T. Irsogladine maleate suppresses indomethacin-induced elevation of proinflammatory cytokines and gastric injury in rats. *World J Gastroenterol* 2008;14(30):4784-4790.
149. Muthuraman A, Sood S. Antisecretory, antioxidative and antiapoptotic effects of montelukast on pyloric ligation and water immersion stress induced peptic ulcer in rat. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010;11 (baskıda).
150. Biasucci LM, D'Onofrio G, Lizzo G, Zini G, Monaco C, Caligiuri G, Tomamsi M, Rebuzzi A, Maseri A. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:611-616.
151. Asako H, Kubes P, Wallace JL, Gaginella T, Wolf RE, Granger DN. Indomethacin induced leukocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxygenase products. *Am J Physiol* 1992;262:903-908.
152. Zimmerman BJ, Granger DN. Oxygen free radicals and the gastrointestinal

- tract:role of ischemia-reperfusion injuri. *Hepatogastroenterol* 1994;41:337-342.
153. Suzuki M, Mori M, Miura S, Suematsu M, Fukumura D, Kimura H, Ishii H. Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils. *Free Rad Biol Med* 1996;21:727-731.
154. Karmeli F, Okon E, Rachmilewitz. Sulphhydryl blocer induced gastric damage is ameliorated by scavenging of free radicals. *Gut* 1996;38:826-831.
155. Hassan A, Martin E, Puig-Parellada P. Role of antioxidants in gastric mucosal damage induced by indomethacin in rats. *Clin Pharmacol* 1998;20:849-854.
156. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stres. *Life Sci* 1990;48:301-309.
157. Alqasoumi S, Al-Sohaibani M, Al-Howiriny T, Al-Yahya M, Rafatullah S. Rocket "Eruca sativa": a salad herb with potential gastric anti-ulcer activity. *World J Gatsroenterol* 2009;15(16):1958-1965.
158. Zhao W, Zhu F, Shen W, Fu A, Zheng L, Yan Z, Zhao L, Fu G. Protective effects of DIDS against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Acta Biochim Biophys Sin* 2009;41(4):301-308.
159. Prabha T, Dorababu M, Goel S, Agarwal PK, Singh A, Joshi VK, Goel RK. Effect of methanolic extract of *Pongamia pinnata* Linn seed on gastro-duodenal ulceration and mucosal offensive and defensive factors in rats. *Indian J Exp Biol* 2009;47(8):649-659.
160. Cristina Pozzoli Menozzi A, Grand D, Solenghi E, Osiprandi MC, Zullian Ch, Bertini S, Cavestro GM, Corruzi G. Protective effects of proton pump inhibitors against indomethacin- induced lesions in the rat smoll intestine. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;374:283-291.

161. Sirmagul B, Kiliç FS, Batu O, Erol K. The effects of verapamil on stress and histamine induced gastric lesions in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004;26:(10)763-770.