



## *Prunus laurocerasus* L. Meyve Ekstraktının Sıçanlarda İndometazin ile İndüklenen Gastrik Ülser Karşı Koruyucu Etkisi\*

Hamit USLU<sup>1a</sup>, Gözde ATILA USLU<sup>2b</sup>

1. Kafkas Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Kars, TÜRKİYE.  
2. Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE.  
ORCID: 0000-0002-3974-5814<sup>a</sup>, 0000-0002-2328-9164<sup>b</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
02.08.2018	16.12.2018	28.04.2019
<b>Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:</b> <b>Uslu H, Atila Uslu G:</b> <i>Prunus laurocerasus</i> L. Meyve Ekstraktının Sıçanlarda İndometazin ile İndüklenen Gastrik Ülser Karşı Koruyucu Etkisi. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 14(1): 64-70, 2019. DOI: 10.17094/ataunivbd.450513		

**Öz:** Bu çalışmada *Prunus laurocerasus* meyve ekstraktının, non-steroid antiinflatuar ilaçlardan biri olan indometazin kaynaklı gastrik ülser modelinde koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Deney hayvanları dört gruba ayrıldı (Kontrol, *Prunus laurocerasus*, İndometazin ve Omeprazol grupları). I. ve III. gruba izotonik tuzlu su, II. gruba 500 mg/kg *Prunus laurocerasus* ekstraktı ve IV. gruba 5 mg/kg omeprazol oral olarak verildi. Çalışmanın 11. gününde II, III ve IV. gruplara tek doz 100 mg/kg indometazin oral olarak uygulandı. Siklooksijenaz - 2 (COX-2) ve C - reaktif protein (CRP) seviyeleri, indometazin grubunda önemli şekilde artarken (P<0.001), *Prunus laurocerasus* (sırasıyla P<0.05, P<0.001) ve omeprazol uygulamaları ile önemli şekilde azaldı (sırasıyla P<0.01, P<0.001). İndometazin grubunda interlökin - 6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör - alfa (TNF- $\alpha$ ) düzeylerinde artış olduğu belirlendi (P<0.05). Hem *Prunus laurocerasus* hem de omeprazol uygulaması ile IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin azaldığı, ancak bu azalışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Sonuç olarak, *Prunus laurocerasus*'un, mide ülserinde CRP ve COX-2 seviyelerini düşürmede piyasadaki standart ilaçlardan biri olan omeprazol benzeri etki gösterdiği tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** C-reaktif protein, Gastrik ülser, Proinflamatuvar sitokinler, *Prunus laurocerasus*, Siklooksijenaz-2.

## Protective Effect of *Prunus laurocerasus* L. Fruit Extract Against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Rats

**Abstract:** In the present study, it was aimed to investigate the protective effects of *Prunus laurocerasus* fruit extract in the indomethacin-induced gastric ulcer model, which one of the non-steroid anti-inflammatory drugs. Experimental animals were divided into four groups (Control, *Prunus laurocerasus*, Indomethacin and Omeprazole groups). The groups I and III was given isotonic saline, the group II was given 500 mg/kg *Prunus laurocerasus* extract and the group IV was given 5 mg/kg omeprazole orally. On the 11<sup>th</sup> day of the study, a single dose of 100 mg/kg indomethacin was administered orally to the II, III and IV groups. The levels of cyclooxygenase - 2 (COX-2) and C - reactive protein (CRP) increased significantly in indomethacin group (P<0.001), while significantly decreased with the application of *Prunus laurocerasus* (P<0.05, P<0.001 respectively) and omeprazole (P<0.01, P<0.001 respectively). It was determined that interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) levels were increased in the indomethacin group (P<0.05). It was detected that IL-6 and TNF- $\alpha$  levels decreased with both *Prunus laurocerasus* and omeprazole administration, but these decreases were not statistically significant. In conclusion, it has been detected that *Prunus laurocerasus* has an omeprazole-like effect, which is one of the standard drugs in the market, when lowering CRP and COX-2 levels in gastric ulcer.

**Keywords:** C - reactive protein, Cyclooxygenase - 2, Gastric ulcer, Proinflammatory cytokines, *Prunus laurocerasus*.

<sup>a</sup>Hamit USLU

Kafkas Üniversitesi, Atatürk Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Kars, TÜRKİYE.  
e-posta: hamit\_uslu@hotmail.com

\* International Conference on Research in Education & Science'da (2018) Sözlü sunum (syf 189) olarak sunulmuştur.

## GİRİŞ

S indirim sistemi ülserleri genellikle asit ve pepsin sekresyonundaki artış, oksidatif stres, mukus ve bikarbonat sekresyonundaki azalmalar ile *Helicobacter pylori*'den kaynaklanmaktadır (1,2). Mide ülserasyonu bilinen en yaygın gastrointestinal rahatsızlık olup Dünyadaki her 15.000 komplikasyondan yaklaşık 15'inin ölümle sonuçlandığı belirtilmiştir (3,4). Ağrı, ateş ve inflamasyon tedavisinde Dünya genelinde yaygın olarak kullanılan non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'da yan etki olarak özellikle gastrointestinal sistemde kanama, mukozal erozyonlar, perforasyonlar ve ülserasyon gibi hasarlara neden olduğu bilinmektedir (5). Ayrıca bu ilaçların neden olduğu gastrointestinal toksisitenin yılda %4-8 gibi yüksek bir orana sahip olduğu, daha önce ülser hastalığı geçmişi olanlarda ise bu toksisite oranının daha da yükselebileceği belirtilmektedir (6). NSAİİ'lerden biri olan indometazin prostoglandin sentezine müdahale ederek asit salınımı ve H<sup>+</sup> iyonlarının difüzyonunun arttırarak ayrıca lökotrienlerin ve 5-lipoksigenaz yolağındaki diğer ürünlerin aşırı üretilmesine neden olarak mukozal hasara neden olmaktadır (7,8). Dahası Siklooksigenaz 1 (COX-1), prostaglandin E2 (PGE2), bikarbonat ve mukus gibi koruyucu faktörlerin salgılanmasını engellemek suretiyle gastrik hasarın daha da şiddetlenmesine neden olmaktadır (9).

*Prunus laurocerasus* L. (*Laurocerasus officinalis* Roem.) Rosaceae familyasına ait çok yıllık bitki olup, ağırlıklı olarak Karadeniz Bölgesi kıyılarında yetiştirilmekle birlikte İran, Irak ve Suriye'de de yayılım gösterebilmektedir (10,11). Türkiye'de yerel olarak Taflan, Karayemiş ve Laz kirazı olarak da adlandırılan *Prunus laurocerasus* genellikle taze meyve olarak tüketilmekle birlikte kurutulmuş ya da salamura şeklinde, reçel, pekmez ve marmelat yapılarak da tüketimi söz konusudur (12). *Prunus laurocerasus* hakkında yapılan araştırmalar günümüzde oldukça sınırlı sayıda olup, bu nedenle endüstri alanında kullanımı son derece sınırlı kalmaktadır. Ancak, Türkiye'de hem meyvesi hem de

tohumları halk arasında mide ülserleri, sindirim sistemi, bronşit, egzamalar, hemoroit şikâyetleri için kullanılmasının yanı sıra anti-diyabetik, analjezik ve diüretik ajan olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (11,13,14). *Prunus laurocerasus*'un tohum, meyve ve yapraklarının fonksiyonel içeriği, antioksidan kapasitesi ve anti-diyabetik etkinliğinin araştırılmasıyla ilgili çalışmalar bulunsa da oldukça sınırlı sayıdadır (15,16). Bu nedenle yapılan çalışmada *Prunus laurocerasus* L. meyve ekstraktının indometazin ile indüklenen mide ülseri üzerine gastroprotektif etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOT

### Ekstraksiyon yöntemi

*Prunus laurocerasus* meyveleri Trabzon İli Çarşıbaşı İlçesi'nden toplandıktan sonra gölgede kurutuldu. Ardından çekirdeklerinden ayrılan kurumuş meyveler iyice öğütülüp toz haline getirildi ve daha sonra su etanol karışımında (2:8) 1:5 (meyve:çözücü) oranında karıştırıldı. Daha sonra bu maserasyon çalkalamalı su banyosunda 2 gün oda sıcaklığında bekletildi. 2 gün sonunda maserasyon filtre kâğıdından süzülde ve ardından çözücüler indirgenmiş basınç altında evaporatörde 50 °C uçurulmak suretiyle meyve ekstraktı elde edildi. 250 ml'lik maserasyondan 24.24 g ekstrakt elde edildi.

### DeneySEL Dizayn

Bu çalışma Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2017-097 kodlu onayı ile 40 adet 2-3 aylık dişi Wistar albino cinsi sıçan kullanılarak Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Tüm çalışma gruplarında 10 hayvan bulunmaktaydı. Sıçanlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) ve her gün altları temizlenen kafeslerde *ad-libitum* olarak beslendi.

Çalışma grupları aşağıdaki şekilde oluşturuldu.

1. Kontrol Grubu (K) : Günlük oral olarak 500 µl serum fizyolojik,
2. İndometazin Grubu (İND) : Günlük oral olarak 500 µl serum fizyolojik + 11. gün 100 mg/kg tek doz indometazin,
3. *Prunus laurocerasus* + İndometazin Grubu (PL+İND) : 500 mg/kg *Prunus laurocerasus* meyve ekstraktı oral olarak 10 gün boyunca + 11. gün tek doz 100 mg/kg tek doz indometazin,
4. Omeprazol + İndometazin Grubu (O+İND) : 5 mg/kg omeprazol (standart ilaç) oral olarak 10 gün boyunca + 11. gün tek doz 100 mg/kg tek doz indometazin uygulandı.

Çalışma başlangıcından önce deney hayvanlarının birbirine ve ortama adapte olması için 7 gün beklenildi. Bu adaptasyon sürecinden sonra çalışma gruplarına 10 gün boyunca maddeler yukarıda belirtilen prosedüre uygun olarak oral gavaj ile verildi. 11. gün ise 8 saat aç bırakılan sıçanlara tek doz indometazin oral gavaj ile uygulandı. Kontrol ve indometazin grupları ile madde uygulanan gruplar arasındaki madde uygulamasına bağlı gelişebilecek stresi minimize etmek için bu gruplara da gavaj ile serum fizyolojik uygulandı.

#### Biyokimyasal ve Makroskopik Analizler

İndometazin uygulamasından 24 saat sonra sodyum pentobarbital (30 mg/kg) anestezisi altındaki hayvanların servikal dislokasyonunu takiben mide dokuları alındı. Alınan mide dokuları 1:9 oranında fosfat tamponunda (pH 7.4) homojenizatör kullanılarak homojenize edildi. Bu homojenizatlar ardından kit prosedürüne uygun olarak 5000 x g'de 5 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatant kısımları alınarak analizler için hazırlandı. Doku homojenizatlarında COX-2, CRP, IL-6 ve TNF-α düzeyleri ticari ELİZA kitleri (Elabscience-USA) kullanılarak belirlendi. Gastrik ülser skorunun hesaplanmasında ise öncelikli olarak tüm mide dokularında ülserli alanlar ile toplam alan mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Ardından aşağıdaki formüle göre ülser indeksi % olarak belirlendi (17).

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

#### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS 18 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki değişkenlerin değerlendirilmesi için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulandı. P<0.05 olan değerler istatistiksel olarak önemli kabul edildi. Araştırma sonuçlarına ait değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

#### BULGULAR

Yapılan makroskopik incelemelerde K grubunda ülseratif alana rastlanmamış olup tamamen normal görünümdeydi. Yalnız K grubu ile kıyaslandığında İND grubunda ülseratif alanlarının önemli oranda arttığı belirlendi (P<0.001). PL+İND ve O+İND grupları İND grubu ile kıyaslandığında ise her iki grupta da ülseratif alan %'sinin önemli oranda azaldığı tespit edildi (P<0.001). *Prunus laurocerasus* meyve ekstraktının ülseratif alan oluşumunu önleyici etkisinin piyasadaki standart ilaçlardan biri olan Omeprazol ile benzer olması dikkat çekmektedir (Tablo 1 ve Şekil 1).

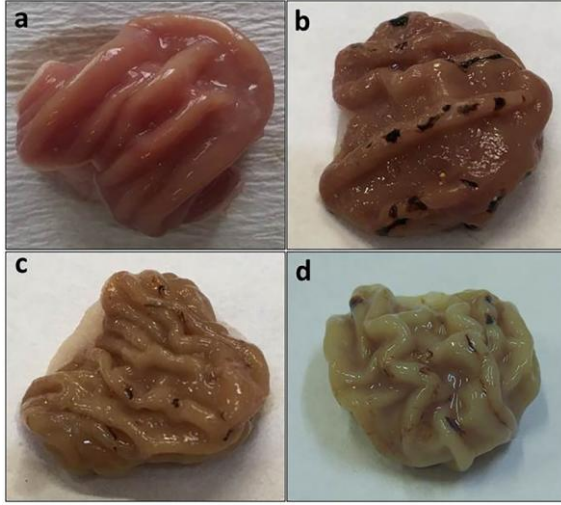
**Tablo 1.** Kontrol ve deneme gruplarının toplam ülseratif alan %'leri, ortalama ± SD.

**Table 1.** Total ulcerative areas % of control and experimental groups, mean ± SD.

Gruplar	n	Ülser Skoru
K	10	0±0 <sup>a</sup>
İND	10	4.89±0.83 <sup>b</sup>
PL+İND	10	1.73±0.40 <sup>c</sup>
O+İND	10	1.54±0.12 <sup>d</sup>

(K: Kontrol, İND: İndometazin, PL+İND: *Prunus laurocerasus* + İndometazin, O+İND: Omeprazol + İndometazin)

a-b, b-c, b-d : P<0.001, a-c : P<0.01, a-d : P<0.05, c-d: P>0.05



**Şekil 1.** Çalışma gruplarının mide dokularının makroskopik görünümleri (a: K, b: İND, c: PL+İND, d: O+İND)

**Figure 1.** Macroscopic appearance of the stomach tissues of the study groups (a: K, b: İND, c: PL+İND, d: O+İND).

İND ve PL+İND grupları K grubu ile kıyaslandığında COX-2 düzeylerinin İND ve PL+İND gruplarında önemli düzeyde artmış olduğu belirlendi (sırasıyla  $P<0.001$ ,  $P<0.05$ ) (Tablo 2). Ayrıca COX-2

seviyeleri İND grubu ile karşılaştırıldığında, PL+İND ve O+İND gruplarında önemli oranda azalış olduğu tespit edildi (sırasıyla  $P<0.05$ ,  $P<0.001$ ) (Tablo 2). CRP düzeyleri incelendiğinde İND grubunda K grubuna göre önemli düzeyde artış olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ) (Tablo 2). PL+İND ve O+İND grupları İND grubu ile karşılaştırıldığında ise PL+İND ve O+İND gruplarında mide CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlendi ( $P<0.001$ ) (Tablo 2). IL-6 seviyelerinin İND grubunda K grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseldiği tespit edildi ( $P<0.05$ ) (Tablo 2). Bunun yanı sıra IL-6 seviyelerinin PL+İND ve O+İND gruplarında hem K hem de İND gruplarına benzediği tespit edildi. TNF- $\alpha$  seviyelerindeki değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiş olup, İND grubu K grubu ile karşılaştırıldığında bu düzeyin önemli şekilde arttığı belirlendi ( $P<0.01$ ). O+İND grubunun TNF- $\alpha$  seviyesinin hem K hem de İND gruplarına benzediği tespit edildi. TNF- $\alpha$  düzeyi bakımından PL+İND grubu İND grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel önemlilik belirlenmedi, K grubu ile kıyaslandığında ise PL+İND grubunda artış olduğu belirlendi ( $P<0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** *Prunus laurocerasus* meyve ekstraktının indometazin ile oluşturulan gastrik ülser modelinde COX-2, CRP, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerine (ng/mL) etkisi, ortalama  $\pm$  SD.

**Table 2.** Effects of *Prunus laurocerasus* fruit extract on COX-2, CRP, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels (ng/mL) in the indomethacin-induced gastric ulcer model, mean  $\pm$  SD.

	K	İND	PL+İND	O+İND
COX-2 (ng/mL)	79.55 $\pm$ 9.23 <sup>a</sup>	248.48 $\pm$ 67.10 <sup>b</sup>	157.09 $\pm$ 36.00 <sup>c</sup>	121.80 $\pm$ 34.39 <sup>ac</sup>
CRP (ng/mL)	13.56 $\pm$ 3.55 <sup>a</sup>	177.05 $\pm$ 36.39 <sup>b</sup>	32.05 $\pm$ 12.81 <sup>a</sup>	30.15 $\pm$ 14.42 <sup>a</sup>
IL-6 (ng/mL)	3.77 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>	5.33 $\pm$ 0.54 <sup>b</sup>	4.59 $\pm$ 0.91 <sup>ab</sup>	4.73 $\pm$ 0.96 <sup>ab</sup>
TNF- $\alpha$ (ng/mL)	1.94 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup>	3.47 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>	3.20 $\pm$ 0.55 <sup>bc</sup>	2.97 $\pm$ 0.32 <sup>ab</sup>

(K: Kontrol, İND: İndometazin, PL+İND: *Prunus laurocerasus* + İndometazin, O+İND: Omeprazol + İndometazin, COX-2: Siklooksijenaz-2, CRP: C-Reaktif Protein, IL-6: İnterlökin-6, TNF- $\alpha$ : Tümör Nekrozis Faktör-alfa)

<sup>a,b,c</sup>: Aynı satırda farklı harfler istatistiksel farklılığı göstermektedir.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

İndometazin, prostaglandin sentezi inhibisyonunu, COX-2 ve pro-inflamatuar sitokinlerin inflamasyon bölgelerinde ekspresyonunu ve serbest radikallerin oluşumunu artırarak gastrik ülserasyonun patogeneğinde birçok biyokimyasal olayları tetiklemektedir (18–20). Ayrıca indometazinin mide mukozası için önemli koruyucu faktörlerden biri olan mün salgısını azaltarak (19)

pro-inflamatuar sitokinlerin ve serbest radikallerin midede daha kolay hasar oluşturabilmesine neden olur. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, NSAİİ'lerin inflamasyon, kanama, perforasyon, hastaneye yatma ve ölüm gibi ciddi ülser komplikasyonları riskini yaklaşık 3–10 kat artırdığını ortaya koymuştur (21,22). İnflamasyon; genellikle proinflamatuar sitokinlerin (TNF, IL-1, IL-6, interferon- $\gamma$ ) kandan,

etkilenen dokuya salınımı ile karakterize edilmekte olup (23), özellikle TNF- $\alpha$  NSAİİ ilaçlarla tedavi edilen sıçanlarda mide mukozasında ciddi hasarlara neden olan önemli fizyopatolojik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (24). COX-2'nde prostoglandinlerin sentezlenme oranını azaltmak suretiyle başta mide olmak üzere gastrointestinal sistemin birçok kısmında lezyonlara hatta ülserlere sebep olmaktadır (25). Hatta COX-2'nin aşırı salgılanması ülserin yanı sıra kolorektal, gastrik, özofagal ve pankreatik kanserlere dahi yol açtığı bildirilmiştir (26,27). Klinik çalışmalarda, inflamatuvar faktörlerin (IL-6, CRP ve TNF- $\alpha$ ) gastrik ülserli hastalarda önemli düzeyde arttığı hatta yükselmiş CRP düzeylerinin pozitif bir prediktif değer olduğu bildirilmiştir (28,29). Bu nedenle yapılan bu çalışmada mide homojenizatlarında TNF- $\alpha$ , IL-6, COX-2 ve CRP düzeyleri değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçlarda İND grubu K grubu ile kıyaslandığında bu inflamasyon faktörlerinin önemli düzeyde arttığı tespit edilmiştir.

Farklı deneysel çalışmalarda antioksidan etkinliği bildirilen *Prunus laurocerasus*'un (16,30) Türk geleneksel tıbbında, egzama, hemoroidin, mide ülserleri, sindirim ve solunum sistemi problemleri tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir (31). *Prunus laurocerasus*'un yaprak ve meyve ekstraktlarının nöroprotektif, antioksidan ve hipoglisemik etkilerinin olduğuna dair çalışmalar yapılmış olup (32-34), folklorik kullanıma dayanan *Prunus laurocerasus* meyvelerinin indometazin ile indüklemiş mide ülseri üzerine gastroprotektif etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Yapılan çalışmada *Prunus laurocerasus* meyve ekstraktı uygulanan grup ile İND grubu kıyaslandığında PL+İND grubunda mide hasarı patogenezisinde etkili olan parametre seviyelerinde (CRP, COX-2 ve TNF- $\alpha$ ) ve ülseratif alan %'sinde önemli azalmalar olduğu, bu azalmalarda ise meyve yapısında bulunan ve antioksidan özellik sağlayan fenolik asitler (klorojenik asit, vanilik asit, kafeik asit, p-kumarik asit, p-hidroksibenzoik asit, ferulik asit, syringic asit, protocatechuic asit, gallik asit) ile diğer

fenolik bileşenlerin (rutin, catechin) (13,35) rolünün son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, *Prunus laurocerasus* indometazinin neden olduğu gastrik mukozal ülser modelinde anlamlı bir gastroprotektif etki göstermiş olup, bu gastroprotektif etkisi sıçan mide dokularında COX-2 ve inflamasyon markerları üzerindeki inhibitör etkisine bağlanabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Shim YK., Kim N., 2016. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and aspirin-induced peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol, 67, 300-312.
2. Cheng YT., Lu CC., Yen GC., 2017. Phytochemicals enhance antioxidant enzyme expression to protect against NSAID-induced oxidative damage of the gastrointestinal mucosa. Mol Nutr Food Res, 61, 1600659.
3. Sonnenberg A., 1996. Geographic and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol Suppl, 110, 11.
4. Shristi B., Neha J., Indu BP., Rajesh G., 2012. A review on some Indian medicinal plants for antiulcer activity. J Sci Res Pharm, 1, 6-9.
5. Wallace JL., 2001. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 15, 691-703.
6. Griffin MR., Scheiman JM., 2001. Prospects for changing the burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicity. Am J Med, 110, 33S-37S.
7. Antonisamy P., Arasu MV., Dhanasekaran M., Choi KC., Aravinthan A., Kim NS., 2016. Protective effects of trigonelline against indomethacin-induced gastric ulcer in rats and potential underlying mechanisms. Food Funct, 7, 398-408.
8. Tegeder I., Neupert W., Guhring H., Geislinger G., 2000. Effects of selective and unselective cyclooxygenase inhibitors on prostanoid release from various rat organs. J Pharmacol Exp Ther, 292, 1161-1168.

9. Mitchell JA., Larkin S., Williams TJ., 1995. Cyclooxygenase-2: regulation and relevance in inflammation. *Biochem. Pharmacol*, 50, 1535-1542.
10. Vavilov NI., 1951. The origin, variation, immunity and breeding of cultivated plants. 72, 482.
11. Elmastas M., Genc N., Demirtas I., Aksit H., Aboul-Enien HY., 2013. Isolation and identification of functional components in seed of cherry laurel (*Laurocerasus officinalis* Roem.) and investigation of their antioxidant capacity. *TBAP*, 3, 115-120.
12. Alasalvar C., Al-Farsi M., Shahidi F., 2005. Compositional characteristics and antioxidant components of cherry laurel varieties and pekmez. *J Food Sci*, 70, S47-S52.
13. Ozturk B., Celik SM., Karakaya M., Karakaya O., Islam A., Yartilgac T., 2017. Storage temperature affects phenolic content, antioxidant activity and fruit quality parameters of cherry laurel (*Prunus laurocerasus* L.). *J Food Process Preserv*, 41, e12774.
14. Uslu H., Atila Uslu G., Özen H., Karaman M., 2018. Effects of different doses of *Prunus laurocerasus* L. leaf extract on oxidative stress, hyperglycaemia and hyperlipidaemia induced by type I diabetes. *IJTK*, 17, 430-436.
15. Ustun NS., 2003. A research on composition of wild cherry laurel (*Laurocerasus officinalis* Roem). *J Food Tech*, 1, 80-82.
16. Kolayli S., Kucuk M., Duran C., Candan F., Dincer B., 2003. Chemical and antioxidant properties of *Laurocerasus officinalis* roem. (cherry laurel) fruit grown in the Black Sea region. *J Agric Food Chem*, 51, 7489-7494.
17. Özbakiş-Dengiz G., Hekimoğlu A., Kandemir N., Kurcer Z., 2012. Effects of statins in an indomethacin-induced gastric injury model in rats. *Turk J Gastroenterol*, 23, 456-462.
18. Shigeta JI., Takahashi S., Okabe S., 1998. Role of cyclooxygenase-2 in the healing of gastric ulcers in rats. *JPET*, 286, 1383-1390.
19. Inas ZA., Hala AK., Gehan HH., 2011. Gastroprotective effect of *Cordia myxa* L. fruit extract against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *Life Sci J*, 8, 433-445.
20. Shimizu N., Watanabe T., Arakawa T., Fujiwara Y., Higuchi K., Kuroki T., 2000. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: Roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing. *Digest*, 61, 157-164.
21. Alkushi AGR., Elsayy NAM., 2017. Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia morphol*, 76, 252-261.
22. Langman MJ., Weil J., Wainwright P, Lawson DH., Rawlins MD., Logan RFA., Murphy M., Vessey MP., Colin-Jones DG., 1994. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 343, 1075-1078.
23. Su SC., Hua KF., Lee H., Chao LK., Tan SK., Lee H., Yang SF., Hsu HY., 2006. LTA and LPS mediated activation of protein kinases in the regulation of inflammatory cytokines expression in macrophages. *Clin Chim Acta*, 374, 106-115.
24. Appleyard CB., McCafferty DM., Tigley AW., Swain MG., Wallace JL., 1996. Tumor necrosis factor mediation of NSAID-induced gastric damage: Role of leukocyte adherence. *Am J Physiol*, 270, G42-G48.
25. Kurt H., Özbayer C., Değirmenci İ., Burukoğlu D., Saadat SM., Üstüner MC., Özdemir Köroğlu Z., Tuncel T., Güneş HV., 2016. İndomethazine bağlı oluşan gastrik mukozal hasar üzerine hypericum perforatum yağının koruyucu etkisi. *Bozok Tıp Derg*, 6, 62-68.
26. Lim HY., Joo HJ., Choi JH., Yi JW., Yang MS., Cho DY., Kim HS., Nam DK., Lee KB., Kim HC., 2000. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *CCR*, 6, 519-525.
27. Tucker ON., Dannenberg AJ., Yang EK., Zhang F., Teng L., Daly JM., Soslow RA., Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT., Fahey TJ., 1999. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *CR*, 59, 987-990.

28. Zhang Y., 2013. Impact of esomeprazole on gastrointestinal hormones and inflammatory state of patients with gastric ulcer. J Clin Med Pract, 17, 68-70.
29. Boehme MW., Autschbach F., Ell C., Raeth U., 2007. Prevalence of silent gastric ulcer, erosions or severe acute gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus - a cross-sectional study. Hepatogastroenterology, 54, 643-648.
30. Liyana-Pathirana CM., Shahidi F., Alasalvar C., 2006. Antioxidant activity of cherry laurel fruit (*Laurocerasus officinalis* Roem.) and its concentrated juice. Food Chem, 99, 121-128.
31. Karabegovic IT., Stojicevic SS., Velickovic DT., Nikolic NC., Lazic ML. 2013. Optimization of microwave-assisted extraction and characterization of phenolic compounds in cherry laurel (*Prunus laurocerasus*) leaves. Sep Pur Tech, 120, 429-436.
32. Celep E., Aydın A., Yeşilada E., 2012. A comparative study on the in vitro antioxidant potentials of three edible fruits: Cornelian cherry, Japanese persimmon and cherry laurel, Food Chem Toxicol, 50, 3329-3335.
33. Orhan IE., Akkol EK., 2011. Estimation of neuroprotective effects of *Laurocerasus officinalis* Roem. (cherry laurel) by in vitro methods, Food Res Int, 44, 818-822.
34. Orhan N., Damlaci T., Baykal T., Özek T., Aslan M., 2015. Hypoglycaemic effect of seed and fruit extracts of laurel cherry in different experimental models and chemical characterization of the seed extract. Rec Nat Prod, 9, 379.
35. Karahalil FY., Sahin H., 2011. Phenolic composition and antioxidant capacity of cherry laurel (*Laurocerasus officinalis* Roem.) sampled from Trabzon region, Turkey. Afr J Biotechnol, 10, 16293-16299.