



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**YARIŞ ATLARINDA GASTRİK ÜLSERİN KUDRET NARI EKSTRESİ İLE
TEDAVİSİ**

**Merve ATASEVER
VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ**

**ŞANLIURFA
2026**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**YARIŞ ATLARINDA GASTRİK ÜLSERİN KUDRET NARI EKSTRESİ İLE
TEDAVİSİ**

**Merve ATASEVER
VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ**

DANIŞMAN: Prof. Dr. Füsun TEMAMOĞULLARI

**ŞANLIURFA
2026**

TEŐEKKÖR

Doktora eğitimimin ilk gÖnÖnden son gÖnÖne kadar, mesleki ve akademik geliőimim için bÖyÖk katkıda bulunan, bu sÖreci kolaylaőtırmak için Özveriyle alıőan ve tecrÖbeleriyle yolumu aydınlatan değerli hocam Sayın Prof. Dr. FÖsun TEMAMOğULLARI'na teőekkÖr ve saygılarımı sunarım.

Tez yazımı ve analiz sÖrecimde yardımını esirgemeyen, araőtırmalarımı engin tecrÖbeleriyle zenginleőtiren Sayın hocam Dr. Sinan KANDIR'a ve her daim yanımda olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ömer KORKMAZ'a,

Doktora sÖrecinin baőından sonuna kadar, bu zorlu sÖreci beraber çalıőarak atlattığımız sevgili arkadaşlarım Vet. Hek. Ozan AYGÖN ve Vet. Hek. Serkan KAPUCUK'a,

Bilimsel her çalıőmayı destekledikleri gibi doktora sÖrecimi de yakından takip edip, desteklerini esirgemeyen TÖrkiye Jokey KulÖbÖ Genel MÖdÖrÖ Sayın Murat KULÖÖZ-TÖRK'e, Adana Hipodrom MÖdÖrÖ Sayın F. Bora GÖRALP'e, Adana At Hastanesi Sorumlu Hekimi Sayın Genco USLU ve tÖm çalışma arkadaşlarıma,

Doktora sÖrecimde olduğu gibi tÖm hayatımda maddi manevi yanımda olan, bir ferdi olduğum için gurur duyduğum sevgili aileme,

Bu sÖrece baőlamamda en bÖyÖk destekçim olan, bilimin en bÖyÖk gÖç olduğu konusunda beni aydınlatıp bu gÖnlere getiren sevgili annem GÖlsen TUTUK'a,

TÖm hayatı boyunca benimle gurur duyan, doktora eğitimine baőlamam için beni yÖreklendiren, sevgisiyle beni gÖlendiren, Özlemle ve minnetle andığım ve bu tezi de ithaf ettiğim sevgili dedem Özeyir TUTUK'a en içten teőekkÖr, saygı ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
SİMGELER.....	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Atlarda Sindirim Sistemi	4
1.1.1. Skuamöz Mukoza (Glandüler olmayan mukoza)	5
1.1.2. Glandüler Mukoza	6
1.2. Atlarda Ülser	6
1.2.1. Etiyoloji ve Etiyopatogenez	7
1.2.2. Risk Faktörleri	8
1.2.2.1. Yaş, Irk, Cinsiyet ve Mizaç Faktörleri	9
1.2.2.2. Beslenme	10
1.2.2.3. Ahırda Tutma.....	12
1.2.2.4. Egzersiz ve Stres.....	12
1.2.2.5. Bakteri Kolonizasyonu	13
1.2.2.6. Taşıma	15
1.2.2.7. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların (NSAİİ) Kullanımı	15
1.2.3. Klinik Belirtiler	17
1.2.4. Prevalans.....	17
1.2.5. Histopatoloji	18
1.2.6. Derecelendirme	18
1.2.7. Teşhis Yöntemleri.....	19
1.2.8. Tedavi	21
1.2.8.1. Antiasitler	21
1.2.8.2. H ₂ Reseptör Antagonistleri	22
1.2.8.3. Proton Pompa İnhibitörleri	23
1.2.8.4. Diğer İlaçlar.....	26
1.3. Bitkilerin Tıbbi Amaçlı Kullanımı	30
1.4. Kudret Narı (Momordica charantia)	30
1.4.1. MC'nin Fitokimyasal İçeriği	34
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	36
2.1. Antioksidan ve Antiinflatuar Etkileri	36
2.2. Antimikrobiyal Etkisi	38
2.3. Antiülseratif ve Gastroprotektif Etkileri.....	40
2.4. Yara İyileşmesi Üzerinde Etkileri	41
2.5. Hepatoprotektif Etkisi	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Hayvan Materyali	44
3.2. Klinik ve Gastroskopik Muayene	44
3.3. Kan Alma	45

3.3.1. Hemogram Testi	46
3.3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	46
3.3.3. Antioksidan Parametrelerinin Ölçülmesi	46
3.4. Grupların Oluşturulması.....	47
4. BULGULAR	49
4.1. Gastroskopik Bulgular.....	49
4.2. Hemogram analiz sonuçları.....	51
4.3. Biyokimyasal analiz sonuçları	53
4.4. Antioksidan Analiz Sonuçları	56
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR	65
7. ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	67
ÖZ GEÇMİŞ	86

ÖZET

DOKTORA TEZİ

YARIŞ ATLARINDA GASTRİK ÜLSERİN KUDRET NARI EKSTRESİ İLE TEDAVİSİ

Merve ATASEVER

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Füsün TEMAMOĞULLARI

Yıl: 2026, Sayfa: 86

Atlarda gastrik ülser sendromu yüksek klinik insidans ve tekrarlama oranına sahip, farklı derecelerde görülen bir hastalıktır. İnsanlarda kullanımının gastrik ülser üzerinde faydası bilinen, atlarda rutin olarak, at ilgilileri tarafından kullanılan kudret narı (*Momordica charantia*) ekstraktının bazı tedavi edici özelliklerini tespit etmek amacıyla Adana yarış atları hastanesine 2022- 2023 yarış sezonu döneminde, iştahsızlık şikâyeti ile gelen atlara gastroskopik muayene yapıldı. Muayene edilen atlardan 16'sına (8 Arap/ 8 İngiliz) 4. derece skuamöz gastrik ülser tanısı konuldu. Ülser tanısı konulan atlardan hemogram, biyokimyasal testler ve antioksidan testler için kan örnekleri alındı. 28 gün boyunca atların 8'ine ilgililerinin isteği üzerine herhangi bir tedavi uygulanmazken, 8 ata %4 kudret nari ekstresi günde bir defa aç karnına, ilgilileri tarafından oral yolla uygulandı. Tüm atlara 28 gün sonra kontrol muayenesinde gastroskopik skorlama yapıldı; hemogram, biyokimyasal testler ve antioksidan testler için kan örnekleri alındı. 0 ve 28. günlerde alınan kan örneklerinde hemogram, biyokimyasal ve antioksidan parametreleri değerlendirildi. Araştırma boyunca atların idman ve yem düzenleri değiştirilmedi; kudret nari dışında herhangi bir ekstra tedavi uygulanmadı. Gastroskopik değerlendirmede tedavi grubunda ülser skorlarının anlamlı düzeyde gerilediği ($p=0,0078$), tüm olgularda (%100) en az bir derece iyileşme sağladığı ve olguların %37,5'inde tam iyileşme (skor ≤ 1) elde edildiği; kontrol grubunda ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmediği belirlendi. Gastroskopik değerlendirmede gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0002$). Hemogram parametreleri her iki grupta da referans aralıkları içinde olduğu ve tedavi grubunda MCH ($p=0,005$) ve MCHC ($p=0,003$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Biyokimyasal parametreler (AST, LDH, CK, LA, GGT, TP, ALB, TBI, BUN, CRE, Ca, P) her iki grupta da referans aralığı içinde olduğu; Mg ve ALP değerleri ise yoğun egzersiz veya diyetle yetersiz Mg alımına bağlı fizyolojik bir durumu yansıtır nitelikte referans aralığının altında bulunduğu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Antioksidan analizlerde tedavi grubunda total oksidan durumda (TOS, $p=0,03$) ve oksidatif stres indeksinde (OSİ, $p=0,04$) anlamlı azalma tespit edildi. Bu bulgular, %4 kudret nari ekstraktının yarış atlarında evre 4 skuamöz gastrik ülser üzerinde gastroskopik iyileşme sağladığını, oksidatif stresi baskıladığını ve sistemik hematolojik ile biyokimyasal parametreler üzerinde olumsuz etkiye neden olmadığı belirlendi. Sonuç olarak, atlarda *Momordica charantia* kullanımına dair ilk deneysel kanıtı ortaya koyan bu çalışma, özellikle doping mevzuatının rutin ülser ilaçlarını kısıtladığı yarış atçılığı açısından da anlamlı bir katkı sunmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Gastrik Ülser, Kudret Nari, Yarış Atı, Bitkisel Tedavi, Antioksidan

ABSTRACT

PHD THESIS

TREATMENT OF GASTRIC ULCER IN RACEHORSE WITH BITTER MELON EXTRACT

Merve ATASEVER

HARRAN UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL

DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

Thesis Advisor: Prof. Füsün TEMAMOĞULLARI

Year: 2026, Page: 86

Equine gastric ulcer syndrome is a disease characterized by high clinical incidence and recurrence rates, occurring at varying degrees of severity. Gastroscopic examination was performed on horses presenting with anorexia at the Adana Racehorse Hospital during the 2022–2023 racing season, with the aim of determining certain therapeutic properties of bitter melon (*Momordica charantia*) extract, a plant known to be beneficial for gastric ulcers in humans and routinely used by horse owners as a traditional remedy. Sixteen of the examined horses (8 Arabian/8 Thoroughbred) were diagnosed with squamous gastric ulcers. Blood samples were collected from the horses diagnosed with ulcers for complete blood count, biochemical tests, and antioxidant analyses. Over 28 days, eight horses received no treatment at their owners' request, while eight horses were administered 4% bitter melon extract orally once daily in a fasted state by their owners. All horses underwent gastroscopic scoring at the 28-day follow-up examination, and blood samples were collected for complete blood count, biochemical tests, and antioxidant analyses. Hematological, biochemical, and antioxidant parameters were evaluated in blood samples collected on days 0 and 28. Throughout the study, the horses' training and feeding regimens were not altered, and no additional treatment other than bitter melon was administered.

Gastroscopic evaluation revealed a statistically significant reduction in ulcer scores in the treatment group ($p=0,0078$), with at least one grade of improvement observed in all cases (100%) and complete healing (score ≤ 1) achieved in 37,5% of cases; no change was observed in the control group. The difference between groups in gastroscopic evaluation was statistically significant ($p=0,0002$). Hematological parameters were found to be within reference ranges in both groups, and a statistically significant difference was detected in MCH ($p=0,005$) and MCHC ($p=0,003$) values in the treatment group. Biochemical parameters (AST, LDH, CK, LA, GGT, TP, ALB, TBI, BUN, CRE, Ca, P) were within reference intervals in both groups; Mg and ALP values were found below the reference range, reflecting a physiological state likely associated with intense exercise or insufficient dietary magnesium intake, and no statistically significant difference was found between groups. Antioxidant analyses revealed a significant reduction in total oxidant status (TOS, $p=0,03$) and oxidative stress index (OSI, $p=0,04$) in the treatment group.

These findings indicate that 4% bitter melon extract promotes gastroscopic healing of grade 4 squamous gastric ulcers in racehorses, suppresses oxidative stress, and does not adversely affect systemic hematological or biochemical parameters. In conclusion, this study presents the first experimental evidence for the use of *Momordica charantia* in horses and offers a meaningful contribution to the field of equine racing, particularly where anti-doping regulations restrict the routine use of ulcer medications.

KEYWORDS: Gastric Ulcer, Bitter Melon, Racehorse, Herbal Therapy, Antioxidant

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.	EGUS için belirlenen risk faktörleri.	9
Çizelge 1.2.	Lezyon derecelendirme sistemi.	19
Çizelge 1.3.	Momordica charantia' nın dünya genelindeki etnofarmakolojik kullanımları	33
Çizelge 1.4.	Momordica charantia ' nın aktif fitokimyasal bileşenleri.	35
Çizelge 4.1.	0. ve 28. Gün hemogram parametrelerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre ortalama, standart sapma, referans aralıkları ve p değerleri (n=8)	52
Çizelge 4.2.	0. ve 28. Gün Biyokimya parametrelerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre ortalama, standart sapma, referans aralıkları ve p değerleri (n=8)	55
Çizelge 4.3.	0. ve 28. Gün Antioksidan parametrelerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre ortalama, standart sapma, referans aralıkları ve p değerleri (n=8)	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Midenin içi ve duodenumun kranial kısmı; 1. yemek borusu; 2, kardiak açıklığı; 3, fundus (kör kese); 4, margo plicatus; 5,gövde; 6, pilor kısmı; 7, pilor; 8, duodenumun kraniyal kısmı; 9, hepatopankreatik ampulla içindeki majör duodenal papilla; 10, minör duodenal papilla	5
Şekil 1.2.	<i>Momordica charantia</i> 'ya ait resimler. A- Yaprak ve çiçek B-Taze meyve C- olgunlaşmış meyve D-Tohum	32
Şekil 4.1.	Kontrol ve tedavi gruplarında ülser skorlarının karşılaştırılması .	49
Şekil 4.2.	Tedavi öncesi ve sonrası ülser lezyonlarının gastroskopik görüntüleri	51
Şekil 4.3.	Tüm gruplarda hemogram değerlerinin 0. ve 28. gün karşılaştırması	53
Şekil 4.4.	Tüm gruplarda biyokimyasal değerlerin 0. ve 28. gün karşılaştırması	56
Şekil 4.5.	Tüm gruplarda antioksidan değerlerinin 0. ve 28. gün karşılaştırması.	58

KISALTMALAR

ADA	Adenozin deaminaz
ADA1	Adenozin deaminaz 1 izoenzimi
ADA2	Adenozin deaminaz 2 izoenzimi
ALB	Albümin
ALP	Alkalen Fosfataz
AOPP	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
AST	Aspartat Aminotransferaz
AT-Paz	Adenozin Trifosfataz
B12	B12 vitamini (kobalamin)
BAS	Bazofil
BC-hE	Bütirilkolinesteraz
BG-4	<i>Momordica charantia</i> tohumlarından elde edilen bir peptid
BUN	Kan üre azotu
Ca	Kalsiyum
CAT	Katalaz
CK	Kreatin kinaz
CO₂	Karbondioksit
COX-1	Siklooksijenaz-1
COX-2	Siklooksijenaz-2
CRE	Kreatinin
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
ECL	Enterokromaffin benzeri hücreler
ED-TA	Etilendiamintetraasetik asit
EGGD	At glandüler mide hastalığı

EGUS	At mide ülseri sendromu
EMA	Avrupa ilaç ajansı
EOS	Eozinofil
ESGD	At skuamöz mide hastalığı
EtOH	Etanol
FDA	ABD gıda ve ilaç idaresi
Ferr	Ferritin
FRAS	Ferrik indirgeyici aktivite
g	Gram
GA-BA	Gama-aminobütirik asit
GGT	Gama-glutamil transferaz
GSH	Glutatyon
GSH-PX	Glutatyon peroksidaz
H	Hidrojen
H2	Histamin-2
HCl	Hidroklorik asit
HCT	Hematokrit
HB	Hemoglobin
IL	İnterlökin
IL-1β	İnterlökin-1 beta
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
IM	İntramüsküler
IV	İntravenöz
K	Potasyum
kg	Kilogram
LA	Laktik asit
LDH	Laktat dehidrojenaz

LPS	Lipopolisakkarit
LYMPH	Lenfosit
MC	<i>Momordica charantia</i> (Kudret narı)
MCEV	<i>Momordica charantia</i> kökenli ekstrasellüler veziküller
MCH	Ortalama korpüsküler hemoglobin miktarı
MCHC	Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu
MCP	<i>Momordica charantia</i> polisakkariti
MCS	<i>Momordica charantia</i> saponinleri
MCV	Ortalama korpüsküler hacim
MDA	Malondialdehit
Me- OH	Metanol
Mg	Magnezyum
mg	Miligram
MIC	Minimum inhibitör konsantrasyon
MON	Monosit
MR- SA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
Na	Sodyum
NEU	Nötrofil
NF-B	Nükleer faktör kappa B
NSA- İİ	Non steroid antiinflatuar ilaçlar
OSİ	Oksidatif stres indeksi
P	Fosfor
PGE	Prostaglandin E
pH	Potansiyel hidrojen (asidite ölçüsü)
PO	Oral yol (Per os)
RBC	Kırmızı kan hücreleri
sAA	α amilaz
SOD	Süperoksit dismutaz
TAS	Total antioksidan kapasite

TBI	Total bilirubin
TC-hol	Toplam kolesterol
TGF-β	Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TNF-α	Tümör nekroz faktörü alfa
TOS	Total oksidan durum
TP	Total protein
Trig	Trigliserit
UA	Ürik asit
UYA	Uçucu yağ asitleri
WBC	Beyaz kan hücreleri
WDR1	WD repeat domain 1 proteini

SİMGELER

%	Yüzde
°C	Santigrat Derece (Sıcaklık Birimi)
μL	Mikrolitre (Hacim Birimi)
<	Küçüktür İşareti (İstatistiki Karşılaştırma)
>	Büyüktür İşareti (İstatistiki Karşılaştırma)
$\leq$	Küçük Eşit
$\geq$	Büyük Eşit
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
κ	Kappa

1. GİRİŞ

Gastrik ülser, mide mukozasına zarar veren faktörlerle (yüksek asit ve pepsin miktarı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonları, sigara, indometazin, aspirin ve etanol gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), stres, serbest radikaller, safra asitleri, proteaz, egzersiz, açlık, soğuk algınlığı, hareketsizlik vb.) koruyucu faktörler (mukus, mukozal hücre yenilenmesi, mukozal kan akımı, bikarbonat sekresyonu v.b.) arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelen bir hastalıktır (Akbaş, 2010; Harsha vd., 2017; Eraslan vd., 2020; Berktaş ve Dumlu, 2022). Mide stresten en fazla etkilenen organlardan biridir. Bazı biyolojik ve psikososyal durumların gastrik ülser oluşumunu artırabileceği bildirilmiştir (Eraslan vd., 2020).

Mide ülseri yetişkin at, tay ve aktif antrenman yapan atlarda sık görülen bir sorundur. Etiyolojisinin karmaşık olması nedeniyle, bu hastalığı tanımlamak için at mide ülseri sendromu (EGUS) terimi 1998 yılında At Mide Ülseri Konseyi tarafından kullanılmıştır (Anon, 1999). Atlarda midenin aşındırıcı ve ülseratif hastalıklarını kapsayan genel bir terim olan EGUS 'un yanı sıra etkilenen bölgeyi anatomik olarak daha spesifik tanımlayan At Skuamöz Mide Hastalığı (ESGD) ve At Glandüler Mide Hastalığı (EGGD) terimleri kullanılmaktadır. Hastalık genellikle yeni doğanlarda ve taylarda glandüler, erişkin atlarda ise skuamöz formda görülmektedir (Bell vd., 2007; Sykes vd., 2015).

Yarış atlarında hastalığın prevalansının %100 kadar ulaşabileceği bildirilmiştir. Genel olarak, yarış için aktif eğitimde olan atlarda hastalığın prevalansı yaklaşık %90 iken, yoğun çalışan hobi atlarında hastalığın prevalansı yaklaşık %60 olduğu ifade edilmiştir (Bell vd., 2007).

Gastrik ülserlerin iyileşmesi mukozal hasarın hemen ardından başlamaktadır. Gastrik ülserin iyileşme hızı lezyonun boyutu ve derinliğinden etkilenmektedir. Ancak derinliğin daha belirleyici bir etken olduğu bildirilmiştir (Murray vd., 1997). Skuamöz mukozadaki yüzeysel lezyonların iyileşmesi 7 gün kadar kısa sürerken, daha derin lezyonlarda doku kalıntılarının uzaklaştırılması ve yara kontraksiyonu, iyileşmenin 3 ay kadar uzun sürebileceği ve aktif çalıştırılan atlarda gastrik ülserlerin spontan iyileşmesinin nadir gerçekleştiği bildirilmiştir (Bell vd., 2007).

Gastrik ülserin tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, misoprostol gibi prostaglandin analogları), antiasitler, histamin 2 (H₂) reseptör antagonistleri/blokerleri (ranitidin, simetidin, famotidin ve nizatidin gibi) mide asit miktarının azaltılmasında; çeşitli antibiyotik kombinasyonları, siklooksijenaz 2 inhibitörleri (koksibler), hem siklooksijenaz 2, hem 5-lipooksijenaz inhibitörü olan likofenol gibi ilaçlar yangının azaltılmasında ve mukozal koruyucu maddeler (sükralfat) gastrik ülser tedavisinde kullanılmaktadır (Mejia ve Kraft, 2009; Harsha vd., 2017).

Atlarda gastrik ülser tedavisinde kullanılan ilaçları kullanım sürelerine göre çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Atlarda uzun süreli omeprazol kullanımına bağlı olarak ilgili kalsiyum ve magnezyum emilimini etkileyerek kemik sağlığında olumsuz etkilere neden olmasının yanı sıra mide-bağırsak rahatsızlıkları (ishal, iştahsızlık), ilacın aniden kesilmesine bağlı olarak ani mide asit artışına neden olabilmektedir. Ranitidin'in uzun süre kullanımına bağlı olarak mide florasının bozulmasına, ishal ve karın ağrısına yol açmasının beraberinde ilacın etkisinin kısa olması, uygulayıcının birden fazla uygulama yapmak zorunda olması gibi olumsuzluklara sahip olduğu bildirilmiştir. Misoprostol'ün atlarda kullanımı sonrası mide-bağırsak rahatsızlıkları (ishal, karın sancısı), terleme artışı, dişi atlarda düşüğe neden olduğu ifade edilmiştir. Atlarda gastrik ülser tedavisinde kullanılan ilaçların başka ilaçlarla etkileşime girebileceğinden kullanımında azami dikkate gereksinim duyması ve antiasitin içeriğine göre atlarda ishal veya kabızlığa neden olduğu tespit edilmiştir (Harsha vd., 2017).

Gastrik ülserin önlenmesi ve tedavisi için bir dizi ilacın geliştirilmesine rağmen, dünya çapında gastrik ülser insidansının oldukça yüksek olması bilim insanlarını alternatif tedavi yöntemlerini araştırmaya itmiştir (Harsha vd., 2017). Atlarda gastrik ülser tedavisinde aloe vera ve 9 bitkiden oluşan Çin bitkisel formülü antiülseratif etkisi mevcut tedavilere göre başarılı olmadığı belirlenmiştir (Bush vd., 2018; Munsterman vd., 2019). Buna karşın atlarda skuamöz gastrik ülser tedavisinde yeme katılan zerdeçalın etkili olduğu tespit edilmiştir (Fletcher ve Gough, 2019). Bunun yanı sıra öğütülmüş 8 bitkiden (papatya, çemen otu, meyan kökü, hatmi, kadife çiçeği, sarı kantaron, keten tohumu, nane) oluşan karışımın atlarda gastrik ülsere karşı tek başına veya omeprazol ile tedavide etkili olduğu ifade edilmiştir

(Kulcsár vd., 2022).

Ülkemiz konumu itibari ile bitki çeşitliliği bakımından zengin flora yapısına sahip olması ve halk tarafından çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde bitkileri kullanılması (Mezopotamya’da milattan önce 5000’lerde bitkisel tedavi ile ilgili kayıtlara rastlanması) bilim insanlarının bitkisel kaynaklı ilaçları ilgisini artırmıştır (Acıbuca ve Budak, 2018). Kudret narı (*Momordica charantia*-MC) ülkemizde en çok Yalova, Bursa, Samsun ve Ege bölgesinde yetişen ve geleneksel olarak gastrik ülser ve yara iyileşmesi tedavisinde kullanılan bir bitkidir (Grover ve Yadav, 2004; Kültür vd., 2018). Ayrıca bu bitki çeşitli rahatsızlıkların (antidiyabetik, düşük, antelmintik, gebelik önleyici, ağrılı adet görme, egzama, adet söktürücü, antimalaryal, süt artırıcı, gut, sarılık, böbrek taşı, vajinal akıntı, pnömoni, sedef hastalığı, müshil, romatizma, ateş ve uyuz) tedavilerinde geleneksel olarak kullanıldığı ifade edilmiştir (Grover ve Yadav, 2004; Karataş, 2025). Kudret narı’nın antiülseratif olarak kullanımında stres, etanol ve indometazin kaynaklı gastrik ülserlerde ve sisteamin kaynaklı duodenal ülserin gelişimini azalttığı, asetik asit kaynaklı gastrik ülseri ise iyileştirdiği bildirilmiştir (Alam vd., 2009).

Yarış atlarında yasaklı maddelerin kullanımının at sağlığı üzerinde olumsuz etkili olması ve yarış performansını etkilenmesinden dolayı etik kurallara aykırı olması ülkelerin bu maddelerle ilgili çeşitli yasal düzenlemeler yapmasına neden olmuştur. Türkiye’de yasaklı maddeler grupları içerisinde Grup B3 maddeler (yarış atlarında tıbbi kullanımı olan ve performansına etkisi çok az olan maddeler) içerisinde H₂-reseptör blokerleri (ülser önleyiciler), histamin salıverilmesini engelleyenler, prostanooidler (prostaglandinler) ve antasitler (proton pompasını engelleyenler de dahil, ülser önleyiciler) yer almaktadır (Anon., 2024). Yarış atlarında gastrik ülser tedavisinde kullanılan maddelerle ilgili yasal düzenlemeler ve kullanımı sırasında oluşan yan etkiler göz önünde tutulduğunda ülkemizde yetişen ve çeşitli bilimsel araştırmalarda yara iyileşmesinde etkili olan kudret narının yarış atlarının gastrik ülser üzerinde etkisi bilinmemektedir. Ancak yarış atı sahiplerinin geleneksel olarak atlarda gastrik ülser tedavisinde kullandıkları bilinmektedir.

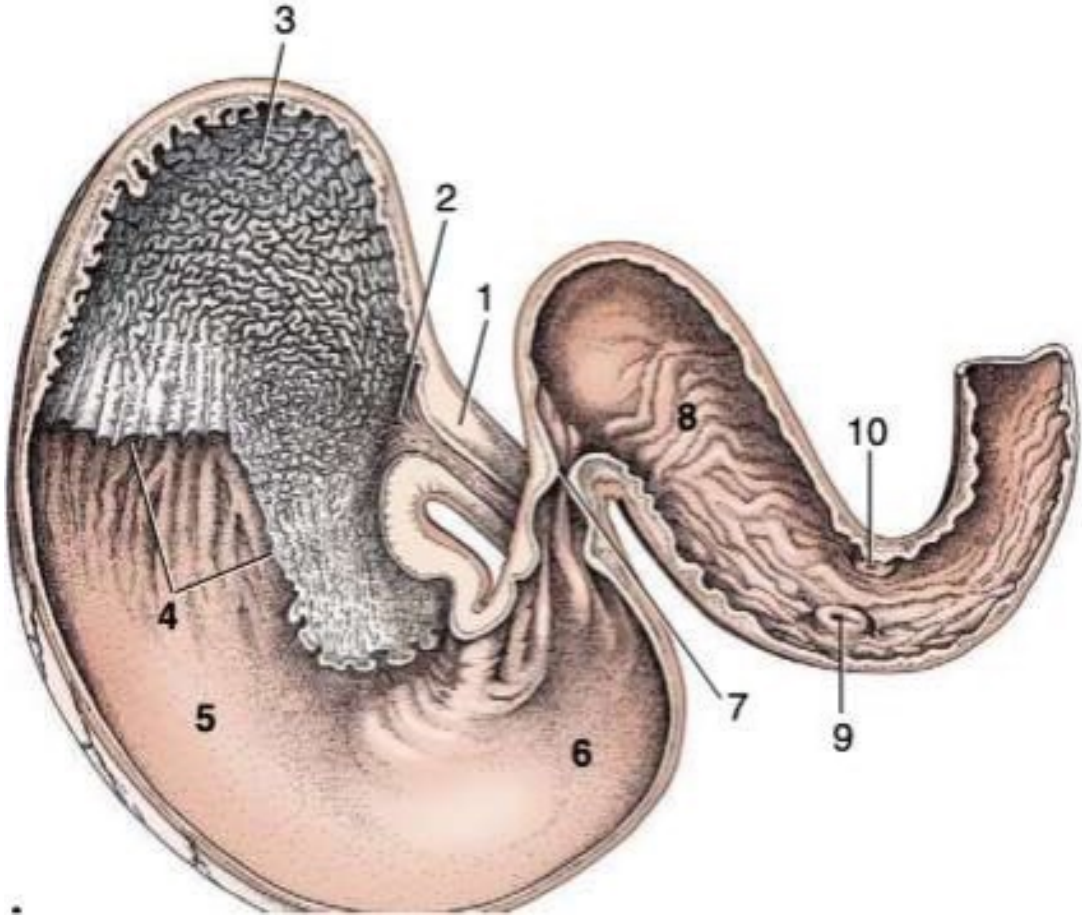
Sunulan tez çalışmasında, atlarda etnofarmakolojik olarak gastrik ülser tedavisi için kullanıldığı bilinen Kudret narı’nın yarış atlarında yaygın olan gastrik ülser üzerindeki etkisi

hemogram, biyokimyasal testler ve gastroskopik görüntülerle belirlenmesi amaçlanmaktadır.

1.1. Atlarda Sindirim Sistemi

Sindirim sisteminde mide, yemek borusu ile ince bağırsak arasında yer alan bir organdır. Evcil memelilerde mide, mukozalarının şekli ve dağılımı bakımından farklılık gösterir (Konig ve Liebich, 2004). Atlarda midenin en dikkat çekici özelliği, hayvan boyutu ve tüketilen yem miktarına göre küçük olmasıdır. Kapasitesi 5-15 litre arasındadır ve aşırı distansiyonu önlemek için nazogastrik tüp yoluyla sıvı verilirken bu durum dikkate alınmalıdır (Konig ve Liebich, 2004; Dyce vd., 2010). At midesi esas olarak abdomenin sol yarısında bulunur. At tek mideli bir hayvandır ve mide dört farklı anatomik bölgeden oluşur; dorsal fundus, ventral fundus, kardial ve pilor'dur (Hewetson ve Tallon, 2021). Mide, ventral açıda buluşan iki uzuvdan oluşur. Sol uzuv, fundus (alışılmadık derecede büyük ve bu türde genellikle saccus cecus [kör kese] olarak adlandırılır) ve gövdeden oluşur; sağ taraf, pilor kısmı çok daha dardır ve duodenuma katılmak için orta hat boyunca uzanır. At midesi hem glandüler hem de glandüler olmayan mukozaya sahiptir. Bu iki mukoza, midenin iç yüzünde margo plicatusunda bir sınırla ayrılır. Glandüler olmayan kısım yemek borusunun mukozasına benzer, kirli beyaz ve serttir. Glandüler bölge daha yumuşak ve kardiyak, esas gastrik ve pilorik bölgelerden oluşur; bu bölgeler arasında keskin anatomik sınırlar bulunmaz; esas gastrik bezlerin yoğun olduğu bölge, taze preparatlarda kardiyak ve pilorik bölgelere kıyasla daha koyu kırmızı renkte izlenir (Dyce vd., 2010; Demiraslan ve Dayan, 2021).

Bunun yanında at midesinde ostium cardiacum kassal liflerle bir sfinkter oluşturacak şekilde çaprazlanmıştır. Bu durum atlarda kusmayı engelleyen anatomik bir özelliktir. Fakat nadir de olsa atlarda kusma gözlenebilir (Dyce vd., 2010; Demiraslan ve Dayan, 2021). Midenin kraniyal yüzeyi yukarıda diyaframa karşı ve daha ventral olarak karaciğerin sol lobuna yöneliktir; kraniyal, dorsal ve laterale bakar. Kaudal yüzey ise ters yöne bakar ve dorsalde ince bağırsak, inen kolon kıvrımları ve ventralde çıkan kolonun dorsal diyafragmatik bükülmesi dahil olmak üzere çeşitli iç organlarla temas kurar. Büyük kavislenmenin sol kısmını hilus ve dalağın bitişik mide yüzeyi takip eder. Pilor kısmının distal kısmı ise organın geri kalanından daha kaslıdır (Şekil 1.1; Dyce vd., 2010).



Şekil 1.1. Midenin içi ve duodenumun kranial kısmı; 1. yemek borusu; 2. kardiak açıklığı; 3, fundus (kör kese); 4, margo plicatus; 5, gövde; 6, pilor kısmı; 7, pilor; 8, duodenumun kranial kısmı; 9, hepatopankreatik ampulla içindeki majör duodenal papilla; 10, minör duodenal papilla

1.1.1. Skuamöz Mukoza (Glandüler olmayan mukoza)

Atlarda skuamöz epitel yemek borusundan midenin fundus kısmını örtecek şekilde uzanır. Midenin skuamöz kısmı çok katlı yassı epitelten oluşur ve kardias seviyesinde yemek borusu ile bitişiktir. Histolojik olarak, skuamöz epitel, keratinize ve keratinize olmayan epitel hücrelerinin katmanlarından, altta bir *lamina propria* ve bir muskularis mukozadan oluşur. Sağlıklı at skuamöz epitelinin epitelinde veya lamina propriasında inflamatuvar hücre infiltrasyonu yoktur. Skuamöz mukozanın emme veya salgılama kapasitesi yoktur ve sadece koruyucu bir bariyer görevi görür (Bell vd., 2007; Hewetson ve Tallon, 2021).

1.1.2. Glandüler Mukoza

Midenin glandüler kısmı mukus salgılayan hücreler ve farklı uyarılara yanıt olarak hidroklorik asit (HCl) salgılayan gastrik bezler içerir. Bu mide bezleri altı ana hücre tipi içerir: pariyetal hücreler (HCl salgılayan), zimojen hücreler (pepsinojen salgılayan), ana hücreler, D-hücreler, mast hücreleri ve enterokromaffin benzeri (ECL/ histamin salgılayan) hücrelerdir. Glandüler mukoza üç ayrı bölgeye ayrılmıştır. Bunlar; kardiyak, fundik ve pilorik glandüler bölgelerdir (Bell vd., 2007).

Atlar yem tüketiminden bağımsız olarak sürekli asit salgırlar. Yetişkin atların midesindeki pH bu nedenle ağırlıklı olarak asidiktir ve 24 saatlik bir süre boyunca ortalama 2,9 pH ile sabit kalır. Buna karşılık, dorsal midedeki pH daha az asidiktir, ortalama pH 6,8'dir, ancak atların doğal beslenme modellerinden dolayı büyük günlük dalgalanmalara maruz kalır. Atlar kaba yemlerinin çoğunu gün boyunca tüketirler. Yutulduğunda, mide içeriğinin normal pH tabakalaşmasının korunmasına yardımcı olan ve böylece dorsal midede asidin tamponlanmasını kolaylaştıran mide içinde lifli bir mat oluşturur. Sonuç olarak, atların midelerinde gün boyunca önemli ölçüde daha yüksek bir pH vardır ve bu, beslendikten sonra beş saate kadar devam edebilir. Endojen asit sekresyonuna ek olarak, dorsal midedeki gastrik pH ayrıca tükürük, kısa zincirli yağ asitleri, laktik asit ve biliyer sekresyonların duodenal reflüsünden de etkilenir. Yetişkin atların aksine, yeni doğan tayların proksimal ve distal midelerindeki gastrik pH oldukça değişkendir ve ortalama pH 5,5'tir. Skuamöz mukoza doğumda incedir ve muhtemelen artan asit maruziyetine adaptasyon olarak tay yaş aldıkça giderek kalınlaşır (Hewetson ve Tallon, 2021).

Histamin ise, parietal hücrelerde H₂ reseptörlerinde agonist olarak etki eder ve asit salgılanmasını uyarır. Mide bezleri ayrıca asitliğe karşı mukozal savunmaya yardımcı olan mukus ve sodyum bikarbonat salgılayabilen hücreler içerir. Glandüler mukozanın pilora bağlanan kısmını kaplayan pilor bezleri, gastrin salgılayan G hücreleri, somatostatin üreten D hücreleri ve çok sayıda serotonin üreten ECL hücreleri içermektedir (Bell vd., 2007).

1.2. Atlarda Ülser

Mide strese en fazla etkilenen organlardan biridir. Bazı biyolojik ve psikososyal

durumların gastrik ülser oluşumunu artırabileceği bildirilmiştir (Eraslan vd., 2020). Atlarda gastrik ülser sendromu (EGUS), midenin hem glandüler (atlarda glandüler mide hastalığı, EGGD) hem de skuamöz (atlarda skuamöz mide hastalığı, ESGD) hastalıklarını kapsayan, atlarda yaygın görülen bir durumdur. Atlarda gastrik ülser sendromu, iştahsızlık, kötü vücut kondisyonu ve kolik gibi çok çeşitli klinik belirtilerle ilişkilendirilmiştir (Pedersen vd., 2018a). EGUS terminolojisi, ilk kez 1991 yılında at midesinin eroziv ve ülseratif hastalıklarını tanımlamak için benimsenen, insanlarda peptik ülser hastalığının benzerliklerini vurgulamak için bir terim olarak tanımlanmaktadır ve terminal özofagus, skuamöz mukoza, glandüler mukoza ve proksimal duodenumdaki ülserasyonu ifade etmek için kullanılmaktadır (Sykes vd., 2015; Camacho Luna vd., 2018).

ESGD’da mukozada görülen lezyonlar, gastrik asitler (HCl, uçucu yağ asitleri, safra asitleri ve laktik asit) ve pepsin gibi agresif faktörlerle artan maruziyetin sonucudur. EGGD’da ise HCl ve düşük mide pH’ı, glandüler mukozada asit hasarına katkıda bulunur. Bununla birlikte, önce muhtemelen mukozal savunma mekanizmaları tehlikeye girer, bu da HCl ve organik asitlerin glandüler hücreler içine geri akışına izin vererek sodyum pompasına zarar verir. Ayrıca, glandüler midede gözlenen lezyonlar; enflamasyona, sekonder olarak peteşiyal kanamalar ve hipereminin eşlik ettiği bildirilmiştir (Camacho-Luna vd., 2018).

1.2.1. Etiyoloji ve Etiyopatogenez

EGUS’un ana nedeninin atlarda sürekli mide asidi salgılanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Gastrik ülserasyon, mukozadaki zarar veren ve koruyucu faktörler arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak meydana gelmektedir. Skuamöz mukozada meydana gelen ülserler, insanlarda gastro-özofageal reflü hastalığına benzer. Margo plicatus’un yakınındaki skuamöz mukoza sürekli olarak aside maruz kalır ve egzersiz yapan atlarda özellikle margo plicatus midenin küçük kurvaturunda ülserasyonun meydana geldiği en yaygın bölgedir (Murray vd., 1999; Bell vd., 2007). Skuamöz mukozanın zayıf kanlanmaya sahip olması ve koruyucu mukus-bikarbonat tabakasına sahip olmaması asit hasarına karşı doğal olarak savunmasız kalmasına neden olmaktadır. Fakat midenin sahip olduğu kalın keratinize epitel, yüksek elektrik direnci, sıkı epitel bağlantıları ve ozmofilik

fosfolipid sürfaktan benzeri bir tabaka ile az da olsa midenin korunması sağlanır ancak bu mukozal bariyer, asit varlığında hızla aşınarak çok kısa bir süre sonra yaralanma belirtileri ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Ethell vd., 2000; Bullimore vd., 2001; Widenhouse vd., 2002).

Midede asitler sebebiyle oluşan yaralanmaların asıl sebebi skuamöz epitelin dış keratinize katmanlarını aşındıran ve taşınan hücrelerin biyoelektrik özelliklerinin bozulmasına neden olarak bariyer fonksiyonunu tehlikeye atan endojen HCl'dir. Ayrıca, kısa zincirli yağ asitleri, laktik asit ve safra tuzları dahil olmak üzere diğer gastrik bileşenlerin HCl ile sinerjistik olarak hareket etmesi bariyer fonksiyonunu daha da zayıflattığı ve hücrel hasara yol açtığı gösterilmiştir (Berschneider vd., 1999; Andrews vd., 2006). Örneğin, kısa zincirli yağ asitlerinin pH >4'te skuamöz epitel için nispeten zararsız olduğu bildirilirken, pH $\leq$ 4'te yağda çözünür hale gelen kısa zincirli yağ asitlerinin hücrelere nüfuz ederek hücrel hasara neden olabilecekleri belirtilmiştir (Hewetson ve Tallon, 2021). Skuamöz epitel hücrelerinin aside maruziyetini sonrasında hidrojen iyonlarının hücre zarı boyunca hareketi, hücrel içeriklerin asitlenmesi, sodyum taşınmasının inhibisyonu, hücrel şişme ve sonuç olarak hücre ölümü gerçekleşmektedir. Skuamöz epitel hücreleri asit ile maruziyetinde hiperkeratonik hale gelerek yüzeysel epitel tabakalarının dökülmesi, erozyonların gelişmesive sürekli asit maruziyeti ile lezyonların ülser oluşturmak üzere derinleştiği ifade edilmiştir (Argenzio, 1999). Skuamöz ülserasyon, kısaca mide mukozasının başta HCl ve uçucu yağ asitleri (UYA) olmak üzere aside maruz kalmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Van den Boom, 2022).

1.2.2. Risk Faktörleri

EGUS için risk faktörleri arasında genel olarak stres, ulaşım, yüksek enerjili beslenme, uzun süreli ahırda tutulma, aralıklı besleme, yoğun egzersiz ve yarış yer alır (Bell vd., 2007). EGUS'a yol açabilecek klinik belirtiler ve risk faktörleri Çizelge 1.1'de gösterilmiştir (Videla ve Andrews, 2009).

Çizelge 1.1. EGUS için belirlenen risk faktörleri.

Klinik Belirtiler	Risk Faktörleri
Akut kolik	Stres
Tekrarlayan kolik	Taşıma
Aşırı yatma	Yüksek tahıllı besleme
Zayıf vücut kondisyonu	Ahırda kapalı bırakma
Kısmi anorexia	Aralıklı besleme
İştahta azalma	Yoğun egzersiz
Düşük performans	Yarış
Davranış değişiklikleri	Hastalık
İdrara çıkacakmış gibi esneme	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı
Yetersiz enerji	Yönetim/Bakım değişikliği

1.2.2.1. Yaş, Irk, Cinsiyet ve Mizaç Faktörleri

Atlarda gastrik ülserin görülme sıklığında ırk, cinsiyet, yaş ve hayvanın soğuk ya da sıcak kanlı olması etkilidir. Yaşın risk faktörü olarak görülmesiyle ilgili yürütülen bazı çalışmalarda çarşıt sonuçlar bulunmuştur. Standardbred yarış atlarında eğitimde yapılan bir çalışmada, 3 yaşındaki atlarda gastrik ülser şiddetinin 2 yaşındaki atlara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Videla ve Andrews, 2009). Benzer olarak gastrik ülser yönünden en riskli grubun 2-6 yaşlı atlar olduğu bildirilirken, (Chameroy vd., 2006) ırk, yaş ve cinsiyetin gastrik ülseri etkilemediği yönünde çalışmalar da bulunmaktadır (Videla ve Andrews, 2009; Karasu ve Onmaz, 2017). Gastrik ülserin görülme riskinin sırasıyla İngiliz ve Standardbred ırkları atlarda yarış atlarında görülme riskinin daha fazla olduğu, aygırlarda kısıraklara nazaran daha sık görüldüğü; mera özellikleri aynı olan bölgede yaşayan kısıraklarda gebe olanlarda gebe olmayanlara göre daha az mide ülseri oluştuğu belirtilmiştir (Karasu ve Onmaz, 2017). İğdiş edilmiş atlarda (%94), taylarda (%78) ve dişi kısıraklarda (%82) gastrik ülserasyon yüzdesi bildirilmiştir. Ülser riski yaşla birlikte iğdiş edilmişlerde artarken, kısıraklarda ve aygırlarda ise yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir. Ancak bunun nedeni, daha yaşlı atların daha uzun süredir yarış eğitiminde olmaları olabileceği düşünülmektedir (Videla

ve Andrews, 2009). Quarter atların, safkan yarış atlarına kıyasla tipik olarak sakin olduğu ve bu nedenle safkan yarış atlarında daha yüksek EGUS prevalansının (%93) görüldüğü belirtilmiştir (Buchanan ve Andrews, 2003). Sinirli mizaca sahip gösteri atlarının ise sakin gösteri atlarına göre daha fazla ESGD oranına sahip olduğu belirtilmiştir (McClure vd., 1999).

1.2.2.2. Beslenme

Beslenmede kullanılan kaba yem miktarı ve rasyonun içeriği gastrik ülser oluşumunda etkilidir. Tek başına samanla beslemek sindirim sisteminde gastrin miktarını artırdığı; pelet, tahıl veya tatlı yem ile beslemenin ise serumda yemek sonrası gastrin düzeyinde daha yüksek bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle beslenme şeklinin mide asidi salgısını önemli ölçüde etkileyebileceğini belirtilmektedir (Bell vd., 2007). Atların karbonhidrat içerikli besinler (nişasta) ile beslenmesi mide bakterileri tarafından fermentasyona uğratarak uçucu yağ asitlerinin (UYA; asetik, bütirik, propiyonik ve valerik asit) oluşumuna neden olur ve bu asitler mukoza bütünlüğünün yapısını olumsuz etkiler. UYA'ların düşük pH'da, noniyonize olması midenin skuamöz mukozasına girişini kolaylaştırır. UYA'lar; lokal asitleşmeye, sodyum taşınmasının bozulmasına, hücrel şişmeye, enflamasyona ve ülserlere sebep olabilir. Saman ve tahıl, bakteriler tarafından UYA'lara dönüştürülebilen farklı yoğunluklarda fermente edilebilir karbonhidratlar içerir. Düşük mide pH'ında yüksek miktarda nişasta ve düşük miktarda kalsiyum içeren besleme yapılması gastrik ülserasyon oluşumuna ve şiddetinin artmasına neden olabileceği ifade edilmiştir (Nadeau vd., 2003a; Nadeau vd., 2003b; Frank vd., 2005). UYA'ların midedeki yoğunluğu beslenmeden 2-6 saat sonra en yüksek seviyededir ve gıda mideden çıktıkça hızla azalır. Bu etkiler, yüksek proteinli bir diyetin tamponlama kapasitesi ile dengelenebilir. Bu nedenle, yüksek karbonhidratlı bir diyet ile beslerken, proteinin önemli bir bileşenini de dahil etmenin önemli olduğu belirtilmiştir (Nadeau vd., 2000).

Vücut ağırlığına oranla günlük 2g/kg'dan fazla nişasta içeren yemle beslenen atlarda EGUS riski iki katına çıkar. Saman tek başına kaba yem kaynağı olarak kullanıldığında skuamöz mukoza ülserleri 4,5 kat artar çünkü samanın mide asidi üzerindeki baskılayıcı etkisi oldukça azdır. Bunun sebebi düşük protein ve kalsiyum içeriğinin yanı sıra fiziksel

yapısı itibariyle mukoza üzerindeki iritan etkisidir. Ayrıca, rasyona fazla miktarda nişasta oranı yüksek yemlerin eklenmesi skuamöz mukoza epiteli üzerindeki asidik faktörleri de arttırdığı ifade edilmektedir (Luthersson vd., 2009).

Samana serbest erişimi olan atlarda mide pH'sının, saman ve konsantrelerle beslenen atlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (Van den Boom, 2022). Yonca samanındaki daha yüksek UYA konsantrasyonlarına rağmen, yonca (*Medicago sativa*) samanı ile beslenen atların, ot samanı ile beslenenlere kıyasla ülser prevalansının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, alındıktan sonra 6 saate kadar tamponlama sağlayan yonca samanının yüksek protein ve kalsiyum içeriği ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Nadeau vd., 2000). Bununla birlikte, yonca samanı ve peletlenmiş konsantre bir diyetin, Coastal Bermuda samanı ile beslenen atlara göre daha düşük gastrik ülser skorlarına sahip olduğunu belirlenmiştir (Lybbert vd., 2007). Ayrıca, yonca samanı ve tahılla beslenen atların, tahılsız brome otu samanıyla beslenen atlara kıyasla daha yüksek mide pH seviyesine ve daha düşük ülser skorlarına sahip olduğu bulunmuştur (Nadeau vd., 2000).

Çiğneme, tükürük sentezini uyarır. Kaba yemlerin çiğnenmesi için harcanan süre, konsantre yemlere kıyasla daha uzundur. Tükürük salgısının yeterli miktarda üretimi, mide asidi üzerinde baskılayıcı bir etki gösterir. Merada otlama sırasında tükürük salgısının artması, gastrik ülser riskinin azalmasına katkı sağlar (Karasu ve Onmaz, 2017). Merada otlayan atlarda sürekli tükürük salgısının olması, tükürük bikarbonatının tamponlama etkisi ve sürekli yem geçişinin mide pH'sının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Murray ve Schusser, 1993).

Atların gündüz saatlerine kıyasla akşam saatlerinde daha az yem tüketmesi ve buna bağlı olarak proksimal midede daha az tükürük üretimine ve düşük pH ortamına neden olduğu belirtilmiştir (Videla ve Andrews, 2009). Proksimal mide pH'ının sabahın erken saatlerinde (1:00 ila 9:00) daha düşük olduğunu belirtilmiştir (Husted vd., 2008).

Atların mide mukozası, özellikle yem tüketiminin olmadığı dönemlerde periyodik olarak yüksek derecede asidik koşullara maruz kalmaktadır. Yirmi dört saatlik yem yoksunluğu sonucunda ortalama gastrik pH'nın 1,6'ya kadar düştüğü; buna karşılık atların serbestçe saman tüketebildiği koşullarda 24 saatlik ortalama pH değerinin 3,1 olduğu

bildirilmiştir (Murray ve Eichorn, 1996).

Skuamöz mukoza, aralıklı beslemeye maruz kalan atlarda ülserasyona en duyarlı olanıdır. Günde iki kez beslenen atların %75'inde ve günde 3 kez beslenen atların %57,9'unda gastrik ülser saptanmıştır. Düzenli beslenen atların yaklaşık %58'inde gastrik ülser bulunurken, düzensiz beslenen atların %75'inde gastrik ülser belirlenmiştir. Ayrıca, aktif yarış antrenmanı yapmayan hobi atlarında yapılan bir çalışma, yemle besleme aralığı 6 saati aştığında gastrik ülser riskinin arttığı ifade edilmiştir (Videla ve Andrews, 2009).

Su tüketim sıklığı ile ilgili olarak padokta su erişimi olmayan atlarda padokta sınırsız su erişimi olanağı olan atlara kıyasla gastrik ülser görülme olasılığının midenin tüm bölümlerinde 2,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Luthersson vd., 2009).

1.2.2.3. Ahırda Tutma

Ahıra kapatılmanın EGUS için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada ahırlarda barındırılan yedi attan altısında gastrik ülser olduğu (7 attan 6'sı) ve bu atların meraya çıktıktan 7 gün sonra var olan gastrik ülserin iyileştiği (7 attan 5'i) belirtilmiştir (Murray ve Eichorn, 1996). Atlarda barınmayı değerlendiren bir başka çalışmada, tek başına ahırlarda barındırılan, bir refakatçiyle birlikte ahırlarda barındırılan veya çim padokunda barındırılan atlarda proksimal mide ve ventral mide pH'ının önemli ölçüde değişmediği; proksimal midedeki pH seviyesi barınaktan bağımsız olarak sabahın erken saatlerinde (yem alımı en düşük seviyede) daha düşük ölçüldüğü belirtilmiştir (Husted vd., 2008). Bu nedenle, ahırda tutulan atlarda EGUS riskini artıran diğer faktörlerin rol oynadığı belirtilmiştir (Husted vd., 2008).

Ahırda tutulan atlar tipik olarak günde iki büyük öğün beslenir. Bu öğünler geleneksel olarak tahıl bakımından yüksektir ve hızlı tüketilir, bu da tükürük üretiminde azalmaya ve mide içeriğinin daha az tamponlanmasına yol açar. Ayrıca, yüksek tahıllı diyetler, yerleşik mide bakterileri tarafından UYA'lara fermente edilebilir ve bu da asit ortamında ülserasyona yol açabileceği ifade edilmiştir (Videla ve Andrews, 2009).

1.2.2.4. Egzersiz ve Stres

Antrenman yapan ve yarışa katılan atlar EGUS için yüksek risk altındadır. (Vatistas vd., 1999a; Vatistas vd., 1999b; Orsini vd., 2009). Haftalık antrenman yapan yarış atlarında

gastrik ülser görülme olasılığının 1,7 kat arttığı belirtilmiştir (Karasu ve Onmaz 2017). Ayrıca antrenman ve yarış atlarında EGUS görülme sıklığının %77-88 arasında olduğu ifade edilmiştir (Lorenzo-Figueras ve Merritt, 2002).

Egzersiz, midenin kasılmasıyla asidin glandüler mukozadan, skuamöz mukozaya geri akmasına ve yaralanmaya sebep olduğu ve azalan gastrik motiliteye ya da artan intragastrik basınca bağlı olarak skuamöz mukozanın ülserasyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. İkinci olarak ise, karın kaslarının hareketinin veya artan solunum çabasının sonucu olabileceği ve normalde meydana gelen dorso-ventral pH gradyanının bozulması sonucu oluşabileceği belirtilmiştir (Furr vd., 1994; Lorenzo-Figueras ve Merritt, 2002). Ayrıca, egzersiz yapan atlarda serum gastrin konsantrasyonunda bir artışın meydana geldiği gösterilmiştir (Furr vd., 1994). Serum gastrinindeki bu artış, asit hasarına yol açabilen glandüler HCI sekresyonunu etkilediği belirtilmiştir (Bell vd., 2007). Yoğun eğitime ve yarışa katılan atların, hobi amaçlı kullanılan atlara kıyasla daha yüksek ülser prevalansına sahip olduğunu birçok çalışmada ortaya konulmuştur (Videla ve Andrews, 2009).

Stres genellikle atlarda gastrik ülser için bir risk faktörü olarak belirtilmektedir. Haftada beş veya daha fazla gün egzersiz yapılmasının EGGD gelişme riskini belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Bu durum değişmiş gastrik kan akımı veya fizyolojik stres ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak 201 yarış antrenmanında olmayan at üzerinde yapılan bir çalışmada egzersizin tek faktör olmadığı ifade edilmektedir (Van den Boom, 2022).

Yapılan bir çalışmada eşzamanlı kas-iskelet sistemi hastalığı olan atların EGGD için farmasötik tedaviye dirençli olma olasılığının daha yüksek olduğunu ve ağrının neden olduğu stresin mide hastalığında potansiyel rolü olduğu ifade edilmiştir (Klinck vd.,2025). Bir başka çalışmada, uzun süreli stresin ESGD ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (Prinsloo vd., 2019).

1.2.2.5. Bakteri Kolonizasyonu

Helicobacter, *Campylobacter*, *Arcobacter* ve *Wolinella* cinsleri filogenetik olarak, daha önce *proteobakterilerin* alt sınıfı olarak bilinen *Epsilonproteobacteria*'ya aittir (Murray vd., 1990). Son on yılda, *Helicobacter* cinsinin türleri tanımlanmıştır ve *Helicobacter* türleri gastrit veya gastrik ülser olan insanlarda ve hayvanlarda tespit edilmiştir

(Fox, 2002).

Atlarda yapılan bir çalışmada 15 atın midesinde *Helicobacter pylori*'ye genel olarak benzer bir morfolojiye sahip çubuk şeklinde organizmaların varlığı bildirilmiştir (Dimola ve Caruso, 1999). İlk olarak Moyaert vd. (2007a) sefalotin ve nalidiksik aside dirençli ve metronidazole duyarlı iki yeni suşun 16S ve 23S rRNA gen dizilerinin analizi ile, bunların *Helicobacter* cinsi içinde tek bir türü temsil ettiği belirlenmiştir. 16S rRNA gen dizisi benzerliği açısından *Helicobacter pullorum* ve *Helicobacter canadensis*'e %98 benzerlik gösteren *Helicobacter equorum*'u klinik olarak sağlıklı 2 atın fekal örneklerinden izole etmişlerdir (Moyaert vd., 2007a). Venezuela'da 20 safkan İngiliz atında otopside toplanan skuamöz ve glandüler mukoza örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada yedi atta gastrik ülser, beş atta gastrit ve altı atta gastrit ve ülser olduğu, iki atın sağlıklı mide mukozasına sahip olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada gastrik ülser olan yedi attan ikisinde, gastritli beş attan üçünde, her iki patolojisi olan altı attan beşinde ve mide mukozası normal olan bir atta *Helicobacter* benzeri DNA tespit edildiği ve *Helicobacter* cinsinin, atların mide mukozasını kolonize edebileceği bildirilmiştir (Contreras vd., 2007).

Özel sektöre ait 120 sağlıklı atın, 227 sağlıklı binicilik okulu atının ve 239 hastanede yatan atın dışkı numunelerinde *H. equorum*' un DNA incelemesi yapılmıştır. Bu inceleme sonucunda özel sektöre ait atların %0,8'inde, binicilik okulu atlarının %3,1'inde ve hastanede tutulan atların %7,9'nun dışkısında *H. equorum*-DNA saptanmıştır (Moyaert vd., 2007b). *H. equorum*' un taylarda da oldukça yaygın olduğu bildirilmiştir (Moyaert vd., 2009). Benzer bir çalışmada gastroskopik muayenesi yapılan 27 atta glandüler mukozadan alınan biyopsi materyalinde *H. pylori* ve/veya *H. equorum* yönünden test edilmiş ve mide patolojisi ile ilişkili olmadığı kanısına varılmıştır (Bezdekova ve Futas, 2009). Birçok çalışmada, EGUS oluşumunda *Helicobakter* türleri ile arasında tam bir ilişki belirlenemediği belirtilmiştir (Vokes vd., 2023). At midesi, attan ata değişen bol miktarda ve çeşitli mukozal mikrobiyota barındırdığı (*Firmicutes* (%50,0), *Proteobacteria* (%18,7), *Bacteroidetes* (%14,4), ve *Actinobacteria* (%9,7)) saptanmıştır (Dong vd., 2016).

Atların midesinden *Escherichia coli* de kültürlenmiştir. Atlara benzer bir bileşik mideye sahip olan sığırlarda, oral olarak verilen *E. coli*, hızla kolonize olarak asetik asit

kaynaklı gastrik ülsera sebeo olduğu ve iyileşmeyi yavaşlattığı belirlenmiştir (Elliott vd., 1998). Atların midesindeki bakteriyel kolonizasyonun ülser iyileşmesini geciktirebildiğı bildirilmiştir (Videla ve Andrews, 2009).

1.2.2.6. Taşıma

Atlar yarış, üreme ve diğere amaçlar için sık sık seyahat ederler (McClure vd., 2005). EGUS oluşumunda taşımanın da risk faktörlerinden biri olduğı belirtilmiştir (Buchanan ve Andrews, 2003). Taşımanın gastrik ülser veya mide pH'ı üzerindeki etkilerine ilişkin şu anda sınırlı kanıt olmakla beraber taşıma esnasında artan kalp hızı ve serum kortizol konsantrasyonları gibi fizyolojik stres tepkileri, beslenme ve su tüketimindeki değışiklikler, gastrointestinal mikrobiyotadaki değışiklikler (Friend, 2000; Schoster vd., 2016), solunum yolları hastalıkları ve bağışıklığın baskılanması gastrik ülserasyona katkıda bulunabilecek faktörlerle ilişkili olduğı ifade edilmiştir (Buchanan ve Andrews, 2003). Yirmi atın dahil olduğı bir çalışmada (14 Standardbred, 10 Thoroughbred ve 2 Warmblood kısarak) taşımanın, artan gastrik skuamöz ülserasyon ve artan mide sıvısı pH'ı ile ilişkili olduğı belirtilmiştir. Aynı çalışmada, mukozal hasara aracılık eden duodenal safra tuzları ve kısa zincirli yağ asitleri gibi faktörlerle birlikte bozulmuş mide boşalmasının ve alkali ince bağırsak içeriğinin geri akışının bir sonucu olabileceğı ortaya konulmuştur (Padalino vd., 2020).

1.2.2.7. Nonsteroid Antiinflatuar İlaçların (NSAİİ) Kullanımı

Nonsteroid antiinflatuar ilaçların prostaglandin sentezini engelleyerek mide mukozasında mukus üretiminin azalmasına, HCl sekresyonunun artmasına ve mukozal kan akışının azalmasına, yangı ve hipoksi oluşumuna bağılı ülserasyona sebep olabileceğı belirtilmiştir (Navab ve Steingrub, 1995; Karasu ve Onmaz, 2017).

Çoğı ülserojenik NSAİİ bazal gastrik mukozal prostaglandin düzeylerini azaltır. Prostaglandin E2 kaybının gastroduodenal erozyon ve ülser patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Buna rağmen siklooksijenaz -1 (COX-1) ve siklooksijenaz -2 (COX-2)' i baskılayan fenilbutazon'nun bazal prostaglandin azalması olmaksızın topikal hasara yol açarak ülserasyona neden olduğı belirtilmiştir (Pedersen vd., 2018b).

NSAİİ uygulanmasının bazı atların glandüler mukozasında gastrik ülserlere neden olduğı bildirilse de Orsini (2000) NSAİ ilaçların EGUS'un ana nedeni olarak görülmemesi

gerektiğini belirtmiştir (Orsini, 2000). Bazı çalışmalarda ise NSAİİ'lerin uygulanması ile glandüler gastrik ülserasyon arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (Vatistas vd., 1999b).

Atlarda akut karın ağrısı tedavisinde daha çok NSAİİ'ler tercih edilmektedir. Atlarda kolik sırasında ağrıyı kontrol altına almak için intravenöz yolla NSAİİ olarak ketoprofen fenilbutazon veya flunixin meglumin'in önerilen dozdan yüksek miktarda kullanımının gastrik ülser oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir. Bu ilaçlar özellikle flunixin meglumin, akut kolik ile ilişkili karın ağrısını azaltmada çok etkilidir, ancak EGUS'lu atlarda kullanımlarını riskli hale getiren birçok yan etki bildirilmiştir (MacAllister vd., 1993). Reed vd. (2006) NSAİİ'ler tek veya kombine olarak kullanmanın ülser gelişimi üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmada, kombine kullanımlarının ülser gelişim riskini arttırabileceği ve bu nedenle dikkatle kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (Reed vd., 2006).

Fenilbutazon ve meloksikam uygulamalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, 14 günlük tedavi sonrasında fenilbutazon'un gastrik mukozal geçirgenliği arttırdığı, buna karşın meloksikamın benzer bir etki göstermediği bildirilmiştir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin, non-selektif NSAİİ'lere kıyasla gastrik mukozaya daha az etki ettiği belirtilmiştir (D'Arcy-Moskwa vd., 2012). Benzer şekilde, fenilbutazonun 4,4 mg/kg dozda 7 gün süreyle uygulanmasının, bazal glandüler gastrik PGE₂ konsantrasyonunda azalma ile ilişkili olmaksızın glandüler gastrik ülser oluşturduğu gösterilmiştir (Pedersen vd., 2018b).

COX-1 ve COX-2 baskılayan non-selektif NSAİİ olan naproksenin (10 mg/kg, PO) gastrointestinal yan etkilere yol açmadığı ve gastrik ülser gelişimine neden olmadığı bildirilmiştir (Della Rocca vd., 2014). Buna karşın COX-1 ve COX-2 baskılayan flunixin meglumin (1,1 mg/kg, IM) ve ketoprofenin (3,3 mg/kg, IM) 10 gün süreyle uygulanmasının farklı derecelerde gastrik ülser oluşumuna neden olduğu ifade edilmiştir (Ali ve Gholi, 2012).

Fenilbutazon'un tetiklediği EGGD'nin omeprazol uygulaması ile iyileştirilebildiği ancak bağırsak komplikasyonlarında artışa neden olduğu için NSAİİ'ler ile omeprazol'un birlikte reçete edilmesinde dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır (Van den Boom, 2022).

1.2.3. Klinik Belirtiler

Gastrik ülserlerin asemptomatik seyredebildiği gibi, çok çeşitli klinik belirtilere de yol açabildiği bildirilmektedir. Bu belirtiler arasında iştahsızlık, zayıf vücut kondisyonu, kilo kaybı, ishal, düşük performans, kolik ve davranış değişiklikleri yer almaktadır. Ayrıca spesifik olmayan; baş sallama, dış gıcırdatma, tüy değişikliği, sinirlilik, saldırganlık, ahır duvarına tekme atma, tahta çiğneme, kendine zarar verme ve flehmen hareketi gibi davranış değişiklikleri gözlenebileceği bildirilmiştir (Buchanan ve Andrews, 2003; Camacho-Luna vd., 2018; Van den Boom, 2022). Ayrıca, yarış atlarında EGUS' a bağlı klinik belirtiler olarak dış gıcırdatma, tüy değişikliği, sinirlilik, saldırganlık, kendine zarar verme gibi davranış değişikliklerinin olabileceği ifade edilmiştir (Varley vd., 2019). Atlarda gastrik ülserin en yaygın belirtisi tekrarlayan kolik olmasına rağmen, kolik belirtisi göstermeyen atlarda gastrik ülserin gastroskopik muayene ile belirlenebileceği belirtilmiştir (Rabuffo vd., 2009). Bu klinik belirtilerden hangisinin ESGD hangisinin EGGD ile ilişkili olduğunun belirlenmesinin oldukça zor olduğu ifade edilmiştir (Van den Boom, 2022). Mide çıkış tıkanıklığı olan taylarda EGUS'un klinik belirtileri gastroduodenal ülser belirtilerini de (dış gıcırdatma, aşırı tükürük salgısı, uyuşukluk, kolik, sık sık yatma, ağızda süt köpürtme veya salya akıntısı, dil sarkması, ishal ve zayıf görünüm) kapsar (Zavoshti ve Andrews, 2017).

Yetişkin atlarda ve taylarda çok sayıda klinik belirtili ESGD'ye atfedilmiş olmasına rağmen, bu belirtilerden herhangi biri ile gastroskopide elde edilen bulgular arasında doğrudan bir ilişkiyi destekleyen çok az kanıt bulunabilmiştir. Mevcut kanıtlar genellikle çelişkilidir ve bu nedenle ESGD'nin klinik önemini belirlemenin zor olabileceği bildirilmiştir (Sandin vd., 2000; Sykes vd., 2015).

Ayrıca, EGUS'u düşündüren klinik belirtilerle başvuran atlardan gastrik ülsere ilişkin hiçbir gastroskopik kanıt bulunmayabilir. Murray vd. (1989)'larının yaptığı bir çalışmada, düşündürücü klinik belirtileri olan atların 80/87'sinde gastrik ülser bulunurken, klinik belirtileri olmayanların yalnızca 52/100'ünde gastrik ülser görülmüştür (Murray vd., 1989).

1.2.4. Prevalans

Safkan yarış atlarında gastrik ülser prevalansının %66 ila %93 arasında olduğu

bildirilmektedir. Eğitim süresi arttıkça ve atlar yarışa başladıkça prevalansın %80 ila %100'e çıktığı, en sık gastrik mukozanın margo plicatusa bitişik skuamöz kısmında olduğu ifade edilmiştir (Hammond vd., 1986; Murray vd., 1996). Genel olarak yarışa katılan ve yarış antrenmanı yapan atlarda %90, tam çalışan hobi atlarında %58 civarında olduğu bildirilmektedir. Hafif antrenman yapan veya hiç antrenman yapmayan hobi atlarında gastrik ülserlerin yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilgili çok az bilgi bulunduğu ifade edilmektedir (Murray vd., 1996). Luthersson'un (2009) 201 adet (7 ay- 27 yaş) Danimarka atında yaptığı bir çalışmada; EGUS şiddet skoru ≥ 2 olanların görülme sıklığı %53 olduğu ve en şiddetli lezyonlar margo plicatus'ta gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada, yaşlı atların klinik olarak anlamlı olmasa da hem glandüler hem de glandüler olmayan bölgelerde lezyonlara sahip olma olasılıkları daha yüksek olduğu; farklı yaş ve ırklarda ve farklı çalışma koşullarına sahip atlarda EGUS lezyonlarının lokasyonun farklı bölgelerde olduğu tespit edilmiştir (Luthersson, 2009). Polonya'da farklı ırklardan 108 hobi atının gastroskopik muayenelerinde, hafif klinik belirtileri olan atlarda grubunda gastrik ülserin genel prevalansı %59 ve klinik olarak sağlıklı atlarda %40 olarak tespit edilmiştir (Niedźwiedz vd., 2013). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 162 at üzerinde yapılan bir çalışmada, atların %58'inde antrum ve pilor bölgesinde ülserasyon olduğu gösterilmiştir (Murray vd., 2001a). Yapılan geniş çaplı bir çalışmada ise 345 atın 296'sında (%86) skuamöz mukozada ülserasyon olduğu ve 83'ünde (%47) pilorus bölgesinde ülser olduğu belirlenmiştir (Begg ve O'Sullivan, 2003).

1.2.5. Histopatoloji

Gastrik ülser atlarda oldukça yaygındır. Skuamöz bölgedeki lezyonlar hiperkeratoz, noktasal skar, yaygın erozyon ya da ülserasyon ve margo injuria; glandüler bölgedeki lezyonlar hiperemi, fokal erozyon ve ülserasyon olarak sınıflandırılmaktadır (Martineau vd., 2009). Çoğu gastrik lezyonun peptik hasara karşı duyarlı margo plicatus'un bitişğinde, skuamöz epitelial astarda geliştiği ifade edilmiştir (Murray vd., 2001b; Hewetson ve Tallon, 2021).

1.2.6. Derecelendirme

At Mide Ülseri Konseyi (EGUC) tarafından atlarda skuamöz ve glandüler mide ülseri 5 kategoride derecelendirilmiş olup (Bell vd., 2007; Wise vd., 2021), bu derecelendirme

sistemi çizelge 1.2’de gösterilmiştir (Wise vd., 2021).

Çizelge 1.2. Lezyon derecelendirme sistemi.

DERECE	SKUAMÖZ MUKOZA	GLANDÜLER MUKOZA
0	Hiperkeratoz yok ve epitel tabaka sağlam	Hiperimi yok ve epitel tabaka sağlam
1	Hiperkeratoz bölgeleri var, ancak mukoza sağlam	Hiperemi bölgeleri var, ancak mukoza sağlam
2	Küçük tek veya çok odaklı lezyon	
3	Büyük tek ve yaygın lezyonlar	
4	Geniş lezyonlar, derin ve belirgin ülser alanları	

1.2.7. Teşhis Yöntemleri

EGUS, gastroskopik inceleme ile teşhis edilen, spesifik olmayan klinik belirtilere sahip, atların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan ve subklinik olduğunda bile fiziksel performansı etkileyen dünya çapında yaygın bir klinik durum olarak ifade edilmiştir (Muñoz-Prieto vd., 2022a; Muñoz-Prieto vd., 2023). EGUS teşhisinin ana sınırlamalarından biri, klinik belirtilerinin (düşük performans, tekrarlayan kolik, yetersiz veya zayıf vücut kondisyonu) spesifik olmamasıdır. Ek olarak, bazı hayvanlar herhangi bir klinik semptom göstermeden mide lezyonlarına sahip olabileceği belirtilmiştir (Sykes vd., 2015).

Gastroskopi, at midesinin iç yüzeyinin doğrudan görüntülenebildiği, EGUS tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilen bir tanı prosedürüdür (Sykes vd., 2015; Vokes vd., 2023). Günümüzde modern ve teknolojik at kliniklerinde video endoskopi ve görüntüleme ekipmanlarının yaygınlaşması, gastroskopinin rutin bir tanı prosedürüne dönüşmesini sağlamıştır. Gastroskopi süresince özofagus, kardiya, margo plicatus, skuamöz mukoza, fundus, glandüler mukoza ve pilor bölgesi sistematik olarak değerlendirilmektedir. Glandüler mukozada görsel bulgunun altta yatan hastalığın şiddetinin zayıf bir göstergesi olduğu durumlarda gastroskopi ile eş zamanlı mukozal biyopsi alınması tanıyı destekleyebileceği bildirilmiş; biyopsi materyalinin histopatolojik ve mikrobiyolojik analizi ile lezyon tipinin ve şiddetinin belirlenmesine katkı sağladığı ifade edilmiştir (Lensing ve Barton, 2026).

Ancak gastroskopinin pahalı olması, zaman alması ve çoğu veteriner hekimin kolayca

elde edememesi nedeniyle tarama testi olarak pratik değildir (Hewetson vd., 2017). Bu nedenle gastroskopik muayeneye ek olarak bazı biyobelirteçler gibi yeni invaziv olmayan teşhis tekniklerinin keşfi, teşhis için çok uygun bir yardımcı olabilir. Tıbbi amaçlar için, bir biyobelirteç, somut bir klinik durumun tespiti ve teşhisi, klinik seyrin izlenmesi ve hatta sonucun tahmin edilmesi için yararlı olabilecek biyolojik bir gözlem olarak tanımlanmıştır (Aronson ve Ferner, 2017). Son zamanlarda, EGUS'tan etkilenen atlarda adenoazin deaminaz (ADA) gibi bazı tükürük biyobelirteçleri incelenmiştir. Bu enzimin EGUS'a sahip atlarda sağlıklı olanlara oranla artışı görülmüştür. Ayrıca, sağlıklı hayvanlara kıyasla EGGD'li atların tükürüğünde; tükürüğün ferrik indirgeyici aktivite (FRAS), ürik asit (UA) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) gibi oksidatif stresle ilgili diğer biyobelirteçler artarken, ESGD vakalarında anlamlı bir artış olmadığı bildirilmiştir (Contreras-Aguilar vd., 2022). Başka bir çalışmada, atların tükürüklerini ESGD ve EGGD ile karşılaştıran proteomik bir yaklaşım; arginaz, serpin B5 ve keratinler 15 ve 4 gibi epitelyal regülasyonla ilgili proteinlerin ESGD'de, EGGD'ye kıyasla artışı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada ESGD sahip atlarla sağlıklı atlardan alınan tükürük örneklerinde, ESGD atlarda glutaredoksin, serpin B5, transmembran proteaz serin ve WDR1 (WD repeat domain 1 proteini) geninin artış gösterdiği belirlenmiştir (Muñoz-Prieto vd., 2022b). Başka bir çalışmada, gastroskopik muayene ile gastrik ülser tanısı konulan 147 attan alınan tükürük analiti bazı parametreler; Enzimler: adenoazin deaminaz 1 (ADA1) ve 2 (ADA2) izoenzimleri, alkalın fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), butirilkolinesteraz (BChE), kreatin kinaz (CK), γ -glutamil transferaz (GGT), lipaz, laktat dehidrojenaz (LDH) ve α -amilaz (sAA). Metabolitler ve proteinler: kreatinin (CRE), d-dimer, ferritin(Ferr), toplam kolesterol (TChol), toplam proteinler (TP), trigliseritler (Trig) ve üre redoks biyobelirteçleri: AOPP, FRAS ve UA. Mineraller: toplam kalsiyum (Ca) ve fosfor (P). Bu çalışma sonucunda bazı analitlerin (ADA1, ADA2, ALP, AST, BChE, CK, gGT, LDH, sAA, Ferr, TP, Trig, üre, FRAS, UA, Ca ve P) sağlıklı atlarla karşılaştırıldığında EGUS sahip atlarda yükseldiği belirlenmiştir. Bu analitlerden UA, Trig ve Ca, benzer klinik belirtileri olan ancak ülseri olmayan diğer hastalıkları olan atlara kıyasla EGUS'lu atlar arasında önemli bir ayırt etme gücüne sahip olabileceği ifade edilmiştir (Muñoz-Prieto vd., 2022a).

1.2.8. Tedavi

Antiülseratif tedavinin amacı ağrıyı hafifletmek, klinik belirtileri ortadan kaldırmak, iyileşmeyi hızlandırmak, ikincil komplikasyonları ve nüksetmeyi önlemektir. EGUS tedavisinin temel dayanağı mide pH'ını arttırmak ve midede HCl sekresyonunu baskılamaktır. Mide ülserinin tekrarlama riskinin yüksek olması nedeniyle, nüks etmeyi önlemek için etkili asit kontrolünün ardından uzun süreli bir tedavinin uygulanması gerektiği belirtilmiştir (Zavoshti ve Andrews, 2017). ESGD'nin spontan iyileşmesi değişkendir, antrenman yapan atlarda %5'ten az ve meradaki atlarda %55'e kadar bildirilen iyileşme oranları vardır, ancak özellikle antrenman yapan atlarda iyileşmeyi sağlamak için farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. EGUS'un tedavisine yönelik pek çok yaklaşım vardır, ancak bunlardan en önemlisi, midede ülserin iyileşmesine izin veren bir ortam oluşturan asit baskılayıcı tedavidir. İnsanlarda mide ülserlerini tedavi etmek için birçok farmakolojik ajan mevcuttur, ancak çok azının EGUS'un tedavisinde ve önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Rabuffo vd., 2002; Zavoshti ve Andrews, 2017; Hewetson ve Tallon, 2021).

1.2.8.1. Antiasitler

Antiasitler (alüminyum veya magnezyum hidroksit) tek başına EGUS tedavisinde etkisiz olduğu düşünülmektedir. Ancak, sükröz oktasülfat ve alüminyum oksit kombinasyonu olan sükralfat ülserleşmiş mukozaya yapışarak bir bandaj oluşturması; prostaglandin E1 ve mukus salgılamayı uyarması nedeniyle glandüler gastrik ülser tedavisinde tavsiye edilmektedir (Zavoshti ve Andrews, 2017). Yüksek miktarda kalsiyum karbonat ve protein içeren yonca kuru otu ile yapılan diyet çalışmaları, ahırda tutulan ve egzersiz yapan atlarda glandüler olmayan mide ülseri skorlarını iyileştirdiği ve mide pH'ını arttırdığı belirlenmiştir (Andrews vd., 2006). Ayrıca, yapılan çalışmalarda alüminyum hidroksit (30 g) ve magnezyum hidroksit (15 g) karışımı antiasitlerin, atlarda mide pH'ını arttırmada orta ve kısa süreli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Clark vd., 1996). EGUS tedavisinde antiasitlerin kısa aralıklarla tekrar edilmesi zorunluluğu ve uzun süreli kullanımına bağlı elektrolitlerin (kalsiyum, magnezyum, fosfor) emilimini engelleyebilmeleri nedeniyle alüminyum hidroksit/magnezyum hidroksit gibi antiasitlerin EGUS'un klinik belirtilerini hafifletebileceği ancak mide ülserlerinin iyileşmesinde etkili olamayacağı belirtilmiştir (Buchanan ve Andrews, 2003).

1.2.8.2. H2 Reseptör Antagonistleri

Histamin-2 (H2) reseptör antagonistleri, parietal hücre H2 reseptörlerine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve yarışmalı olarak inhibe ederek HCl salgılanmasını baskılar. Ayrıca bu ajanların gastrin ve asetilkolin tarafından uyarılan asit sekresyonlarını da inhibe edebileceği (Buchanan ve Andrews, 2003); beslenme ve pentagastrinle uyarılan asit sekresyonunu da kısmen azaltabileceği bildirilmiştir (Bell vd., 2007).

Ranitidin, simetidin, ve famotidin atlarda H2 reseptör antagonisti olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçların atlarda etki gücü sırasıyla famotidin> ranitidin> simetidin şeklinde olduğu bildirilmiştir. Atlarda ranitidin, simetidine göre üç ila dört kat daha güçlü kabul edilir ve famotidin, ranitidine göre yaklaşık iki ila üç kat daha güçlü kabul edilmektedir (Bell vd., 2007).

Simetidin'in hepatik mikrozomal enzimleri baskılayan ve ilk geçiş etkisine uğrayan bir H2 reseptör antagonistidir (Buchanan ve Andrews, 2003). Simetidin ranitidinden daha az etkilidir ve değişken bir oral emilime sahip olduğu belirlenmiştir (Bell vd., 2007). Oral yolla omeprazol (günde bir kez 4 mg/kg ve 2mg/kg) ile simetidin (günde üç kez 20 mg/kg) kıyaslandığında, yarış antrenmanlarında atlarda EGUS'un iyileştirilmesinde yeteri kadar etkili olmadığı ifade edilmiştir (Nieto vd., 2001). Atlarda mide ülserinin tedavisinde simetidin'in günlük 11 mg/kg intravenöz (IV) veya 48 mg/kg oral (PO) dozlar kullanılması gerektiği belirtilmiştir (Bell vd., 2007). Buna karşın, güncel çalışmalarda EGUS tedavisinde simetidin kullanımı tavsiye edilmemektedir (Zavoshti ve Andrews, 2017; Vokes vd., 2023).

Ranitidin pek çok araştırmacı tarafından EGUS tedavisinde oral yolla 8 saatte bir 6,6 mg/kg kullanılabileceği belirtilmiştir (Hwang vd., 2022). Antrenman altındaki 60 yarış atı üzerinde yürütülen kontrollü bir çalışmada, 28 gün boyunca günde üç kez 6,6 mg/kg oral ranitidin uygulamasının skuamöz gastrik ülser skorlarını düşürdüğü; ancak omeprazolün ranitidine kıyasla belirgin biçimde daha iyi iyileşme sağladığı ortaya konmuştur (Lester vd., 2005). Ranitidin asit baskılama etkisinin atlar, dozlar ve uygulama süresi arasında değişkenlik gösterdiği ifade edilmiştir (Vokes vd., 2023).

Skuamöz mide ülserlerinin tedavisinde gastroskopi sonuçlarına göre, omeprazolün ranitidine göre daha iyi iyileşme sağladığı belirtilmiştir (Hwang vd., 2022). Ayrıca,

ranitidinin omeprazolle (28 gün) benzer iyileşmeyi sağlamak için günde üç kez oral uygulama ve daha uzun bir tedavi süresi (45-60 gün) gerektirdiği ifade edilmiştir (Sykes ve Jokisalo, 2015).

Famotidin, EGUS tedavisinde sıklıkla kullanılan güçlü bir H₂ reseptör antagonistidir. Famotidinin (2,0 mg/kg), ranitidin (6,6 mg/kg) ile karşılaştırıldığında gastrik sıvı pH'ını artırmada yaklaşık 3 kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Zavoshti ve Andrews, 2017). Famotidin, yarı ömrü 2 saat olan ve oral uygulama sonrası biyoyararlanımı %13 olan güçlü bir H₂ reseptör antagonistidir. Önerilen dozlar günde iki kez 0,3 mg/kg in IV veya 2,8 mg/kg PO şeklindedir. Önerilen parenteral dozun üç katı verilen bir atta, tıbbi olarak tedavi edilen kolik ile karakterize hafif famotidin toksisitesi bildirilmiştir (Bell vd., 2007).

1.2.8.3. Proton Pompa İnhibitörleri

1.2.8.3.1. Omeprazol

EGUS tedavisinde omeprazol, gastrik asidin baskılanması için tercih edilen bir ilaçtır. Asitli ortamda, omeprazol mide parietal hücresinin salgı yüzeyindeki H⁺/K⁺ adenozin trifosfataz'a geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve hidrojen iyonlarının mideye taşınmasını engeller. Hücre üzerindeki bu etkisi nedeniyle omeprazol genellikle proton pompa blokeri olarak adlandırılır. Mide asidi sekresyonu üzerindeki etkisinin doza ve zamana bağlı olduğu bildirilmiştir (Buchanan ve Andrews, 2003; Hewetson ve Tallon, 2021). Lezyonların iyileşmesi için 0,5–4 mg/kg arasında değişen dozlar bildirilmiştir (Hewetson ve Tallon, 2021).

Safkan yarış atlarında günde bir kez oral yolla 4 mg/kg omeprazol macununun gastrik ülser iyileşmesinde etkili olduğu; 2 ve 4 mg/kg omeprazol macunun oral yolla uygulanmasının safkan yarış atlarında gastrik ülserin tekrarlamasını engelleyebileceği belirtilmiştir (Andrews vd., 1999).

Farklı oral omeprazol formülasyonlarının göreceli farmakokinetiği üzerine yapılan araştırmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır (Vokes vd., 2023).Beş oral omeprazol konsantrasyonu arasındaki farmakokinetiği karşılaştıran bir çalışmada tamponlu bir formülasyon ve iki enterik kaplı granül formülasyonunun referans enterik kaplı granül

formülasyonundan hiçbir farkı olmadığı bildirilmiştir (Sykes vd., 2016).

Bunlardan farklı olarak, bir çalışmada enterik kaplı granül formülasyonunun (1 mg/kg) macun formülasyonuna (4 mg/kg) kıyasla 1,26 kat daha yüksek rölatif biyoyararlanıma sahip olduğu belirtilmiştir (Birkmann vd., 2014).

Oral omeprazol ve uzun etkili enjekte edilebilir omeprazol preparatlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise EGGD'nin iyileşme oranı enjeksiyon formülasyonun oral formülasyona göre daha yüksek olduğunu ve bu popülasyonda en az 28 günlük tedavi gerektiğini bildirilmiştir. Aynı çalışmada, enjekte edilebilir ilaç uygulamasına kaçınılmaz olarak enjeksiyon bölgesi reaksiyonu riski eşlik edebileceğini ve kullanılan enjeksiyon preparatının yoğunluğunun yüksek ve yağ bazlı olması enjeksiyon bölgesinde kendine özgü reaksiyon veya enfeksiyon riskine neden olabileceği bildirilmiştir (Gough vd., 2022). Uzun etkili enjekte edilebilir 4 haftalık omeprazol uygulaması sonucunda; ESGD vakalarının %100'ünde, EGGD vakalarının %81'inde gastrik lezyonların iyileştiği bildirilmiştir (Rendle vd., 2018a).

Oral omeprazol uygulamasının 24 saatlik asit baskılanmasıyla sonuçlandığına dair yaygın bir görüş bulunduğu ifade edilse de (Jenkins vd., 1992), Merritt vd. (2003)'nin yaptığı bir çalışmada, 4 mg/kg'da oral tedavi ile asit baskılamanın ortalama süresi 12 saatin altında olduğu tespit edilmiştir (Merritt vd., 2003).

Tüm bunlar göz önüne alınarak yemin verilmesinden en az 30 dakika önce, gece aç bırakıldıktan sonra sabahın erken saatlerinde omeprazolün verilmesi ve skuamöz mukoza yaralanması sırasında asit baskılanmasını optimize etmek için egzersizden önce omeprazolün ardından küçük bir yem uygulanmasının yararlı olabileceği bildirilmiştir (Vokes vd., 2023). ESGD tedavisinde 10-21 günlük omeprazol uygulamasının iyileşmeyi sağladığı belirtilmiştir (Busechian vd., 2023).

Omeprazol, atlarda dışkı veya gastrik glandüler mikrobiyota bileşiminde önemli büyük değişikliklere neden olmadığı belirtilmiştir (Hewetson ve Tallon, 2021). Ricord vd. (2021) fenilbutazonla oluşturulan EGGD sahip atlarda omeprazol tedavisinin bağırsak şikayetlerini artırdığı ifade edilmiştir (Ricord vd., 2021). Atlarda ağrı yönetiminde sık kullanılan flunixin meglumin ile omeprazolün birlikte kullanımının flunixin meglumin

kaynaklı EGGD oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (Guo vd., 2025).

Atlarda, omeprazol uygulamasını takiben kalsiyum sindirilebilirliğinin azaldığı, kalsiyum dışındaki minerallerin sindirilebilirliğini etkilemediği gösterilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen mide pH'ındaki bir artışın kalsiyum çözünürlüğünde ve ardından sindirilebilirlikte bir azalmaya neden olması olabileceği bildirilmiştir (Pagan vd., 2020). Fakat bir grup atta oral olarak verilen 1 mg/kg 8 haftalık omeprazol tedavisi, sağlıklı kontrollere kıyasla kemik yoğunluğu ve serum kalsiyum miktarını etkilemediği belirlenmiştir (Caston vd., 2015). Omeprazol tedavisi ile ilgili en büyük sorunlardan biri de tedavinin kesilmesinin ardından hastalığın nüksetmesidir ve yakın zamanda yapılan bir araştırma, ESGD prevalansının tedavinin kesilmesinden sonraki 3 gün gibi kısa bir sürede tedavi öncesi seviyelere dönebileceği gösterilmiştir (Shan vd., 2022). ESGD'li atlarda omeprazol tedavisi kesildikten 2 ile 4 gün arasında serum gastrin seviyesinin tedaviye başlamadan önceki seviyelere geri döndüğü belirtilmiştir (Clark vd., 2023).

Gastrin, midenin enterokromaffin benzeri (ECL) hücrelerine etki ederek histamin salınımına neden olur ve ECL hücre popülasyonu üzerinde trofik bir etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (Brenna ve Waldum, 1992). Serum gastrinin 14 günlük omeprazol kürü boyunca iki katına çıktığı, hipergastrinemi ile sonuçlandığı gösterilmiştir ve bunun tedavinin kesilmesini takiben asit üretimi üzerindeki etkilerinin olduğu düşünülmektedir (Pagan vd., 2020). Özellikle yarışmaya devam eden performans atlarında ESGD'nin tekrarlamasını engellemek amacıyla omeprazol (1mg/kg veya 2 mg/kg) ile profilaktik tedavi uygulamasının da faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Hewetson ve Tallon, 2021).

1.2.8.3.2. Esomeprazol

İkinci nesil bir proton pompası inhibitörü olan esomeprazol, omeprazolün S-izomeridir (Andersson vd., 2001). ESGD tedavisinde esomeprazolün 14 gün boyunca intravenöz uygulamasının, mide pH'ında önemli bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (Videla vd., 2011). Safkan yarış atlarında oral yolla günlük 40 mg esomeprazol magnezyum preparatının beş günlük uygulamasının asit baskılanmasını sağladığı belirlenmiştir (Pereira vd., 2009). Enterik kaplı esomeprazol'ün de (0,5-2 mg/kg) mide pH'sını artırmada omeprazol kadar etkili olduğu belirtilmiştir (Sundra, 2021). Ancak klinik vakalarda omeprazol ile

doğrudan karşılaştırmada etkinliği konusunda yeterli çalışma bulunmadığı ifade edilmiştir (Vokes vd., 2023). Başka bir çalışmada oral yolla günde bir kez 40 ve 80 mg esomeprazol uygulamasının mide pH'sını 5'in üzerine çıkarttığı belirtilmiştir (Pereira vd., 2009).

Atlarda kullanım için lisanslı bir ürün bulunmamaktadır, ancak omeprazol tedavisine dirençli olan ESGD'li atlar için yararlı bir "endikasyon dışı" alternatif sunabileceği bildirilmiştir (Hewetson ve Tallon, 2021). Ayrıca intravenöz pantoprazolün sağlıklı tayların gastrik pH'ında önemli bir artışa neden olduğu ifade edilmiştir (Ryan vd., 2005).

1.2.8.4. Diğer İlaçlar

1.2.8.4.1. Potasyum Rekabetçi Asit Engelleyiciler

Vonoprazan ve revaprazan gibi potasyum rekabetçi asit blokerleri, proton pompası inhibitörlerine çekici bir alternatif sunmaktadır. Bu ilaç sınıfı, H⁺/K⁺ ATPaz'ın potasyum bağlama bölgesine geri dönüşümlü olarak bağlanır ve parietal hücrede proton pompa inhibitörlerinden daha yüksek bir konsantrasyonda birikmektedir. İlk dozdan itibaren etkinlik, tokluk veya açlık durumundan bağımsız olarak ilacı uygulayabilme yeteneği ve yarı ömrünün daha uzun olması gibi avantajlara sahip olduğu bildirilmiştir (Shibli vd., 2020). Bununla beraber insanlarda bağırsak mikrobiyotasını değiştirebildiği ve bağırsaklarda enfeksiyon riskini artırabileceği belirtilmiştir (Scarpignato ve Hunt, 2019). Morales vd. (2026) yaptıkları çalışmada sağlıklı atlara tek 1 mg/kg vonoprazan'un gastrik pH'yı 4'ün üzerinde tuttuğu bildirilmiştir (Morales vd., 2026).

1.2.8.4.2. Sükralfat

Sükralfat, glandüler mukozaya yapışan kompleks bir poliamonyum hidroksit tuzudur. Asit difüzyonuna karşı fiziksel bir bariyer olarak hareket etmenin yanı sıra mukus sekresyonunun uyarılması, pepsin ve safra asidi salınımının inhibisyonu, fibroblast bozulmasının önlenmesi, büyüme faktörlerinin uyarılması ve prostaglandin-E üretimini artırması gibi birçok yararı bulunduğu belirtilmiştir (Rendle vd., 2018b). EGGD'nin belirsiz ve karmaşık patofizyolojisi ile, bu hastalık için asit baskılama tedavisine bir mukozal koruyucu eklenmesi mantıklıdır ve önerilen doz kalıpta 12 mg/kg oral (günde iki kez) ile (Sykes vd., 2015) günde üç ila dört kez 30 mg/kg'a kadar dozlar bildirmektedir (Martínez vd., 2016).

1.2.8.4.3. Prokinetik Ajanlar

Prokinetik ajanlar EGUS tedavisinde ve adinamik ileus ve gastroduodenal reflü olduğunda yardımcı tedavi olarak eklenebilir. Betanekol (0,25 mg/kg IV) ve eritromisin laktobiyonat (0,1- 1 mg/kg IV) atlarda katı faz mide boşalma süresini arttırdığı bildirilmiştir (Ringger vd., 1996). Betanekol, asetilkolinesterazlar tarafından parçalanmayan sentetik bir muskarinik kolinerjik ajandır. Sağlıklı hastalarda herhangi bir yan etkisi tespit edilmemiştir, ancak eritromisin diğer formları, antimikrobiyal dozlarda yetişkin atlarda ölümcül kolite neden olabileceği gözlemlenmiştir. Her iki prokinetik ajan da tuzlu suyla karşılaştırıldığında mide boşalmasını arttırmakta, ancak betanekol' ün daha üstün olduğu görülmektedir. Betanekol uygulamasının tek yan etkisi tükürük salgısının artmasıdır. Diğer araştırmalar, her 3 ila 4 saatte bir subkutan olarak 0,025 ila 0,030 mg/kg'lık bir dozun ardından günde üç ila dört kez 0,3 ila 0,45 mg/kg'lık oral idame tedavisi önerilmektedir (Buchanan ve Andrews, 2003; Andrews, 2007). Yalnız gastrointestinal tıkanıklığı olan atlarda prokinetik uygulamasının yapılması yırtılmaya neden olabileceği için kullanılması önerilmez (Buchanan ve Andrews, 2003).

1.2.8.4.4. Misoprostol

Misoprostol, atlarda NSAİİ kaynaklı gastrointestinal hasarı tedavi ve önlemek için kullanılan bir prostanoid- E 2, 3 ve 4 reseptör agonistidir (Martin vd., 2019). Misoprostolün EGD'de etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte, prostaglandin E'nin, mukozal kan akışını artırmak, bikarbonat ve mukus salgısını artırmak ve asit üretimini azaltmak da dahil olmak üzere diğer türlerde gösterildiği gibi glandüler mukozanın normal korunmasında çeşitli rollere sahip olduğu düşünülmektedir (Hammond vd., 1986; Sangiah vd., 1988). EGD tedavisinde en sık kullanılan omeprazol ve sükralfata kıyasla, prostaglandin analoglarının etkinliğine dair sınırlı kanıt vardır. Fakat bir çalışmada, misoprostolün, aç olmayan hayvanlarda omeprazol- sükralfat tedavisinden daha üstün olduğu belirlenmiştir (Varley vd., 2019). Misoprostol EGD için umut verici bir tedavi seçeneği olduğu düşünülse de fetal kayıp da dahil olmak üzere olumsuz etkilere neden olabileceğini ve daha fazla araştırılması gerektiği bildirilmiştir (Blum vd., 2007).

1.2.8.4.5. Takviyeler

ESGD'yi önlemek ve iyileştirmek adına çok sayıda takviye bulunmaktadır fakat atlarda kullanımlarını desteklemek için sınırlı kanıt bulunduğu ifade edilmektedir (Harris vd., 2013).

Atların diyetine bitkisel yağ eklenmesi 30 yılı aşkın bir süredir yapılan bir uygulamadır ve mısır yağının mide sıvısının prostaglandin, n-asetilglukosaminidaz konsantrasyonlarını ve pH'ını arttırdığı gösterilmiştir (Potter vd., 1990; Cargile vd., 2004). Yapılan bir çalışmada bir NSAİİ kaynaklı ülser modelinde, mısır yağının EGGD'yi sükralfata benzer şekilde iyileştirdiği bulunmuştur (Martínez vd., 2016). Son zamanlarda omega-3 bakımından zengin yağ kaynakları ile beslenme giderek daha popüler hale gelmesine rağmen, omega-3 yağ asidi ve alfa-tokoferol içeren takviyenin 9 safkan iğdiş atlarda omeprazol, omega-3 veya su uygulamasıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, 28 günlük omega-3 takviyesinin gastrik ülser oluşumunu önlemediği ve alfa-tokoferol konsantrasyonlarını kontrol grubuna kıyasla anlamlı biçimde artırmadığı bildirilmiştir (Williams Louie vd., 2023).

Mide ülserine karşı koruyucu olacak bir pektin-lesitin-gliserol kompleksi, canlı maya (*Saccharomyces cerevisiae*) ve magnezyum hidroksit içeren bir besin takviyesinin yüksek riskli atlarda EGUS ve dışkı asidozunun önlenmesi için uygulanabilir olduğunu ifade etmişlerdir (Sykes vd., 2013).

Beta glukan, *Saccharomyces cerevisiae* mayası ve amino asitler içeren bir takviyenin, yarış eğitimindeki atlarda ESGD tedavisinde omeprazol ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; takviyelerin 30. günde omeprazolden daha az etkili olduğu, ancak 90 günlük tedavi sonunda omeprazole eşdeğer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir (Kerbyson vd., 2016).

Çeşitli bitkiler, polisakkaritler, amino asitler, antioksidanlar ve probiyotikler içeren benzer bir takviyenin, omeprazol tedavisinden sonra aralıklı beslenen ahır atlarında tedavi edilmemiş kontrollere kıyasla skuamöz ülser sayısının artmasını engellediğini ve midenin ülseri nüksünden koruyabileceğini bildirilmiştir (Andrews vd., 2016). Domuz hidrolize kolajeninin ise omeprazolün gastrik pH üzerindeki etkilerini arttırdığı, beslenmeden sonra gastrin sekresyonunu inhibe ettiği ve omeprazol tedavisi gören, yemden yoksun bırakılan

ahırlara kapalı atlarda uzun süreli beslenme (56 gün) sonrası daha az skuamöz ülserle sonuçlandırıldığı bildirilmiştir (Camacho-Luna vd., 2022).

Meyan kökü (*Glycyrrhizaglabra*) ekstraktının günde bir kez 17,6 mg/kg'da beslenmesinin minyatür eşeklerde fenilbutazon kaynaklı ESGD'nin şiddetini önemli ölçüde azalttığını belirlenmiştir (Ahmadnejad vd., 2022). Başka bir çalışmada da meyan kökü özü, magnezyum hidroksit, kalsiyum karbonat, metilsülfonilmetan, vitamin E, α -tokoferol asetat ve aloe vera içeren bir karışımın günlük takviyesinin, yüksek düzeyde eğitimde olan at popülasyonunda skuamöz ve glandüler lezyonların sayısını ve şiddetini önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (Stucchi vd., 2017).

Aloe vera ve omeprazol'un etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 28 gün boyunca 17,6 mg/kg günde iki kez aloe vera iç yaprağı jelinin ESGD skorlarını azalttığı ve lezyonları iyileştirdiği ancak, oluşan iyileşmenin omeprazol kadar etkili olmadığı bildirilmiştir (Bush vd., 2018).

Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle seçilen 9 bitkiden oluşan bir Çin bitkisel formülü uygulanan 10 atta yapılan çalışmada, bitki karışımının aralıklı beslenmeye maruz kalan atlarda deneysel olarak indüklenen, ESGD şiddetini azaltmada başarısız olduğunu fakat mide ülseri skorlarındaki iyileşmeye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Munsterman vd., 2019).

Egzersiz kaynaklı ESGD teşhisi konulmuş atlarla yapılan bir çalışmada, sığır serumundan elde edilen serum bazlı biyoaktif proteinlerin kontrollere kıyasla lezyon gelişimine karşı koruyucu olduğunu bulmuştur (McClure vd., 2016).

Deniz iğdesi meyveleri içeren bir yem takviyesi ile yapılan çalışmada, atlarda doğal olarak oluşan skuamöz ülser tedavisinde veya önlenmesinde etkinlik göstermezken, deniz iğdesi ile tedavi edilen atlarda yemden yoksun bırakmanın ardından glandüler ülser skorları önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir (Huff vd., 2012).

Norveç'te yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada sodyum format, kalsiyum format, demir fumarat, folik asit, kobalamin ve piridoksin karışımından oluşan bir takviyenin Standardbred ve soğukkanlı trotinat yarış atlarında skuamöz mukozadaki

gastrik ülserler üzerinde olumlu etki gösterdiği; 3 haftalık tedavi sonrasında glandüler ülser skorlarının her iki grupta da anlamlı biçimde düştüğü ve özellikle daha uzun takviye sürelerinde (7 hafta) ülser iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (Hellings vd., 2014).

1.3. Bitkilerin Tıbbi Amaçlı Kullanımı

Yüzyıllardır insanlar sayısız hastalığı tedavi etmek için geleneksel bitkisel ilaçları kullanmışlardır. Bitkiler, ilaç keşfini destekleyen kimyasal maddeler için önemli bir kaynak olmasının yanı sıra, insanların deneme yanılma yoluyla geliştirdikleri bitkisel ilaçlar, modern bilimsel yaklaşımlar kullanılarak ortaya çıkarılmayı bekleyen paha biçilmez bilgiler içerdiği ifade edilmiştir (Li ve Weng, 2017).

Dünyada 500,000'i tanımlanmış, 1,000,000 dolaylarında bitki türü olduğu kabul edilmektedir. Türkiye'de ise 10,000 kadar bitki türü bulunmakta olup, bunlardan 3000'i sadece Türkiye'de yetişmektedir. Avrupa kıtasının tamamında ise 12,000 kadar bitki yetiştiği bildirilmiştir (Kaya, 2008).

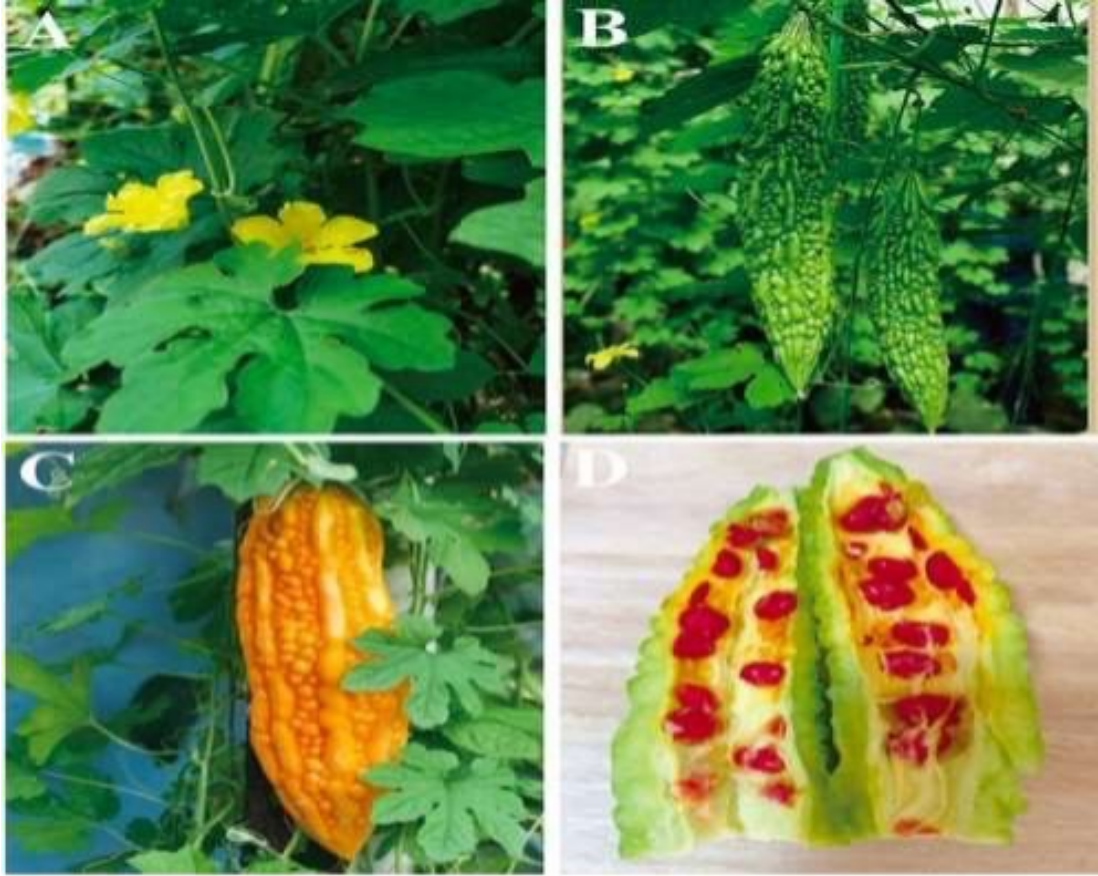
Tıbbi ve aromatik bitkiler doğal floranın önemli bir kaynağı olarak kabul edilir. Bitkiler, farmasötik olarak kullanılan değerli bir kaynaktır ve tarım kimyasalları, ilaç, aroma, kahve, parfümeri ve kozmetik endüstrileri, renk maddesi, biyopestisitler ve gıda katkı maddeleri gibi çeşitli alanlarda önemli bir kaynak olarak kabul edilmektedir (Swamy vd., 2016; Al-Snafi, 2017).

Bitkisel içerikli ürünler son yıllarda oldukça popüler hale gelmiştir. Bitkisel ürünlerin kullanımı gelişmekte olan ülkelerde oldukça yaygındır çünkü modern ilaçlardan daha ucuz olması ve daha az yan etkilerinin olacağı düşüncesi kullanımını artırmaktadır. Küresel nüfusun %80'i çeşitli hastalıklarını tedavi etmek için bitkilerden elde edilen ilaçları kullanmaktadır (Verma vd., 2021).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, doğal bitkiler, insan vücudunun hemen hemen tüm rahatsızlıklarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bitkilerin ilaç ve gıda ürünleri olmasının yanı sıra, bağışıklık güçlendirici olarak da kullanıldığı bildirilmiştir (Verma vd., 2021).

1.4. Kudret Narı (*Momordica charantia*)

Momordica charantia (MC) yaygın olarak acı kavun olarak bilinir. MC kabakgiller ailesindendir ve tropikal tırmanıcı bir bitki olduğu bildirilmiştir (Ahmad vd., 2016). Meyve dahil bitkinin tüm kısımları, momordisin adı verilen acı bir bileşik içerdiğinden dolayı tadının oldukça acı olduğu bildirilmiştir (Gupta vd., 2011a). *Momordica* adı, ısırılmış gibi görünen yaprakların tırtıklı kenarlarına atıfta bulunarak "ısırmak" anlamına gelir. Genellikle acı kabak, balsam armut, acı kavun, kugua veya karela isimleriyle bilinir. MC meyvesi salatalığa benzer, genç meyvesi zümrüt yeşilidir ve olgunlaştığında rengi turuncu-sarıya değişir (Grover ve Yadav, 2004; Prasad vd., 2006). MC, çoğunlukla Çin, Malezya, Hindistan ve Afrika'nın tropikal bölgelerinde yetişir (Gupta vd., 2011a). Ülkemizde süs bitkisi olarak yetiştirilirken, sağlık üzerindeki yararlı etkilerinin bilinmesiyle özellikle Akdeniz, Ege ve Marmara bölgesinde bitkinin yetiştiriciliği artmıştır (Ünalın, 2023). *Momordica charantia* bitkisine ait yaprak, taze çiçek meyve ve tohum görüntüleri şekil 1.2'de gösterilmiştir (Zhan vd., 2023).



Şekil 1.2. *Momordica charantia*'ya ait resimler. A- Yaprak ve çiçek B-Taze meyve C- olgunlaşmış meyve D-Tohum

Ülkemizde geleneksel tıpta mide ağrılarında, gastrit, mide ülseri ve mide-bağırsak hastalıklarında, sivilce, yara, kesik, egzama, sedef, çıban gibi deri hastalıklarında ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (Ünalın, 2023).

Geleneksel uygulamalarda bitkinin meyvesinden yağ içinde hazırlanan özellikle mide ülseri (Özbakış Dengiz ve Gürsan, 2005) ve deri lezyonlarında (İlhan vd., 2015) kullanılabileceği belirtilmiştir.

Farklı kültürlerde diyabet, ateş, paraziter enfeksiyonlar, diş ağrısı, ishal, çıban, egzama, adet söktürücü, süt artırıcı, gut, sarılık, böbrek taşı, cüzzam, basur, zatürre, sedef hastalığı, romatizma ve uyuz gibi hastalıkların tedavisinde yıllardır kullanıldığı bildirilmektedir. Bitkinin dünya genelindeki başlıca etnofarmakolojik kullanımları çizelge 1.3'de özetlenmiştir (Kumar ve Bhowmik, 2010; Alam vd., 2015).

Çizelge 1.3. *Momordica charantia*'nın dünya genelindeki etnofarmakolojik kullanımları

Ülke	Kullanım Alanları
Brezilya	Abort, yanık, kolik, kabızlık, dermatoz, diyabet, ishal, egzama, ateş, grip, hemoroid, hepatit, kurdeşen, kaşıntı, empotans, lepra, lösemi, libido artışı, karaciğer enfeksiyonu, sıtma, adet sorunları, ağrı, romatizma, uyuz, cilt sorunları, tümör, vajinal akıntı, vajinit, yara.
Çin	Meme kanseri, diyabet, ateş, ağız kokusu, empotans, böbrek yetersizliği, böbrek sorunları.
Küba	Anemi, kolik, diyabet, ateş, hiperglisemi, bağırsak parazitleri, böbrek taşı, karaciğer sorunları, adet sorunları, kadınlarda infertilite.
Haiti	Anemi, kabızlık, dermatoz, göz enfeksiyonları, ateş, karaciğer hastalıkları, cilt sorunları, rinit, iştah açıcı ve böcek kovucu.
Hindistan	Abort, doğum kontrolü, kabızlık, diyabet, egzama, yağ yakma, ateş, gut, hemoroid, kuduz korkusu, hiperglisemi, süt arttırımı, bağırsak parazitleri, sarılık, böbrek taşı, lepra, karaciğer problemleri, adet bozuklukları, pnömoni, sedef hastalığı, romatizma, uyuz, cilt, yılan ısırığı, vajinal akıntı.
Meksika	Bağırsak hastalıkları, yanık, diyabet, dizanteri, empotans, libido artışı, uyuz, yara.
Malaya	Karın ağrısı, astım, yanık, çölyak hastalığı, dermatoz, ishal, baş ağrısı, bağırsak parazitleri, mide ağrısı.
Nikaragua	Ağrı, anemi, doğum, soğuk algınlığı, kabızlık, öksürük, diyabet, ateş, baş ağrısı, hipertansiyon, enfeksiyonlar, akciğer hastalıkları, sıtma, ağrı, gebelik, döküntü, cilt sorunları.
Panama	Soğuk algınlığı, diyabet, ateş, grip, safra kesesi sorunları, kurdeşen, hipertansiyon, kaşıntı, sıtma, adet sorunları, böcek kovucu.
Peru	Kolik, kabızlık, ezilme, diyabet, ishal, ateş, hepatit, enflamasyon, bağırsak parazitleri, akciğer sorunları, sıtma, kızamık, adet sorunları, cilt yaraları, irin, yara.
Trinidad	Diyabet, dizanteri, ateş, hipertansiyon, sıtma, romatizma.

MC'nin düşük dozları genel olarak güvenli kabul edilmekle birlikte son yıllarda daha geniş uygulamasını sınırlayan olumsuz etkiler bildirilmiştir (Jia vd., 2017). Tohumlarda ve meyve kabuğunda hafif toksik bir lektin bulunduğu; tohumlardaki visin alkaloidinin

ise glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan bireylerde favizme yol açabileceği rapor edilmiştir (Çiçek, 2022). İnsan çalışmalarında ciddi yan etkiler sınırlı kalmakla birlikte, üç ve dört yaşlarındaki iki çocukta yaprak ve sarmaşık çayının içilmesinin ardından hipoglisemik koma geliştiği bildirilmiş; hayvan modellerinde ise yüksek doz uygulamalarında abort ve ölüme neden olduğu belirtilmiştir (Jia vd., 2017). Ratlarda bitki özütünün hipoglisemik ve hipotansif etkiye sebep olduğu tespit edilmiştir (Ojewole vd., 2006). Gebe ratlarda bitki yaprak özütünün sitotoksik ve zayıf maternal toksisiteye neden olduğu ifade edilmiştir (Trautenmuller vd., 2023). Bitkinin lektininin insan periferik kan lenfositlerinde DNA ve protein sentezini inhibe eden sitotoksik etki gösterdiği, albino sıçanlarda hemogloblin konsantrasyonlarında azalmaya sebep olduğu ve bazı triterpenoidlerinin östrojenik aktivitesi sebebiyle uterus kanamasına sebep olduğu, bu nedenle gebelikte kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (Pehlivan, 2021; Çiçek, 2022).

1.4.1. MC'nin Fitokimyasal İçeriği

MC'nin farklı kısımlarında tespit edilen biyoaktif bileşenler çizelge 1.4 'te özetlenmiştir. MC'nin meyve, yaprak, kök ve tohumlarında 60'tan fazla fitotıbbi bileşenin bulunduğu ve bunların 30'dan fazla hastalığa karşı aktif olduğu bildirilmiştir (Gayathry ve John, 2022). Bitkinin sahip olduğu zengin fitokimyasal profil içinde antioksidan, antiinflamatuvar ve yara iyileştirici etkilerle doğrudan ilişkilendirilen başlıca bileşenler fenolik asitler, flavonoidler, polisakkaritler ve peptitlerdir. Gallik asit, klorojenik asit ve kafeik asit gibi fenolik asitlerin güçlü serbest radikal süpürücü aktivite gösterdiği; quersetin, rutin ve kemferol gibi flavonoidlerin ise proenflamatuvar sitokin salınımını, özellikle TNF- α düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Fischer vd., 2022; Oyelere vd., 2022). Polisakkaritlerin oksidatif stres belirteçleri üzerinde baskılayıcı etki gösterdiği; BG-4 peptidinin ise lipopolisakkaritler tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerinin miktarını azaltarak antiinflamatuvar etki meydana getirdiği bildirilmiştir (Jia vd., 2017; Jones vd., 2018). Bitkinin yara iyileştirici etkisinin başta flavonoidler olmak üzere çeşitli fitobileşenlerinden kaynaklandığı; MC formülasyonlarının yara kapanma sürecini hızlandırdığı bildirilmiştir (Sagástegui-Guarniz vd., 2021; Prasad vd., 2006).

Çizelge 1.4. Momordica charantia ’ nın aktif fitokimyasal bileşenleri.

Kimyasal Sınıf	Başlıca Farmakolojik Etkisi	Kaynak
Polisakkaritler	Antioksidan, antidiyabetik, bağışıklık güçlendirici, nöroprotektif, antitümör ve antimikrobiyal etki	Jia vd., 2017; Zhan vd., 2023.
Saponinler	Antiviral, hipolipidemik ve hipoglisemik etki	Jia vd., 2017.
Fitosteroller	Hipolipidemik aktivite	Mukherjee ve Karati, 2023.
Terpenoidler	Antidiyabetik, antikanser, antioksidan, hipoglisemik etki	Mukherjee ve Karati, 2023; Jia vd., 2017.
Yağ asitleri	Antioksidan, antitümör ve kardiyoprotektif etki	Gayathry ve John, 2022; Oyelere vd., 2022.
Flavonoidler	Antikanserojenik ve antioksidan etki	Mukherjee ve Karati, 2023.
Peptit ve Proteinler	Antiinflamatuvar, antimikrobiyal ve antitümöral etki	Jia vd., 2017; Jones vd., 2018.
Fenolik bileşenler ve flavonoidler	Anti-enflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve bağışıklık güçlendirici aktivite	Fischer vd., 2022; Oyelere vd., 2022.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Atlarda gastrik ülserin tedavisinde kullanımını incelediğimiz kudret narının (MC) etkileri ile ilgili çalışmalara bakıldığında, yüzlerce çalışmada, MC'nin antidiyabetik, antiviral, antitümöral, antilösemik, antibakteriyel, antelmintik, antimutajenik, antimikobakteriyel, antioksidan, antiülser, antiinflamatuvar, hipokolesterolemik, hipotrigliseridemik, hipotansif, immüностimülan ve böcek öldürücü özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Grover ve Yadav, 2004). Bu bölümde MC'nin antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan, antiülseratif, gastroprotektif etkileri ve yara tedavisi ile ilgili yapılan bazı çalışmaların özet bilgisi verilecektir.

2.1. Antioksidan ve Antiinflamatuvar Etkileri

MC, sahip olduğu zengin fitokimyasal içerik sayesinde güçlü antioksidan, etkileri ilgili çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır (Guda vd., 2023).

MC'nin yapısında bulunan triterpenoidlerin ksantin oksidazı engellediği ve serbest radikal süpürme aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir (Liu vd., 2010). Başka bir çalışmada MC'nin doğal yapısında bulunan antioksidanların lipid peroksidasyonu engellediği bildirilmiştir (Padmashree vd., 2011).

MC polisakkaritlerinin (MCP) diyabetik nefropatideki antioksidan etkisini araştıran bir çalışmada, streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlarda MCP uygulamasının böbrek dokusunda glutatyon peroksidaz (GSH-PX), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) miktarlarını anlamlı ölçüde artırırken malondialdehit (MDA) miktarını belirgin biçimde azaltarak antioksidan etki meydana getirdiği belirtilmiştir (Raish vd., 2016).

MCP miyokard enfarktüsündeki antioksidan etkisini araştıran bir çalışmada, izoproterenol ile kalp hasarı oluşturulan sıçanlara MCP'nin SOD, CAT ve protein-olmayan sülfhidril gibi antioksidan enzimlerin kapasitesinin artırdığı ve lipid peroksidasyonu belirgin bir biçimde azalttığı saptanmıştır (Raish, 2017).

Başka bir çalışmada, MC tohumlarından izole edilen 7S globulin'in 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPHH) analiz yönteminde radikal süpürme aktivitesinde doğrusal bir artış gösterdiği saptanmış ve bu proteininin etkili bir antioksidan ajan olarak kullanılma

potansiyeli taşıdığı ifade edilmiştir (Kesari vd., 2020).

MC'nin farelerde d-galaktoz kaynaklı subakut yaşlanma üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada; D-galaktoz ile subakut yaşlandırma oluşturulan farelerde, MC'nin etanol ekstraktının, yaşlanan farelerde antioksidan etki göstererek yaşlanma karşıtı bir etki oluşturabileceği ifade edilmiştir (Wang vd., 2022).

MC'de bulunan en önemli antioksidan bileşenlerinden birini flavonoidler oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda flavonoidlerin güçlü serbest radikal süpürücü özellik gösterdiği ve flavonoid konsantrasyonu arttıkça antioksidan kapasitenin de arttığı görülmektedir. Bu durum MC'nin sahip olduğu yüksek flavonoid içeriğinin bitkinin antioksidan etkisine belirleyici katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (Mukherjee ve Karati, 2023).

Bitkinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin moleküler mekanizmalarını ele alan kapsamlı bir derlemede, söz konusu etkilerin öncelikle nükleer faktör kappa B sinyal aşağı regülasyonu ve nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 sinyal yolağının eş zamanlı yukarı regülasyonu aracılığıyla gerçekleştiği bildirilmiştir (Guda vd., 2023).

MC kökenli ekstrasellüler veziküllerin (MCEV) antioksidan kapasitesinin araştırıldığı bir çalışmada, MCEV'lerin in vitro koşullarda GSH, GSH-PX, SOD ve CAT düzeylerini anlamlı ölçüde artırırken MDA düzeylerini belirgin biçimde azalttığı saptanmıştır. Bu bulgular MC kökenli veziküllerin güçlü antioksidan özellikleri aracılığıyla inflamasyonla ilişkili oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiğine işaret etmektedir (Wang vd., 2023).

İnflamasyon; doku hasarına, enfeksiyona veya zararlı uyaranlara karşı gelişen, esas olarak vasküler sistemli dokularda ortaya çıkan ve vücudun koruyucu bir tepkisini yansıtan temel bir patolojik süreçtir. MC'nin antiinflamatuvar etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

MC tohumundan izole edilen yeni bir biyoaktif peptit olan BG-4'ün THP-1 insan makrofajlarında lipopolisakkarit kaynaklı inflamasyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, BG-4'ün proinflamatuvar sitokinlerden tümör nekroz faktör - α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) üretimini doza bağlı olarak azalttığı ve bu sebeple BG-4'ün kontrolsüz inflamasyonla ilişkili hastalıklara karşı biyoaktif bir antiinflamatuvar ajan olarak

kullanılabileceğini işaret etmektedir (Jones vd., 2018).

Yapılan bir derlemede, MC'nin dönüştürücü büyüme faktörü β (TGF- β 1), interlökin 10 (IL-10), interferon gama'yı artırarak ve TNF- α , IL-6, IL-7, nükleer faktör kappa B, interlökin -1 β , azot oksit, Prostaglandin E2 miktarını azaltarak antioksidan ve antiinflamatuvar etki meydana getirdiği belirtilmiştir (Bortolotti vd., 2019).

İn vitro koşullarda yapılan bir çalışmada, MC'nin yapısında bulunan momordicosit G'nin makrofajlarda reaktif oksijen türlerini düzeyini azalttığı, otofajiyi uyardığı ve proinflamatuvar M1-benzeri makrofajlarda morfolojik değişiklikleri ve apoptozisi tetiklediği bildirilmiştir (Du vd., 2019). Aynı çalışmada üretan uygulaması ile akciğer karsinogenezis oluşturulan farelerde momordicosit G'nin proinflamatuvar M1-benzeri makrofajların sayısını azaltıp, immünoregülatör M2-benzeri makrofajların sayısını artırdığı, IL-6 ve IL-12 miktarlarını düşürürken IL-10 ve TGF- β 1 miktarlarını yükselttiği saptanmıştır. Bu bulgular momordicosit G'nin M1 makrofajları seçici olarak baskılayarak M2 aracılı doku onarımını destekleyebildiğini ve inflamasyon ilişkili akciğer kanseri gelişimini önleyebileceği belirtilmiştir (Du vd., 2019).

İn vitro yapılan başka bir çalışmada, RAW 264,7 makrofaj hücrelerinde lipopolisakkaritlerle (LPS) meydana getirilen inflamasyona karşı MC'den izole edilen kukurbitan tipi yeni bileşiklerin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Shivanagoudra vd., 2019). Benzer bir çalışmada, LPS ile RAW 264,7 fare makrofajlarında MC'nin su ekstraktının antiinflamatuvar etkisinin olduğu ve bu etkinin MC'nin yapısında bulunan charantin'den kaynaklandığı öne sürülmüştür (Lee vd., 2020).

2.2. Antimikrobiyal Etkisi

MC meyve ve yapraklarının petrol eteri ve metanol (MeOH) ekstraktlarının *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere çeşitli standart ve klinik mikroorganizma suşlarına karşı disk difüzyon yöntemiyle değerlendirildiği bir çalışmada; *Proteus mirabilis* ve *Cryptococcus neoformans* dışındaki tüm mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etki gösterdiği, MeOH meyve ekstraktının, 0,075 mg/ μ l gibi düşük bir konsantrasyonda petrol eteri ekstraktına göre daha geniş bir antimikrobiyal spektruma sahip olduğu ve test edilen mikroorganizmaların

%75'ini inhibe ederek en yüksek antimikrobiyal etkiyi gösteren ekstrakt olduğu ifade edilmiştir (Mwambete, 2009).

MC'nin taze ve kuru yapraklarının etil asetat ekstraktının *Escherichia coli* ve *Bacillus cereus* karşı antimikrobiyal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Costa vd., 2010). Yine başka bir çalışmada, MC yapraklarının etanol (EtOH) ekstraktının metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarına karşı tüm aminoglikozit grubu antibiyotiklerle sinerjik etki gösterdiği ve MRSA enfeksiyonlarında tamamlayıcı bir ajan olarak değerlendirilebileceği ifade edilmiştir (Coutinho vd., 2010).

MC tohumlarının su ekstresinin *Pasteurella multocida* 'ya karşı en yüksek antimikrobiyal etkiye sahip olduğu, etanol, petrol eteri ve n-heksan ekstrelerinin, *Staphylococcus aureus*'a karşı etkili olduğu belirtilmiştir (Mahmood vd., 2012).

MC tohumlarının MeOH ekstresinin 1000 µg/mL konsantrasyonun *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* 'ye karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Zahan vd., 2020).

MC yapraklarının EtOH ekstresi ve fraksiyonlarından flavon açısından zenginleştirilmiş fazının antibakteriyel etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ham ekstresinin *Klebsiella pneumoniae* (MIC 625 µg/mL) ve *Proteus mirabilis* (MIC 312,5 µg/mL) üzerinde sınırlı antibakteriyel etki gösterdiği, etil asetat fazının ise *Klebsiella pneumoniae* üzerinde daha güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu (MIC 156,2 µg/mL) ayrıca flavon açısından zenginleştirilmiş fazın en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu ve MC'nin antibiyotik dirençli patojenlere karşı mücadelede flavon içeriğinin belirleyici rol oynadığı ifade edilmiştir (Muribeca vd., 2022).

MC türlerinin MeOH, aseton ve su ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus coagulans* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi değerlendirildiğinde, en yüksek verimin MeOH ekstresinde elde edildiği bildirilmiştir (Singh vd., 2022).

Hindistan ve Suudi Arabistan menşeli MC meyve kısımlarının anti-infektif potansiyelinin araştırıldığı bir çalışmada, karavilosit (KV-VIII, -X ve -XI) triterpenoit glikozitlerinin

Candida albicans, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aldholmi vd., 2024).

MC'nin olgun ve ham, zeytinyağlı ve ticari toz formunun antimikrobiyal etkisinin incelendiği bir çalışmada, olgun MC'nin su, EtOH, MeOH ekstrelerinin *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus subtilis* ve *Escherichia coli* O157:H7' ye karşı etkili olduğunun yanı sıra zeytinyağlı MC'nin *Listeria monocytogenes*'e karşı su EtOH ekstrelerine göre antimikrobiyal etkinin daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (Dedebaş vd., 2025).

2.3. Antiülseratif ve Gastroprotektif Etkileri

MC'nin hem insan hem de hayvanlarda gastrik mukozayı koruyucu, inflamasyonu baskılayıcı ve mukus sekresyonunu artırıcı etkilere sahip olduğu bu nedenle gastrik ülser tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceği çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir.

Türk halk hekimliğinde mide ülseri tedavisinde MC'nin yaygın olan hazırlama yöntemi, MC'nin meyvelerinin 2-3 hafta yağda tohumlar eriyinceye kadar güneşte bekletilerek hazırlanan şeklidir (Baytop, 1999). MC meyvesinin zeytinyağı ekstresi ve filtrelenmiş balla karıştırılmış kuru meyvesinin sıçanlarda etanol kaynaklı ülser oluşumuna karşı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada zeytinyağı ekstresinin doza bağlı koruyucu etkiye sahip olduğu, balla karıştırılmış kuru meyvesinin ise mide ülseri oluşumunu tamamen önlediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada, MC'nin EtOH ekstresinin zeytinyağı ekstresine kıyasla daha güçlü bir gastroprotektif aktivite sergilediği ve HCl -EtOH ile dietilditiyokarbamik asit kaynaklı ülser modellerinde de etkili olduğu bildirilmiştir (Gürbüz vd., 2000).

Başka bir ülser tedavisi çalışmasında da benzer olarak MC meyvelerinin yağlı ekstraktının, sıçanlarda indometazin ile indüklenmiş ülser tedavisinde makroskopik olarak koruyucu bir etki gösterdiği ifade edilmiştir (Özbakış Dengiz ve Gürsan, 2005).

MC meyvesinin standartlaştırılmış MeOH ekstresinin asetik asit, pilor ligasyonu, etanol, stres ve indometazin kaynaklı gastrik ülser ile sisteamin kaynaklı duodenal ülserde etkilerinin incelendiği bir çalışmada; MeOH ekstresinin asetik asit kaynaklı kronik gastrik ülserin iyileşmesini hızlandırdığı; pilor ligasyonu modelinde ülser indeksini, total asiditeyi,

serbest asiditeyi ve pepsin içeriğini azaltırken gastrik mukus içeriğini artırdığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, stres, etanol ve indometazin kaynaklı mide ülseri ve sisteamin kaynaklı duodenal ülser indeksini azalttığı gözlemlenmiştir (Alam vd., 2009).

MC'nin ülseratif kolit üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, trinitrobenzen sülfonik asit ile kolit oluşturulan sıçanlara 14 gün boyunca intragastrik gavaj yoluyla MC ekstresinin D vitamini metabolizması aracılığıyla antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve ülseratif kolitin tedavisinde alternatif ve tamamlayıcı bir ajan olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Ayrıca, çalışmada MC ve prednizolon tedavisinin kilo kaybını azalttığı ve kolon dokusu sitokin düzeylerini normale döndürdüğü bildirilmiştir (Semiz vd., 2020).

MC'nin antiülseratif etkisinin incelendiği bir çalışmada; sıçanlarda HCl/EtOH ve indometazin kaynaklı ülser modelinde makroskopik olarak MC tohumlarının uçucu yağlarının ülser oluşumunu önlediği, mikroskobik olarak uçucu yağın ödem, epitel bozulması, mukoza erozyonlarının oluşumunu baskıladığı, mide suyunun toplam asitliğini azaltmadan pH'ı önemli ölçüde yükselttiği ve kontrole kıyasla yapışkan mukus miktarını artırabildiği saptanmıştır (Abu Bakar vd., 2021). Aynı araştırma grubunun yaptığı başka bir çalışmada, sıçanlarda HCl/EtOH ve indometazin ile indüklenen gastrik ülser modellerinde MC tohumlarının uçucu yağında bulunan polipeptid-K'nın gastrik doku hasarından koruduğu ve gastrik duvar mukus sekresyonunu artırarak gastroprotektif etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Abu Bakar vd., 2022).

İskurt vd. (2025), erkek Sprague-Dawley sıçanlarında etanol ile indüklenen gastrit üzerinde MC'nin mukozal savunma mekanizmalarını güçlendirerek, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltarak gastrik mukozal hasarı etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (İskurt vd., 2025).

2.4. Yara İyileşmesi Üzerinde Etkileri

Yara iyileşmesi; hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden şekillenme aşamalarından oluşan karmaşık ve dinamik bir süreçtir. Bu süreçte fibroblast göçü ve çoğalması, kollajen sentezi, epitelizasyon ve neovaskülarizasyon birbirini izleyen kritik biyolojik olaylar olarak öne çıkmaktadır. Geleneksel halk hekimliğinde yara bakımında uzun süredir kullanılan MC'nin bu alandaki etkinliği hem topikal uygulamalar hem de sistemik yollar

üzerinden bilimsel çalışmalarla desteklenmektedir. MC ekstrelerinin yara bölgesinde epitelizasyonu, neovaskülarizasyonu ve fibroblast proliferasyonunu artırdığı; inflamasyonu baskılayarak iyileşme sürecini hızlandırdığı bildirilmektedir (Pişkin vd., 2014; İlhan vd., 2015; Akbulut ve Pekcan, 2024).

Diyabetik ve diyabetik olmayan yaralarda MC'nin topikal uygulamasının iyileşmeyi olumlu etkilediği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (Teoh vd., 2009; Pişkin vd., 2014; İlhan vd., 2015; Singh vd., 2017).

MC'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada, tavşanlarda oluşturulan eksizyonel yaralarına topikal uygulanan MC'nin zeytinyağı maseratı dekspantenol ve nitrofurazon içeren kremlere göre epitelizasyon, neovaskülarizasyon, fibroblast proliferasyonu sağladığı ve inflamasyonu baskılayarak yara iyileşmesinin hızlandırdığı belirlenmiştir (Pişkin vd., 2014).

MC'nin yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçan bukkal mukozasında oluşturulan insizyonel ve eksizyonel yara modelinde topikal yolla uygulanan MC'nin zeytinyağı maseratının yara iyileştirici ve antiinflamatuvar etki meydana getirdiği ifade edilmiştir (İlhan vd., 2015).

MC'nin farklı topikal formülasyonlarının (jel ve krem) yara iyileşmesi üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, farelerde oluşturulan eksizyonel yaralarında topikal uygulanan %1 krem formülasyonunun %1 jel formülasyonuna göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (Sagástegui-Guarniz vd., 2021).

Diyabetik sıçanlarda oluşturulan yaralarda topikal MC uygulamasının diyabete bağlı oluşan kan damarlarının elastikiyet kaybı, damar sertliğini azaltarak granülasyon dokusu büyümesini sağladığı ve sonuç olarak iyileşmeyi hızlandırdığı tespit edilmiştir (Singh vd., 2017).

Diyabetik yara iyileşmesi üzerindeki etkilerin araştırıldığı başka bir çalışmada, deri yarası oluşturulan diyabetik farelere oral yolla verilen MC saponinlerinin (MCS) yara iyileştirici etkiye sahip olduğu ve bu etkinin oluşmasında MCS'nin şekere bağlı oluşan lipit, yağ metabolizma bozuklukları, insülin direncini, kollajen lif birikimini ve epitel

rejenerasyonunu etkileyerek oluşturduğu ifade edilmiştir (Zhao vd., 2024).

MC'nin yara iyileşmesindeki potansiyelini tendon onarımı üzerinde değerlendiren bir çalışmada, aşıl tendonu tam ensizyonu oluşturulan sıçanlarda topikal MC ekstresinin tenoblastik aktiviteyi, neovaskülarizasyonu ve kollajen üretimini iyileştirdiği; ayrıca antiinflamatuvar etkiye neden olduğu ifade edilmiştir (Erdoğan vd., 2024).

MC posası ekstresinin kullanılarak üretilen nanolifli yara örtüsünün sıçanlarda yara kapanma hızını, kolajen birikimini ve epitelizasyonu belirgin biçimde artırdığı bildirilmiştir (Salami vd., 2021).

2.5. Hepatoprotektif Etkisi

MC'nin karaciğer üzerindeki koruyucu etkileri birçok araştırma tarafından ifade edilmiştir (Deng vd., 2017; Offor vd., 2019; Gabbia vd., 2026; Ribeiro vd., 2026). Farelerde kısıtlama stresine bağlı oluşan karaciğer hasarına karşı MC'nin su ekstraktının antioksidan etkisiyle karaciğeri koruyucu etki oluşturduğu bildirilmiştir (Deng vd., 2017). Offor vd. (2019) diyabetik sıçanlarla yaptığı bir çalışmada yüksek doz antiretroviral ilaç uygulamasına bağlı oluşan karaciğer hasarına karşı MC'nin hepatik enzimler üzerine olumlu etkiye neden olduğu ve tek başına MC uygulanan ratlarda hepatotoksik etki oluşturmadığı tespit edilmiştir (Offor vd., 2019).

MC'nin diyabet kaynaklı karaciğer hasarındaki hepatoprotektif etkisinin mekanizmalarını araştıran bir çalışmada, alloksan ile diyabet oluşturulan sıçanlara MC metanol yaprak ekstresinin serum AST, ALT ve ALP enzimleri, oksidatif stres belirteçlerini (MDA ve hidrojen peroksit) azalttığı, buna karşın GSH, GSH-PX ve SOD gibi antioksidan enzim düzeylerinin arttırdığı ve karaciğer dokusunun immünohistokimyasal incelemesinde MC uygulamasının kaspaz-9 ve IL-1 β ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiş; sonuç olarak MC'nin antiapoptotik ve antiinflamatuvar mekanizmalar aracılığıyla hepatoprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir (Nwachukwu vd., 2020). Ratlarda NSAİİ olan parasetamol ile oluşan karaciğer hasarına karşı MC'nin (400 mg/kg oral) koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (Afrin vd., 2023).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan doktora tez çalışması, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Deney-sel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ÇÜ-SABİDAM)'nin 2022/6-6 sayılı 04- 08- 2022 tarihli izni ile yürütülmüştür. Çalışmada denek olarak 2022-2023 yarış sezonu içerisinde Türkiye Jokey Kulübü Adana At Hastanesine getirilen ve sahibinden aydınlatılmış onamları alınmış 16 yarış atı kullanılmıştır.

3.1. Hayvan Materyali

Çalışmada verilerin doğru değerlendirilebilmesi için mümkün olduğu kadar bir örneklik sağlanılmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda yaş aralıkları ve vücut ağırlıkları yakın olması için 4-5 yaşlı, 450-500 kilo aralığında dişi ve erkek/ Arap ve İngiliz atlar eşit sayılarda çalışmaya dâhil edilmiştir. Ayrıca atları çalışmaya dahil ederken geçmiş kayıtlarında herhangi bir kronik rahatsızlığı, sakatlığı olmayan atlar olmasına özen gösterildi. Çalışmada kullanılan atların parazitten ari olmasına dikkat edildi. Uygulamadan önceki 10 gün içerisinde NSAİİ ya da antiülseratif ilaç kullanan atlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmada kullanılan atların tamamı benzer kapalı at padoklarında bakıldı ve aynı rasyonla beslendi. Tedavi süresince atlar transport yapılmadı, idman programları değiştirilmedi ve herhangi bir ilaç (antibiyotik, kortikosteroid, NSAİİ) kullanılmadı.

3.2. Klinik ve Gastroskopik Muayene

Çalışmamızın hipotezi gereği teşhis koyulabilmesi için, iştahsızlık ve zayıflama şikâyeti ile hastaneye başvuran, aktif idmanda olan atlar gastroskopi için bir gece önceden aç bırakılarak muayeneye alındı. Muayene öncesi padoklarında genel durumları incelenen atlar zapturapta alınması için travaya alınarak klinik muayeneleri gerçekleştirildi. Tüm atların vücut sıcaklığı, nabız, solunum sayısı, kalp atım sayısı gibi fonksiyonları ve kıl örtüsü, dehidrasyon durumları, ağız mukozası rengi incelenerek herhangi bir sağlık sorunu olmadığı belirlendi. Çalışmada kullanılan atların gastroskopik muayeneleri Eickemeyer/EickView 5in1 fleksibl endoskopi cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Atlar gastroskopi öncesinde tartıldı. Gastroskopi işlemini at ayakta iken, öncesinde sedasyon amacıyla 0,03 mg/kg (IV) dozu ile Detomidin hidroklorid (Domosedan) uygulandı. Sedasyon tamamlandıktan sonra

gastroskopik muayene yapıldı. Gastroskopik muayene sırasında mide hava ile şişirilmiş, mide mukozasına yapışan yem, ot artıkları yıkama ile uzaklaştırıldı. Değerlendirme sırasında skuamöz fundus, margo plicatus, glandüler fundus ve pilorus kısımlarının tamamı incelendi. Gastroskopik muayenede gastrik ülser belirlenen 16 at çalışmaya dahil edildi. Bu atların tamamı 4. Derece skuamöz mukoza ülseri olan ve glandüler mukozada ülser bulunmayan atlardan seçildi. Skuamöz bölgede skorların en az bir derece azalması “iyileşme” olarak, skorun ≤ 1 olması durumu ise “tam iyileşme” olarak değerlendirildi (Bush vd., 2018). Bu değerlendirmelerin tamamı çift körleme yöntemiyle, iki farklı veteriner hekim tarafından hasta bilgileri paylaşılmadan yalnızca gastroskopik görüntüler üzerinden değerlendirilerek derecelendirildi. Grup içi karşılaştırmada Wilcoxon signed-rank testi, gruplar arası karşılaştırmada Mann–Whitney U testi uygulandı.

Gastroskopiye skuamöz mukozadaki lezyonlarda yapılan derecelendirme aşağıda gösterildiği gibi yapıldı (Wise vd., 2021).

Derece 0 – Hiperkeratoz yok ve epitel tabaka sağlam

Derece 1 – Hiperkeratoz bölgeleri var, ancak mukoza sağlam

Derece 2 – Küçük tek veya çok odaklı lezyon

Derece 3 – Büyük tek ve yaygın lezyon

Derece 4 – Derin ülserasyon alanları olan geniş lezyonlar şeklinde derecelendirildi.

3.3. Kan Alma

Gastroskopik muayene sonucunda çeşitli derecelerde ülser belirlenen atlardan serum ve plazma örnekleri çıkarmak için kan örnekleri alındı. Kan alma işlemi gastroskopinin doğurduğu stresten etkilenmemesi için, bir önceki gün kendi ahırında yem öncesinde gerçekleştirildi. Kan, vena jugularis’den kan alma iğnesiyle (vacusera) alınarak hemogram testleri için plazma çıkarmak amacıyla etilendiamintetraasetik asit (EDTA)’li tüplere (vacusera) ve biyokimyasal testler için serum çıkarmak amacıyla jel ve clot aktivatörlü (vacusera) tüplere alındı. Alınan tüp içindeki örnekler aynı anda hastane laboratuvara getirilerek 30 dakika boyunca kendi halinde bekletildikten sonra 3000 devir, 10 dakika santrifüj edilmesi ile çıkarılan serum ve plazmalardan tek kullanımlık transpisetler

aracılığıyla 1,5 ml ikiye ayrı eppendorf tüplere alındı. Toplanan plazma ve serumlardan tüplerden eş zamanlı anında hemogram ve biyokimyasal parametreler bakılarak değerler kaydedilirken diğer örnekler herhangi bir olumsuzluk anında teyit ve kontrol amacı ile -20 °C’de saklandı.

3.3.1. Hemogram Testi

Tam hemogram testi otomatik beş parçalı hematoloji analizörü (Sysmex/ XT-1800i) ile gerçekleştirildi. Tezimizde bu kapsamda; Beyaz kan hücreleri (WBC), nötrofil (NEU), lenfosit (LYMPH), monosit (MON), eozinofil (EOS), bazofil (BAS), kırmızı kan hücreleri (RBC), hemoglobin (HB) ve hematokrit (HCT), ortalama korpüsküler hacim (MCV), ortalama korpüsküler hemoglobin miktarı (MCH), Ortalama korpüsküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerlerine bakıldı ve elde edilen sonuçlar kaydedildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA) uygulanmış; anlamlı farklılık saptandığında Tukey’in post-hoc testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler GraphPad Prism yazılımı (versiyon 8.0.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) kullanılarak yapılmış olup, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.3.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tezimizde biyokimyasal analizler Siemens Dimension Xpand Plus yazılımı 10.1.2 (Siemens Healthcare Diagnostics, Inc.) sürümünde gerçekleştirildi. Bu kapsamda tezimizde; Aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), laktik asit dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), laktik asit (LA), gamma-glutamil transferaz (GGT), total protein (TP), albümin (ALB), total bilirubin (TBI), kan üre azotu (BUN), kreatinin (CRE), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve fosfor(P) parametreleri incelendi. Gruplar arası karşılaştırmada One-way ANOVA ve Tukey post-hoc testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler GraphPad Prism yazılımı (versiyon 8.0.0, GraphPad Software, San Diego, CA, USA) ile gerçekleştirildi.

3.3.3. Antioksidan Parametrelerinin Ölçülmesi

TAS düzeyleri, ticari kit (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Bu yöntem, daha kararlı bir ABTS (2,2’-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)) radikal katyonunun antioksidanlar tarafından renk giderimine (bleaching) dayanan, yeni nesil otomatize bir

ölçüm yöntemine dayanmaktadır. Testin hassasiyet değerleri %3'ün altında olup sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L cinsinden ifade edilmiştir (Erel, 2004).

TOS düzeyleri, aynı firma tarafından üretilen ticari kit (Relassay, Türkiye) ile ölçüldü. Bu yöntemde örnekteki oksidanlar, ferröz iyonu ferrik iyonla oksitlemekte; oluşan ferrik iyon ise asidik ortamda o-dianisidin ile reaksiyona girerek bu reaksiyonu ortamda bol miktarda bulunan gliserol molekülleri güçlendirmektedir. Ferrik iyon, asidik ortamda ksilenol turuncusu (xilenol orange) ile renkli bir kompleks oluşturmakta ve bu rengin yoğunluğu spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Ölçüm, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş olup sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L cinsinden ifade edilmiştir (Erel, 2005).

TOS değerinin TAS değerine oranı, oksidatif stres indeksi (OSI) olarak kabul edilmiştir. Hesaplama sırasında TAS değerinin birimi $\mu\text{mol/L}$ 'ye dönüştürülmüş ve OSI değeri;

$$\text{OSI (Arbitrer Birim)} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekv/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox ekv/L})$$
 formülüne göre hesaplanmıştır (Harma vd., 2003; Yumru vd., 2007).

3.4. Grupların Oluşturulması

Kontrol grubu (Grup I, n=8): Ülser teşhisi konulan 16 attan 8 tanesi(4 Arap- 4 İngiliz /4 dişi- 4 erkek) kontrol grubu olarak, ilgililerinin isteği doğrultusunda herhangi bir madde ile tedavi edilmedi ve kendi haline bırakıldı. Bu kapsamdaki atlar kontrol grubun dahil edilmiştir.

Çalışma Grubu (Grup II, n=8): Ülser teşhisi konulan sekiz ata (4 Arap- 4 İngiliz /4 dişi- 4 erkek) ise gastroskopi muayenesinden bir gün sonra ilgilileri tarafından %4 kudret narı sulu ekstresi (Arifoğlu baharat gıda sanayi limited şirketi) oral olarak verilmeye başlandı. Bu ticari ekstrenin muhteviyatında 10 ml için; deiyonize su (Yardımcı Madde, 8330 mg, 83,3 %, Gliserol (Kıvam Arttırıcı, 1260 mg, 1260 mg, 12,6 %, E 422), Kudret Narı Ekstresi (Etken Madde, 400 mg 4%), Potasyum Sorbat (Koruyucu, 10 mg, 0,1 %, E 202) ile tedaviye mevcuttur. Daha önce yapılan çalışmalarda etkin tedavi süresinin 28 gün olarak belirlenmesi sebebiyle çalışma grubundaki atlara bu ekstrakt günde 1 defa sabah yemi öncesinde, 28 gün boyunca uygulandı (Murray vd.,1999; Sykes ve Jokisalo, 2015; Bush vd., 2018; Gough

vd., 2022).MC'nin daha önce atlarda oral kullanımına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmada kullanılan doz, at sahiplerinin etnofarmakolojik uygulamalarında oral yolla verdikleri 50 ml esas alınmış olup, bu dozda kullanılan ticari preparatın içeriği esas alındığında yaklaşık 2 g MC ekstresi (%4, 400 mg/10 ml) bulunmaktadır. Çalışmadaki gruplarda yer alan tüm atlar (16) 28 gün sonra kontrol muayenesine getirildi. Bu muayenede atlara gastroskopik kontrol yapıldı ve hemogram ile biyokimyasal değerlerin ölçülebilmesi için kan örnekleri alındı. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan hemogram, biyokimya ve antioksidan sonuçları arasındaki değişiklik değerlendirildi.

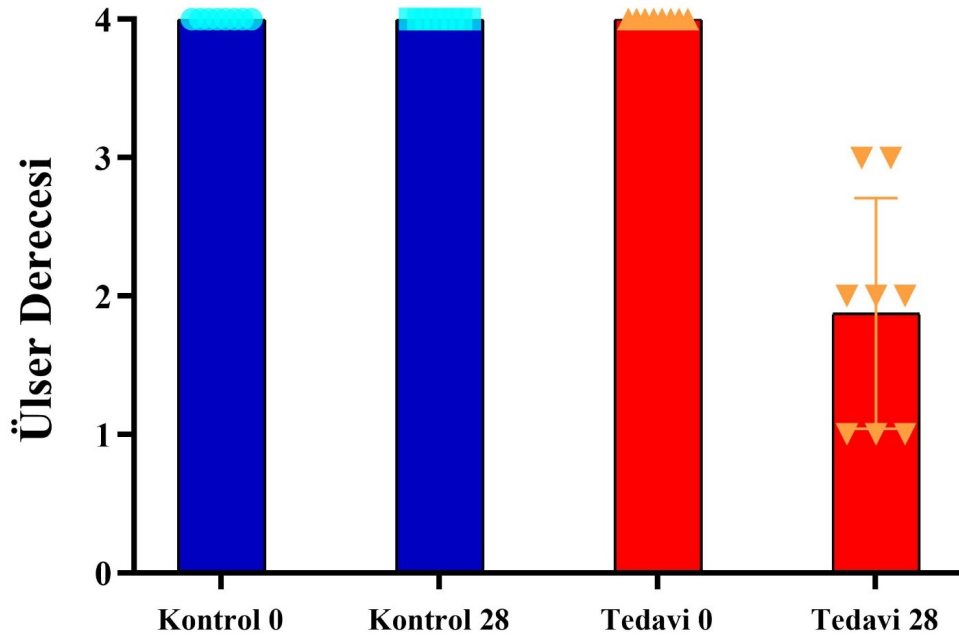
4. BULGULAR

4.1. Gastroskopik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 16 atta (8 dişi, 8 erkek) yapılan gastroskopik muayenelerde Wise vd. (2021)'a ait (0–4) skorlaması kullanılmıştır (Wise vd., 2021). Çalışmaya 4. seviye skuamöz gastrik ülserli atlar dahil edildi. Tüm değerlendirmeler çift körleme yöntemiyle gerçekleştirildi. Atların mide glandüler bölgesinde ülser saptanmadı.

Tüm olguların başlangıç gastroskopik skorları 4 olarak belirlendi. Tedavi grubunda tedavi sonrası gastroskopik skorların azaldığı gözlenirken, kontrol grubunda herhangi bir değişiklik belirlenmedi (Şekil 4.1).

Tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası gastroskopik skorlar Wilcoxon signed-rank testi ile karşılaştırıldı ve tedavi sonrası skorların anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ($p=0,0078$).



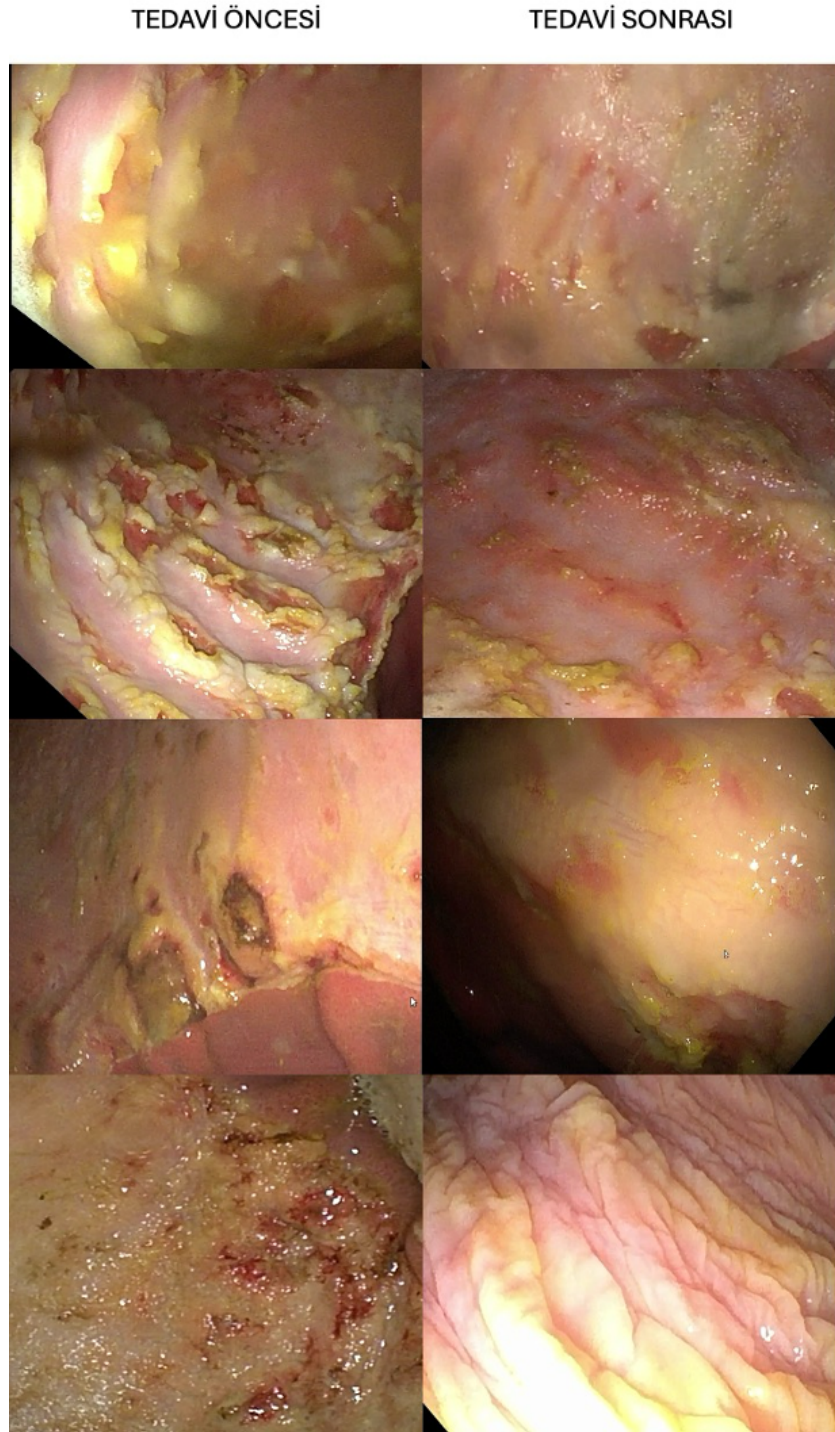
Şekil 4.1. Kontrol ve tedavi gruplarında ülser skorlarının karşılaştırılması

Gruplar arası gastroskopik skor değişimleri Mann–Whitney U testi ile değerlendirildi

ve tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha fazla iyileşme olduğu saptandı ($p=0,0002$).

Gastroskopik iyileşme, ülser skorunun 4'ün altına en az 1 puan düşmesi olarak tanımlanmış olup (Bush vd., 2018), tedavi grubundaki tüm olgularda (%100) (8/8) iyileşme gözlenirken, kontrol grubunda iyileşme saptanmadı. Tam iyileşme (skor ≤ 1) tedavi grubundaki olguların %37,5'inde (3/8) gözlemlendi.

Olguların gastroskopik muayeneleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası olmak üzere iki aşamada gerçekleştirildi ve fotoğrafları çekildi. Şekil 4.2'de tedavi öncesi ülseratif lezyonların görünümü ile tedavi sonrası iyileşmeyi gösteren örnek endoskopik görüntüler yer almaktadır.



Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve sonrası ülser lezyonlarının gastroskopik görüntüleri

4.2. Hemogram analiz sonuçları

Atların tedavi öncesi (0. gün) ve tedavi sonrası (28. gün) hemogram sonuçları

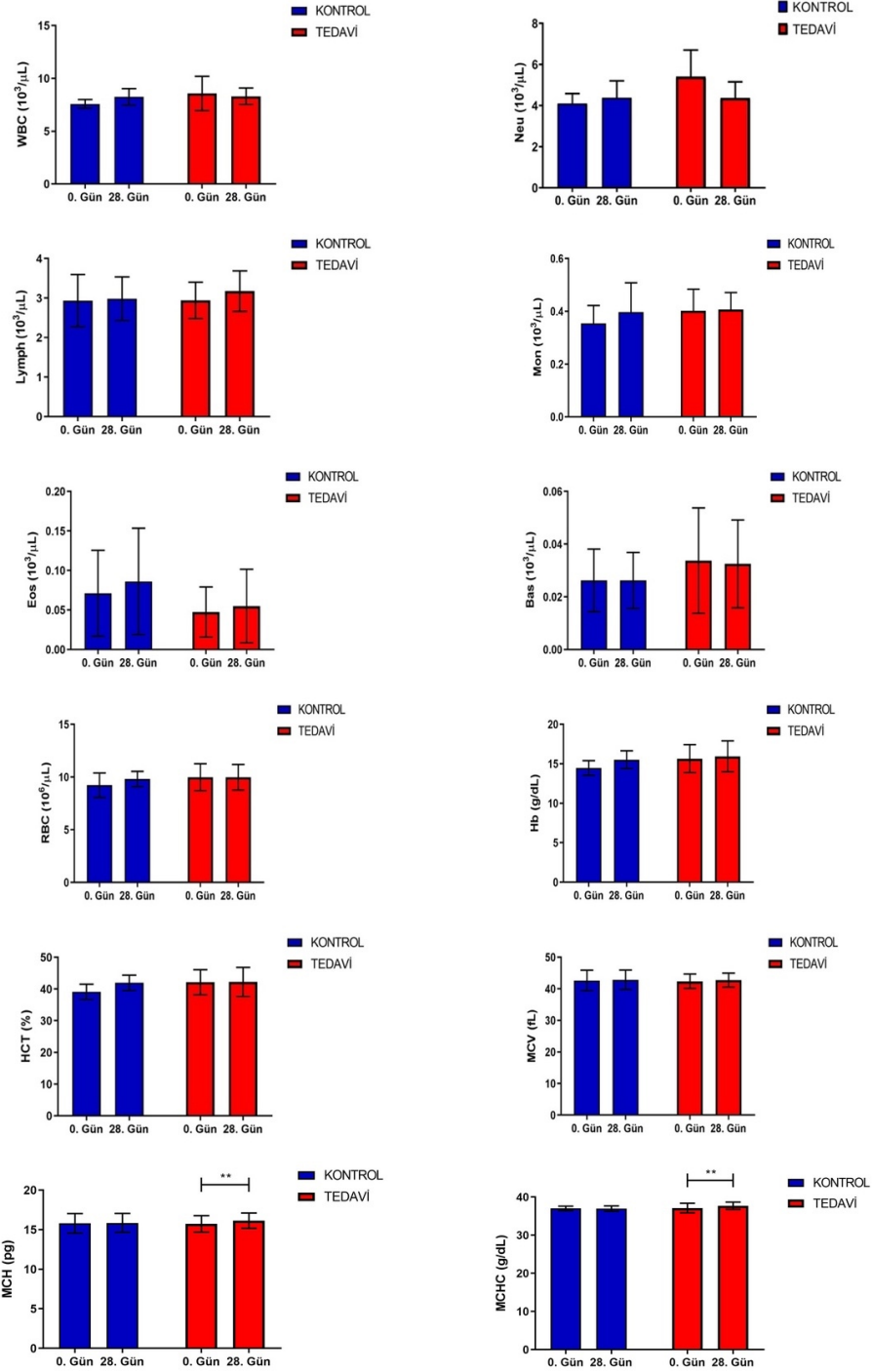
değerlendirildiğinde, tüm parametrelerin her iki grupta da referans aralıkları içinde olduğu belirlendi (Çizelge 4.1). Hem kontrol hem de tedavi grubunda, çalışma süresi boyunca sistemik inflamasyon, enfeksiyon veya hematolojik bozukluğu belirten hemogram sonucuyla karşılaşılmadı.

Nötrofil (NEU), lenfosit (LYMPH), monosit (MON), eozinofil (EOS) ve bazofil (BAS) ve total lökosit (WBC) değerleri, her iki grupta da 0. ve 28. gün arasında istatistiki olarak benzer olduğu belirlendi ve klinik bulgular açısından benzerdi.

Eritrosit (RBC, HB ve HCT) değerleri her iki grupta da çalışma süresince referans aralığı içinde olduğu belirlendi. Tedavi sonrasında bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ve klinik açıdan önem arz etmedi. MCV de istatistiki olarak gruplar arasında fark belirlenmedi. MCH ve MCHC değerlerinde referans değerleri arasında olduğu ve tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0,01$) bu durum, tedavi sürecinde eritrosit hacmi, hemoglobin içeriği ve eritrosit stabilitesi üzerinde MC' nin koruyucu etkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çizelge 4.1. 0. ve 28. Gün hemogram parametrelerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre ortalama, standart sapma, referans aralıkları ve p değerleri (n=8)

Para- metre	0.Gün Kontrol	28.Gün Kontrol	P değeri	0.Gün Tedavi	28.Gün Tedavi	P değeri	Referans aralıkları
WBC	7,58±0,42	8,25±0,79	0,56	8,58±1,63	8,31±0,78	0,95	5,4–14,3
NEU	4,10±0,49	4,38±0,83	0,94	5,40±1,30	4,36±0,79	0,25	2,3–9,6
LYMPH	2,94±0,66	2,99±0,55	0,99	2,94±0,46	3,18±0,51	0,77	1,5–7
MON	0,35±0,07	0,40±0,11	0,36	0,40±0,08	0,41±0,06	0,99	0–1,5
EOS	0,07±0,05	0,09±0,07	0,25	0,05±0,03	0,06±0,05	0,74	0–1
BAS	0,03±0,01	0,03±0,01	0,99	0,03±0,02	0,03±0,02	0,98	0–0,5
RBC	9,23±1,16	9,81±0,73	0,62	9,98±1,28	9,98±1,21	0,99	5,5–9,9
HB	14,48±0,94	15,53±1,14	0,58	15,66±1,77	15,95±1,95	0,98	8–19
HCT	39,1±2,40	41,93±2,46	0,58	42,15±3,95	42,24±4,60	0,99	24–53
MCV	42,66±3,22	42,88±3,05	0,61	42,41±2,28	42,78±2,22	0,22	37–58,5
MCH	15,80±1,24	15,86±1,19	0,85	15,74±1,04	16,14±0,97	0,005	1,3–19,7
MCHC	37,01±0,60	36,99±0,70	0,99	37,13±1,25	37,73±0,96	0,003	31–38,6



Şekil 4.3. Tüm gruplarda hemogram değerlerinin 0. ve 28. gün karşılaştırması

4.3. Biyokimyasal analiz sonuçları

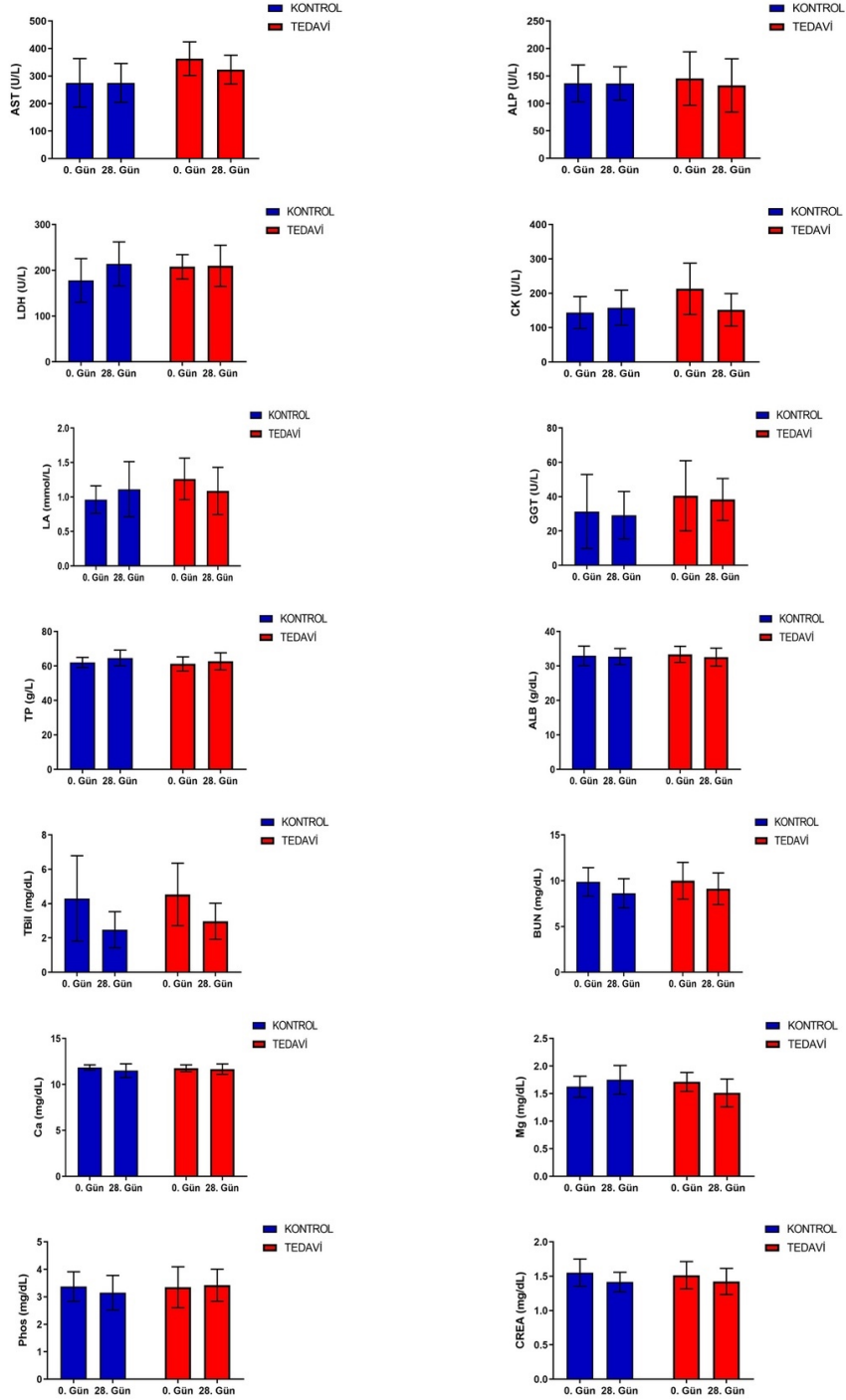
Bu çalışmada kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen 0. ve 28. gün biyokimyasal

parametre sonuçları çizelge 4.2’de sunulmuştur. Değerlendirilen parametreler; karaciğer fonksiyon enzimleri (AST, ALP, GGT), kas hasarı göstergeleri (CK, LDH), protein ve bilirubin metabolizması bileşenleri (TP, ALB, TBI), böbrek fonksiyon belirteçleri (BUN, CRE), mineral dengesi (Ca, Mg, P) ve metabolik aktivite göstergesi olan laktatı (LA) kapsamaktadır. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SD) şeklinde ifade edildi.

Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda kontrol ve tedavi grupları arasında hem tedavi öncesi (0. gün) hem de tedavi sonrası (28. gün) AST, ALP, GGT, CK, LDH, TP, ALB, TBI, BUN, CRE, Ca, Mg, P ve LA miktarları istatistiki olarak anlamlı bir fark belirlenmedi. MC grubunda 28. günde ALP’nin; 0 ve 28. günlerde hem kontrol hem MC gruplarında Mg’un referans aralıklarında olmadığı tespit edildi (Çizelge 4.2.). İstatistiki olarak MC uygulanan atlarda böbrek, kas ve karaciğer parametreleri üzerinde olumsuz bir etki oluşturmadığı belirlendi.

Çizelge 4.2. 0. ve 28. Gün Biyokimya parametrelerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre ortalama, standart sapma, referans aralıkları ve p değerleri (n=8)

Parametre	0. Gün Kontrol	28. Gün Kontrol	P değeri	0. Gün Tedavi	28. Gün Tedavi	P değeri	Referans aralıkları
AST	275,37±88,3	275,12±70,7	0,99	363,25±61,2	323,5±5,4	0,45	160–412 (µ/L)
ALP	136,62±33,5	136,37±30,3	0,99	145,37±48,6	132,75±48,6	0,29	138–251 (µ/L)
LDH	178,01±47,7	174,12±48,1	0,09	207,75±26,8	209,87±45,1	0,99	112–456 (µ/L)
CK	144,25±46,3	158,25±50,9	0,94	213,01±74,4	152,00±47,2	0,15	60–330 (µ/L)
LA	0,96±0,2	1,11±0,04	0,83	1,26±0,30	1,08±0,30	0,76	0–2 (mmol/L)
GGT	31,37±21,5	29,25±13,8	0,99	40,50±20,5	38,37±12,2	0,99	0–80 (µ/L)
TP	62,06±3,01	64,66±4,60	0,87	61,21±4,20	62,73±5,01	0,99	56–75 (g/L)
ALB	32,95±2,90	32,72±2,40	0,99	33,38±2,30	32,57±2,60	0,69	27–37 (g/L)
TBI	4,30±2,50	2,47±2,50	0,06	4,53±1,80	2,97±1,05	0,12	1–5 (mg/dL)
BUN	9,87±1,50	8,62±1,60	0,09	10,01±2,00	9,12±1,70	0,33	7–18 (mg/dL)
Ca	11,83±0,30	11,5±0,80	0,90	11,76±0,40	11,66±0,60	0,99	10–13 (mg/dL)
Mg	1,62±0,20	1,75±0,30	0,81	1,71±0,20	1,51±0,20	0,39	2–4,2 (mg/dL)
P	3,37±0,50	3,15±0,60	0,97	3,35±0,70	3,42±0,60	0,99	2,5–4,2 (mg/dL)
CRE	1,55±0,20	1,42±0,14	0,06	1,51±0,20	1,42±0,20	0,25	0,9–2,4 (mg/dL)



Şekil 4.4. Tüm gruplarda biyokimyasal değerlerin 0. ve 28. gün karşılaştırması

4.4. Antioksidan Analiz Sonuçları

Çalışmada kontrol ve tedavi gruplarına ait 0. ve 28. gün toplam antioksidan kapasite

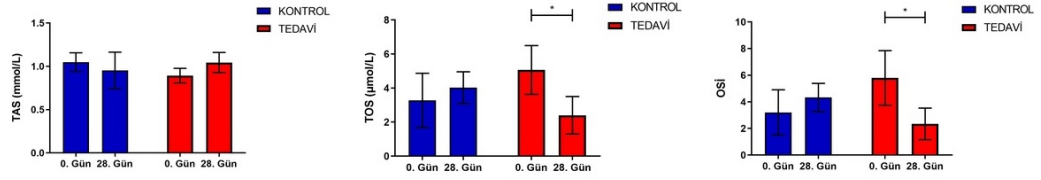
(TAS), toplam oksidan durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) parametreleri değerlendirildi (Çizelge4.3).

TAS değerleri incelendiğinde, kontrol grubunda çalışma süresi boyunca belirgin bir değişiklik gözlenmezken tedavi grubunda 28. gün ölçümlerinde artış olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

TOS ve OSI değerleri açısından kontrol grubunda 0. ve 28. gün ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0,05$). Buna karşın tedavi grubunda tedavi sonrası TOS ve OSI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlendi ($p<0,05$). Tedavi grubunda TOS'un azalması toplam oksidan yükün azaldığına; OSI değerindeki azalma antioksidan dengenin tedavi lehine olduğu gösterdi.

Çizelge 4.3. 0. ve 28. Gün Antioksidan parametrelerinin kontrol ve tedavi gruplarına göre ortalama, standart sapma, referans aralıkları ve p değerleri (n=8)

Parametre	0.Gün Kontrol	28. Gün Kontrol	P Değeri	0. Gün Tedavi	28.Gün Tedavi	P Değeri
TAS	1,05±0,11	0,95±0,21	0,89	0,89±0,08	1,04±0,12	0,58
TOS	3,28±1,59	4,03±0,93	0,87	5,07±1,43	2,41±1,09	0,03
OSİ	3,20±1,70	4,33±1,05	0,82	5,80±2,05	2,35±1,18	0,04



Şekil 4.5. Tüm gruplarda antioksidan değerlerinin 0. ve 28. gün karşılaştırması.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Adana yarış atları hastanesine iştahsızlık şikâyetiyle başvuran ve gastroskopik muayenede evre 4 skuamöz gastrik ülser tanısı konulan 16 yarış atında (8 kontrol, 8 tedavi) %4 MC ekstraktının 28 günlük oral uygulamasının gastroskopik, hematolojik, biyokimyasal ve oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Gastroskopi, bu vakaların daha fazla araştırılması için altın standart tanı tekniği olmaya devam etmekte olup; özofagus, mide ve proksimal duodenumun görselleştirilmesinin yanı sıra herhangi bir lezyonun tanımlanmasına ve sınıflandırılmasına olanak sağlayan bir uygulama olduğu ifade edilmektedir (Spanton, 2024).ESGD için 0-4'lük Gastrik Ülser Konseyi skorlama sisteminin kabul görmüş, tekrarlanabilirliği ve tutarlılığı kanıtlanmış bir yöntem olduğu belirtilmiş; gastroskopinin EGUS için tek kesin tanı yöntemi olduğu vurgulanmıştır (Wise vd., 2021).

Çalışmamızda gastroskopik iyileşme, ülser skorunun 4'ün altına en az 1 puan düşmesi olarak tanımlanmış olup (Bush vd., 2018), tedavi grubundaki tüm olgularda (%100) (8/8) iyileşme gözlenirken, kontrol grubunda iyileşme saptanmadı. Tam iyileşme (skor ≤ 1) tedavi grubundaki olguların %37,5'inde (3/8) gözlemlendi.

Atlarda EGUS önlenmesi ve tedavisinde farmakolojik ajanların kullanılmadığı çeşitli bitkisel kaynaklı maddelerin etkinliği ile ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı midilli atların 5 hafta boyunca rasyona eklenen mısır yağının (45 mL) kullanılması sonucunda atlarda mide sıvısı pH'sını ve prostaglandin E2 konsantrasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (Cargile vd., 2004). Aynı çalışmada rasyona mısır yağının eklenmesinin mide mukozasının korunmasında etkili ve ucuz bir yöntemi olarak belirtilmiştir. Bununla beraber, NSAİİ ile mide ülseri oluşturulan atlarda mısır yağının ESGD 'de etkili olmadığı, ancak EGGD'de etkili olduğu bildirilmiştir (Martínez vd., 2016). Mısır yağı, ham ve rafine pirinç küspesi yağının atlarda ESGD'ye karşı koruyucu etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir (Frank vd., 2005).

Bir çalışmada, 28 gün boyunca günde iki kez 17,6 mg/kg uygulanan aloe vera iç yaprağı jelinin ESGD skorlarını azalttığı ve lezyonları iyileştirdiği bildirilmiştir (Bush vd.,

2018). Benzer biçimde, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle seçilen 9 bitkiden oluşan bir Çin bitkisel formülünün (Wei Le San) aralıklı beslenmeye maruz kalan atlarda ESGD şiddetini azaltmada başarısız olduğu bildirilmiştir (Munsterman vd., 2019). Papatya, çemen otu, meyan kökü, hatmi, kadife çiçeği, sarı kantaron, keten tohumu ve nane içeren preparatın, atlarda gastrik ülserle karşı tek başına tedavide etkili olduğu ifade edilmiştir (Kulcsár vd., 2022). Beta glukan, *Saccharomyces cerevisiae* mayası ve amino asitler içeren bir takviyenin yarış eğitimindeki atlarda 90 günlük kullanımı sonunda rutin tedavide kullanılan omeprazol kadar etkili olduğu ifade edilmiştir (Kerbyson vd., 2016).

Meyan kökü (*Glycyrrhiza glabra*) ekstraktının minyatür eşeklerde fenilbutazon kaynaklı EGGD'nin şiddetini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Ahmadnejad vd., 2022). Zerdeçalın (*Curcuma xanthorrhiza*) yeme katılmasının yem kısıtlamasına maruz bırakılan atlarda ESGD şiddetini azalttığı gastroskopik olarak ortaya konmuştur (Fletcher ve Gough, 2019).

Yonca unu, soya, kalsiyum karbonat, magnezyum hidroksit, E vitamini, guar gum, psilyum, çemen otu, aloe vera ve meyan kökü doğal bir yem takviyesinin EGUS tedavisindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, gastroskopik bulgularla ülser tanısı konulmuş 7 ata 30 gün boyunca takviye uygulanmıştır. Herhangi bir farmakolojik ajan kullanılmaksızın yürütülen bu çalışmada, gastroskopik değerlendirmelerde hem lezyon sayısı hem de şiddetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Aynı çalışmada, antioksidan ve mukozayı koruyucu bitkisel bileşenler içeren takviyelerin atlarda tek başına etkili bir antiülseratif etki oluşturabileceği ifade edilmiştir (Stucchi vd., 2017).

Deniz iğdesi (*Hippophae rhamnoides*) meyveleri içeren bir yem takviyesiyle yapılan çalışmada ise atlarda doğal olarak oluşan skuamöz ülser tedavisinde veya önlenmesinde etkinlik gösterilememişken, deniz iğdesi ile tedavi edilen atlarda yemden yoksun bırakmanın ardından glandüler ülser skorlarının anlamlı biçimde düştüğü bildirilmiştir (Huff vd., 2012). Aynı çalışmada, deniz iğdesi içeren yem takviyesinin ESGD ve EGGD üzerinde etkilerinin farklılık gösterebileceği belirtilmiştir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde, atlarda bitkisel kaynaklı maddelerin EGUS tedavisinde farklı etkinlik gösterdiği görülmektedir.

Doğal kaynaklı ekstrelerin atlarda gastrik ülser tedavisindeki etkinliğini değerlendiren

bir çalışmada, gastrik ülser skoru 4 olan safkan atlara 1 ay boyunca günde bir kez oral yolla uygulanan 0,2 ml/kg pirinç fermantasyon ekstresinin tedavi sonrası gastrik ülser skorunu 1'e düşürdüğü tespit edilmiştir (Sasaki vd., 2021). Farmakolojik ajan kullanılmaksızın doğal kaynaklı bir ekstrenin tek başına etkili antiülseratif etki oluşturabildiğini gösteren bu bulgu, çalışmamızda elde edilen gastroskopik iyileşme bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda hematolojik parametreler de değerlendirilmiş; WBC, NEU, LYMPH, MON, EO, BAS, RBC, HGB ve HCT değerlerinin tüm ölçüm dönemlerinde referans aralıkları içinde olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmadığı saptanmıştır.

Atlarda fenilbutazon kaynaklı ülser modelinde artan ülser skorlarıyla hematolojik parametrelerde belirgin ya da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmediği bildirilmiştir (Tesena vd., 2024). Mevcut çalışmamızda ESGD' ye sahip atlardan oluşturulan kontrol ve MC gruplarının hematolojik parametreleri referans değerleri arasında olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda tedavi grubunda NEU ve WBC değerleri 28. günde sayısal olarak azaldığı, LYMPH'nin ise sayısal olarak artış gösterdiği ancak bu değerlerin istatistiki olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Gastrik ülser oluşturulan albino Wistar ratlarda yapılan birçok araştırmada MC'nin nötrofil infiltrasyonunu azalttığı belirtilmiştir (Raish vd., 2018). Çalışmamızda tedavi grubunda 28. günde referans aralıkları içerisinde MCH ($p<0,005$) ve MCHC ($p<0,003$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. Bunun nedeni MC'nin toplam oksidan yükünü azaltmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, MC uygulanan ESGD' li atların hematolojik parametrelerinde belirgin bir olumsuz etki meydana getirmediği tespit edilmiştir.

Hemogram bulgularının yanı sıra kontrol ve tedavi gruplarına ait tüm biyokimyasal parametreler (AST, ALP, LDH, CK, LA, GGT, TP, ALB, TBI, BUN, Ca, Mg, P, CRE) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca, MC grubunda 28. günde ALP'nin ($132,75\pm48,6 \mu/L$, referans değer: 138–251 μ/L); 0 ve 28. günlerde hem kontrol hem MC gruplarında Mg'un referans aralıklarında olmadığı tespit edildi. Çalışmamızda serum Mg ve ALP değerlerinin referans aralığının altında olması, yarış

atlarına özgü fizyolojik koşullarla açıklanabilir. Yoğun egzersiz sırasında artan terleme, Mg başta olmak üzere elektrolit kayıplarına yol açmakta; bu durum serum Mg düzeylerinin düşmesine zemin hazırlamaktadır (Weiss vd., 2002; Stewart, 2011). Ayrıca, orta ve yoğun egzersiz yapan atlarda günlük Mg gereksiniminin bakım düzeyinin 1,5-2 katına çıktığını bildirmiştir. Kurtz (2009), düşük Mg diyeti uygulanan atlarda dinlenme ve egzersiz sonrası 6. saatte serum ALP konsantrasyonlarının yüksek Mg diyeti grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğunu ($p<0,05$); düşük ALP değerlerinin Mg eksikliğinin bir göstergesi olabileceği şeklinde yorumlamıştır (Kurtz, 2009). Çalışmamızdaki atlarda belirlenen düşük serum Mg ve ALP değerlerinin yoğun antrenman ve Mg açısından yetersiz diyet alımına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Hemogram ve biyokimyasal parametreler MC ekstraktının hepatotoksik ve nefrotoksik bir etki yaratmadığını göstermektedir. Çalışmamızda karaciğer ve böbrek üzerinde olumsuz etki yaratmamasının nedeni MC grubunda oksidan yükün azalmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca birçok araştırma da MC'nin antioksidan özelliğine bağlı olarak hepatoprotektif (Arafat vd., 2016; Deng vd., 2017; Moharir vd., 2019; Offor vd., 2019; Ofuegbe vd., 2020; Hardy vd., 2025) ve nefroprotektif (Gupta vd., 2011b; Offor vd., 2018; Bag vd., 2022) etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber, farelerde MC'nin hidroalkolik özütünün periton içi yolla uzun süre verilmesinin böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyeceği belirtilmiştir (Mardani vd., 2014)

GGT değerleri her iki grupta da referans aralığı içinde kalmış ve anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yapılan bir çalışmada, atlarda EGUS ile GGT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ve EGUS sahip atlarda ortalama GGT enzim aktivitesinin yüksek olmasının nedeni bezli midenin proksimal duodenuma kadar uzanabilecek bir enfeksiyon olabileceği şeklinde ifade edilmiştir (Hardy vd., 2025). Çalışmamızdaki tüm atların yalnızca ESGD tanısı alması, GGT değerlerinin sabit kalmasıyla uyumludur.

Rutin EGUS tedavisinde uzun süreli omeprazol kullanımı kalsiyum emilimini olumsuz yönde etkileyerek kemik metabolizması sorunlarına zemin hazırlayabilmektedir. Teorik olarak omeprazolün kalsiyum emiliminde değişikliklere bağlı kırık riskini artırabileceği ve uzun süreli kullanımda etkinliğinin azaldığına ilişkin kanıtlar bildirilmiştir (Spanton, 2024).

Bu çerçevede MC ekstraktının kalsiyum dengesini bozmaksızın tedavi edici etki sağlaması, mevcut ilaçlara göre önemli bir güvenlik avantajı sunduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da plazma proteini olan TP ve ALB değerlerinde istatistiki olarak fark belirlenmemiştir. Moğol atlarında gastrik ülser tedavisinde kullanılan fluniksin ve fluniksin+ omeprazol kombinasyonunun TP ve ALB miktarını azalttığı belirlenmiştir (Guo vd., 2025). Atlarda fenilbutazon ve fenilbutazon+omeprazol kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada plazma protein konsantrasyonunun kontrole göre fenilbutazon ve fenilbutazon+ omeprazol gruplarında azaldığı bildirilmiştir (Ricord vd., 2021). MC grubunda TP ve ALB değerlerinin istatistiki olarak fark olmaması, bu ajanın mevcut tedavilerin aksine protein metabolizmasını olumsuz etkilemediğine işaret etmektedir.

MC uygulanan grubunun 28. gününde TOS ve OSI değerleri istatistiki olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). TAS değerlerinde artış eğilimi gözlemlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak fark önemsiz olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu antioksidan sonuçlarla gastroskopik muayene bulguları doğrular niteliktedir.

MC'nin biyoaktif bileşenlerinin SOD ve GSH-PX aktivitesini artırarak ve NF- κ B yolağını düzenleyerek antioksidatif etki sergilediği çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarla ortaya konmuştur (Kao vd., 2024). İnfertil ineklerde intrauterin MC ekstresi uygulandığında, özellikle aktif inflamasyon varlığında TAS, TOS ve OSI değerlerini olumlu yönde etkileyerek oksidatif stres durumunu düzelttiği ve gebelik oranını artırdığı bildirilmiştir (Emre vd., 2017). MCTakviyesinin, diyabetik sıçanlarda SOD ve CAT enzimlerinin aktivitelerini önemli ölçüde iyileştirdiği ve GSH konsantrasyonunu artırdığı belirtilmiştir (Arafat vd., 2016).

Deneyisel gastrik ülser oluşturulan sıçan modellerinde MC'nin antioksidan etki oluşturarak gastrik ülser tedavisinde kullanılabileceği birçok araştırmacı tarafından ifade edilmiştir (Gürbüz vd., 2000; Raish vd., 2018; Ofuegbe vd., 2020; Abu Bakar vd., 2021; Abu Bakar vd., 2022; İskurt vd., 2025). Türk halk hekimliğinde mide ülserinin geleneksel tedavisinde kullanılan MC meyvelerinin zeytinyağı ekstresinin etanol kaynaklı ülserojenik modelde doza bağlı antiülserojenik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Gürbüz vd., 2000). MC polisakkaritlerinin etanol kaynaklı gastrik mukoza hasarında gastrik inflamasyonu

baskıladığı ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek GSH ile CAT aktivitesini artırdığı; bu etkilerin rutin tedavide kullanılan omeprazol ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu bildirilmiştir (Raish vd., 2018). MC'nin metanol yaprak ekstraktının sıçanlarda alloksan kaynaklı toksisite tedavisinde MDA ve hidrojen peroksit gibi oksidatif stres belirteçlerinde azalmaya, GSH, GSH-PX, glutatyon S-transferaz ve SOD seviyelerinin ve aktivitelerinin artmasına neden olduğu belirlenmiştir (Ofuegbe vd., 2020). MC tohumlarından elde edilen esansiyel yağların diyabetli sıçanlarda antiülseratif etkili olduğu (Abu Bakar vd., 2021); aynı araştırmacılar diyabetik olmayan sıçanlarda MC tohumlarından izole edilen polipeptit K'nın etanol hidroklorür ve indometazin kaynaklı mide ülserine karşı koruyucu olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (Abu Bakar vd., 2022). İskurt vd. (2025), MC ekstraktının etanol kaynaklı gastrik mukoza hasarında TAS, TOS, OSİ ve inflamatuvar belirteçleri anlamlı biçimde etkilediğini, oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtları azaltarak mukozal hasara karşı koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir (İskurt vd., 2025).

Yarış atlarında gastrik ülser tedavisinde kullanılan omeprazol, H2-reseptör blokerleri ve diğer antiülseratif ilaçlar Türkiye'deki yasal düzenlemeler çerçevesinde yasaklı maddeler listesinde yer almakta ve yarışlardan önce çekilme süreleri uygulanmaktadır. Bu durum at sahiplerini bitkisel kaynaklı alternatiflere yöneltmektedir. Çalışmamızda MC ile elde edilen ülser skoru düşüşü, yarış atlarına özgü yasal kısıtlamalar göz önünde bulundurulduğunda önemli bir klinik seçenek sunmaktadır

6. SONUÇLAR

Yarış atlarında gastrik ülser, yüksek prevalansı ve tedavi sonrası nüks eğilimi nedeniyle klinisyenlerin sıklıkla karşılaştığı bir sorundur. Omeprazol başta olmak üzere mevcut ilaçlar etkin olmakla birlikte uzun süreli kullanımda çeşitli yan etkiler oluşturabilmekte, üstelik yarış mevzuatı bu seçeneklerin kullanımını kısıtlamaktadır. At sahiplerinin geleneksel olarak başvurduğu *Momordica charantia* ekstresinin ise atlarda klinik etkinliğini doğrudan değerlendiren herhangi bir çalışma bugüne kadar yapılmamıştır. Sunulan tez çalışması bu eksikliği gidermek amacıyla tasarlanmış ve etnofarmakolojik bir kullanımı bilimsel zemine taşımayı hedeflemiştir.

Gastroskopik bulgular açısından tedavi grubundaki tüm olgularda en az bir derece iyileşme sağlanmış, bir kısmında tam iyileşmeye ulaşılmış; kontrol grubunda ise hiçbir değişim gözlenmemiştir. MC'nin bu etkisinin, bitkinin yapısında bulunan fenolik asitler, flavonoidler ve polisakkaritler gibi biyoaktif bileşenlerin antioksidan ve mukozal onarımı destekleyici özellikleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca oksidatif stres parametrelerinde tedavi grubu lehine gözlenen düzelme, bu mekanizmaları desteklemektedir ve tedavinin etkisinin yalnızca mukozayla sınırlı kalmayıp sistemik düzeye de etkilediğini işaret etmektedir. Hemogram ve biyokimyasal parametreler ise her iki grupta da çalışma boyunca referans aralıklarını korumuş; karaciğer, böbrek ve kas dokusuna ait göstergelerde herhangi bir olumsuz değişiklik saptanmamıştır. Bu durum, 28 günlük oral uygulamanın güvenli olduğunu ve hedef dışı organlarda toksik bir etki oluşturmadığını göstermektedir.

Elde edilen bulgular, %4 kudret narı ekstresinin yarış atlarında evre 4 skuamöz gastrik ülser tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenek olabileceğine işaret etmektedir. Atlarda MC kullanımına dair ilk deneysel kanıtı ortaya koyan bu çalışma, özellikle doping mevzuatının rutin ülser ilaçlarını kısıtladığı yarış atçılığı açısından da anlamlı bir katkı sunmaktadır.

7. ÖNERİLER

Çalışmamızda örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve tedavi sonrasında uzun dönem takip yapılamamış olması, nüks oranları hakkında bilgi sunmayı güçleştirmektedir. Bu nedenle, *Momordica charantia* ekstresinin daha geniş hasta gruplarında, farklı doz protokolleriyle ve standart tedavilerle karşılaştırmalı olarak planlanacak ileri çalışmaların yapılması klinik kullanımını sağlam bir zemine oturtulmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Acıbuca, V., & Budak, D. B. (2018). Dünya’da ve Türkiye’de tıbbi ve aromatik bitkilerin yeri ve önemi. *Çukurova Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 33(1), 37–44.
- Afrin, K. S., Rowshan, M. M., Saha, S. K., Sabiha, K., Khanam, T. A., & Tasnim, T. (2023). Hepatoprotective effect of *Momordica charantia* Linn. (Karela) leaves given prophylactically in paracetamol induced hepatotoxic rats. *UMCJ*, 1(2), 5–12.
- Ahmad, N., Hasan, N., Ahmad, Z., Zishan, M., & Zohrameena, S. (2016). *Momordica charantia*: For traditional uses and pharmacological actions. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 6(2), 40–44.
- Ahmadnejad, M., Jalilzadeh-Amin, G., & Sykes, B. W. (2022). Prophylactic effects of *Glycyrrhiza glabra* root extract on phenylbutazone-induced Equine Glandular Gastric Disease (EGGD). *Journal of Equine Veterinary Science*, 118, 104088.
- Akbaş, A. (2010). *Sertralinin deneysel olarak indometazinle oluşturulan mide mukozal hasarı üzerine etkisi* [Y. L. tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genel Cerrahi Anabilim Dalı] [Uzmanlık Tezi].
- Akbulut, S., & Pekcan, M. (2024). The effects of topical applications of *Momordica charantia* extract on wound healing: A comprehensive review. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(2), 423–434.
- Alam, M. A., Uddin, R., Subhan, N., Rahman, M. M., Jain, P., & Reza, H. M. (2015). Beneficial role of bitter melon supplementation in obesity and related complications in metabolic syndrome. *Journal of Lipids*, 2015, 496169.
- Alam, S., Asad, M., Asdaq, S. M., & Prasad, V. S. (2009). Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantia* L. in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 123(3), 464–469.
- Aldholmi, M., Ahmad, R., Shaikh, M. H., Salem, A. M., Alqurashi, M., & Alturki, M. (2024). Anti-infective activity of *Momordica charantia* extract with molecular docking of its triterpenoid glycosides. *Antibiotics*, 13(6), 544.
- Ali, H., & Gholi, N. M. (2012). Long term use of flunixin meglumine and ketoprofen in Arabian horses and their digestive and cardiac injuries (biochemical, hematological and endoscopic findings). *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11(6), 750–755.
- Al-Snafi, A. E. (2017). The pharmacology of *Equisetum arvense*. *IOSR Journal of Pharmacy*, 7(2), 31–42.
- Andersson, T., Hassan-Alin, M., Hasselgren, G., Röhss, K., & Weidolf, L. (2001). Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(6), 411–426.
- Andrews, F. M. Gastric ulcers in horses: Equine Gastric Ulcer Syndrome (EGUS). İçinde: İçinde *Proceedings of the 29th Bain Fallon Memorial Lectures*. Equine Veterinarians Australia, 2007.

- Andrews, F. M., Buchanan, B. R., Smith, S. H., Elliott, S. B., & Saxton, A. M. (2006). In vitro effects of hydrochloric acid and various concentrations of acetic, propionic, butyric, or valeric acids on bioelectric properties of equine gastric squamous mucosa. *American Journal of Veterinary Research*, 67(11), 1873–1882.
- Andrews, F. M., Camacho-Luna, P., Loftin, P. G., Gaymon, G., Garza, F., Keowen, M. L., & Kearney, M. T. (2016). Effect of a pelleted supplement fed during and after omeprazole treatment on nonglandular gastric ulcer scores and gastric juice pH in horses. *Equine Veterinary Education*, 28, 196–202.
- Andrews, F. M., Sifferman, R. L., Bernard, W., Hughes, F. E., Holste, J. E., Daurio, C. P., Alva, R., & Cox, J. L. (1999). Efficacy of omeprazole paste in the treatment and prevention of gastric ulcers in horses. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (29), 81–86.
- Anon. (1999). Equine Gastric Ulcer Council recommendations for the diagnosis and treatment of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Veterinary Education*, 11, 262–272.
- Anon. (2024). Yasaklı Maddeler Listesi.
- Arafat, S. Y., Nayeem, M., Jahan, S., Karim, Z., Reza, H. M., Hossain, H., Shohel, M., & Alam, M. (2016). Ellagic acid rich Momordica charantia fruit pulp supplementation prevented oxidative stress, fibrosis and inflammation in liver of alloxan induced diabetic rats. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 16, 267–278.
- Argenzio, R. A. (1999). Comparative pathophysiology of nonglandular ulcer disease: A review of experimental studies. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (29), 19–23.
- Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2017). Biomarkers: A general review. *Current Protocols in Pharmacology*, 76, 9.23.1–9.23.17.
- Bag, A., Byahut, A., & Khandelwal, B. (2022). Medicinal plants with kidney-protecting effect in diabetic nephropathy. *Current Science*, 123(4), 542.
- Bakar, N. A., Abdullah, M. N. H., Lim, V., & Yong, Y. K. (2021). Essential oils derived from Momordica charantia seeds exhibited antiulcer activity against hydrogen chloride/ethanol and indomethacin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 5525584.
- Bakar, N. A., Abdullah, M. N. H., Lim, V., & Yong, Y. K. (2022). Gastroprotective effect of polypeptide-K isolated from Momordica charantia's seeds on multiple experimental gastric ulcer models in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 6098929.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de bitkilerle tedavi geçmişte ve bugün*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Begg, L. M., & O’Sullivan, C. B. (2003). The prevalence and distribution of gastric ulceration in 345 racehorses. *Australian Veterinary Journal*, 81(4), 199–201.

- Bell, R. J., Mogg, T. D., & Kingston, J. K. (2007). Equine gastric ulcer syndrome in adult horses: A review. *New Zealand Veterinary Journal*, 55(1), 1–12.
- Berktaş, Ö. A., & Dumlu, F. A. (2022). Sıçanlarda indometazin ile indüklenen mide ülseri üzerine badem ve elma yağının koruyucu etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 196–201.
- Berschneider, H. M., Blikslager, A. T., & Roberts, M. C. (1999). Role of duodenal reflux in nonglandular gastric ulcer disease of the mature horse. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (29), 24–29.
- Bezdekova, B., & Futas, J. (2009). Helicobacter species and gastric ulceration in horses: A clinical study. *Veterinárni Medicína*, 54(12), 577–582.
- Birkmann, K., Junge, H. K., Maischberger, E., Eser, M. W., & Schwarzwald, C. C. (2014). Efficacy of omeprazole powder paste or enteric-coated formulation in healing of gastric ulcers in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), 925–933.
- Blum, J., Winikoff, B., Gemzell-Danielsson, K., Ho, P. C., Schiavon, R., & Weeks, A. (2007). Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 99(Suppl. 2), 186–189.
- Boom, R. V. d. (2022). Equine gastric ulcer syndrome in adult horses. *Veterinary Journal*, 283-284, 105830.
- Bortolotti, M., Mercatelli, D., & Polito, L. (2019). Momordica charantia, a nutraceutical approach for inflammatory related diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 486.
- Brenna, E., & Waldum, H. L. (1992). Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: Establishment of a dose response relationship. *Gut*, 33(10), 1303–1306.
- Buchanan, B. R., & Andrews, F. M. (2003). Treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 19(3), 575–597.
- Bullimore, S. R., Corfield, A. P., Hicks, S. J., Goodall, C., & Carrington, S. D. (2001). Surface mucus in the non-glandular region of the equine stomach. *Research in Veterinary Science*, 70(2), 149–155.
- Busechian, S., Conti, M. B., Sgorbini, M., Conte, G., Marchesi, M. C., Pieramati, C., Zappulla, F., Vitale, V., & Rueca, F. (2023). A comparison of the efficacy of two omeprazole formulations in the treatment of equine gastric ulcer syndrome in racehorses: A blinded, randomized clinical trial. *Journal of Equine Veterinary Science*, 126, 104296.
- Bush, J., Boom, R. v. d., & Franklin, S. (2018). Comparison of aloe vera and omeprazole in the treatment of equine gastric ulcer syndrome. *Equine Veterinary Journal*, 50(1), 34–40.
- Camacho-Luna, P., Andrews, F. M., Keowen, M. L., Garza, F., Liu, C.-C., Lamp, B., & Olijve, J. (2022). The effect of porcine hydrolysed collagen on gastric ulcer scores,

- gastric juice pH, gastrin and amino acid concentrations in horses. *Equine Veterinary Education*, 34, 248–257.
- Camacho-Luna, P., Buchanan, B., & Andrews, F. M. (2018). Advances in diagnostics and treatments in horses and foals with gastric and duodenal ulcers. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 34(1), 97–111.
- Cargile, J. L., Burrow, J. A., Kim, I., Cohen, N. D., & Merritt, A. M. (2004). Effect of dietary corn oil supplementation on equine gastric fluid acid, sodium, and prostaglandin E2 content before and during pentagastrin infusion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(4), 545–549.
- Caston, S. S., Fredericks, D. C., Kersh, K. D., & Wang, C. (2015). Short-term omeprazole use does not affect serum calcium concentrations and bone density in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 35, 714–723.
- Chameroy, K. A., Nadeau, J., Bushmich, S. L., Dinger, J., Hoagland, T. A., & Saxton, A. M. (2006). Prevalence of non-glandular gastric ulcers in horses involved in a university riding program. *Journal of Equine Veterinary Science*, 26, 207–211.
- Clark, B., Steel, C., Vokes, J., Shan, J. R., Gedye, K., Lovett, A., & Sykes, B. W. (2023). Evaluation of the effects of medium-term (57-day) omeprazole administration and of omeprazole discontinuation on serum gastrin and serum chromogranin A concentrations in the horse. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(4), 1537–1543.
- Clark, C. K., Merritt, A. M., Burrow, J. A., & Steible, C. K. (1996). Effect of aluminum hydroxide/magnesium hydroxide antacid and bismuth subsalicylate on gastric pH in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(10), 1687–1691.
- Contreras, M., Morales, A., García-Amado, M. A., Vera, M. D., Bermúdez, V., & Gueneau, P. (2007). Detection of Helicobacter-like DNA in the gastric mucosa of Thoroughbred horses. *Letters in Applied Microbiology*, 45(5), 553–557.
- Contreras-Aguilar, M. D., Rubio, C. P., González-Arostegui, L. G., Martín-Cuervo, M., Cerón, J. J., Ayala, I., Henriksen, I. H., Jacobsen, S., & Hansen, S. (2022). Changes in oxidative status biomarkers in saliva and serum in the equine gastric ulcer syndrome and colic of intestinal aetiology: A pilot study. *Animals*, 12(5), 667.
- Costa, J. G. M., Nascimento, E. M., Campos, A. R., & Rodrigues, F. F. (2010). Antibacterial activity of Momordica charantia (Cucurbitaceae) extracts and fractions. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2(1), 45.
- Coutinho, H. D., Costa, J. G., Falcão-Silva, V. S., Siqueira-Júnior, J. P., & Lima, E. O. (2010). Effect of Momordica charantia L. in the resistance to aminoglycosides in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 33(6), 467–471.

- Çiçek, S. S. (2022). *Momordica charantia* L.: Diabetes-related bioactivities, quality control, and safety considerations. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 904643.
- D'Arcy-Moskwa, E., Noble, G. K., Weston, L. A., Boston, R., & Raidal, S. L. (2012). Effects of meloxicam and phenylbutazone on equine gastric mucosal permeability. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1494–1499.
- Dedebaş, T., Karataş, Ş. M., Ekici, L., & Sağdıç, O. (2025). Farklı formlardaki kudret narı (*Momordica charantia* L.) meyvelerinin antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinin karşılaştırılması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 28(3), 1210–1218.
- Demiraslan, Y., & Dayan, M. O. (2021). *Veteriner sistematik anatomi* (1. bs.). Atlas Kitabevi.
- Deng, Y., Tang, Q., Zhang, Y., Zhang, R., Wei, Z., Tang, X., & Zhang, M. (2017). Protective effect of *Momordica charantia* water extract against liver injury in restraint-stressed mice and the underlying mechanism. *Food and Nutrition Research*, 61(1), 1348864.
- Dimola, S., & Caruso, M. L. (1999). *Helicobacter pylori* in animals affecting the human habitat through the food chain. *Anticancer Research*, 19(5B), 3889–3894.
- Dong, H. J., Ho, H., Hwang, H., Kim, Y., Han, J., Lee, I., & Cho, S. (2016). Diversity of the gastric microbiota in Thoroughbred racehorses having gastric ulcer. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26(4), 763–774.
- Du, Z., Zhang, S., Lin, Y., Zhou, L., Wang, Y., Yan, G., Zhang, M., Wang, M., Li, J., Tong, Q., Duan, Y., & Du, G. (2019). Momordicoside G regulates macrophage phenotypes to stimulate efficient repair of lung injury and prevent urethane-induced lung carcinoma lesions. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 321.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy* (4. bs.). Saunders.
- Elliott, S. N., Buret, A., McKnight, W., Miller, M. J., & Wallace, J. L. (1998). Bacteria rapidly colonize and modulate healing of gastric ulcers in rats. *American Journal of Physiology*, 275(3), 425–432.
- Emre, B., Korkmaz, Ö., Temamoğulları, F., Zonturlu, A. K., Koyuncu, İ., Özkara, M., & Cengiz, M. (2017). Effect of intrauterine infusion of *Momordica charantia* L. on oxidative stress and pregnancy rate in infertile cows. *Journal of Veterinary Research*, 61(4), 489–496.
- Eraslan, E., Tanyeli, A., Güler, M. C., Kurt, N., & Yetim, Z. (2020). Agomelatine prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacological Reports*, 72(4), 984–991.
- Erdoğan, F., Kaplan, A. A., Coşkun, H. S., Altun, G., Altunkaynak, B. Z., Kelsaka, E., Kaplan, S., & Pişkin, A. (2024). *Momordica charantia* enhances tendon healing in rats: An experimental study. *Cells, Tissues, Organs*, 213(4), 304–315.

- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285.
- Erel, O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry*, 38(12), 1103–1111.
- Ethell, M. T., Hodgson, D. R., & Hills, B. A. (2000). Evidence for surfactant contributing to the gastric mucosal barrier of the horse. *Equine Veterinary Journal*, 32(6), 470–474.
- Fischer, P., Gomes, G. C. M., Etcheverry, B. F., Rios, N. V., Chaves, P. E. E., Sotelo, E. C., Campos, D. N., Zuravski, L., Escobar, T. A., & Machado, M. M. (2022). Momordica charantia extract modulates inflammatory response in human lymphocytes via suppression of TNF- α . *Ars Pharmaceutica*, 63(4), 320–334.
- Fletcher, S. P. S., & Gough, S. L. (2019). Pre-treatment with turmeric (*C. xanthorrhiza*) reduces the severity of squamous gastric ulceration in feed restricted horses. *Journal of Animal Science Research*, 3(1).
- Fox, J. G. (2002). The non-H pylori helicobacters: Their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut*, 50(2), 273–283.
- Frank, N., Andrews, F. M., Elliott, S. B., & Lew, J. (2005). Effects of dietary oils on the development of gastric ulcers in mares. *American Journal of Veterinary Research*, 66(11), 2006–2011.
- Friend, T. H. (2000). Dehydration, stress, and water consumption of horses during long-distance commercial transport. *Journal of Animal Science*, 78(10), 2568–2580.
- Furr, M., Taylor, L., & Kronfeld, D. (1994). The effects of exercise training on serum gastrin responses in the horse. *The Cornell Veterinarian*, 84(1), 41–45.
- Gabbia, D., Zanutto, I., Signor, A., Pettenuzzo, S., Colognesi, M., Roverso, M., & Martin, S. D. (2026). Hepatoprotective effects of Momordica charantia extracts in in vitro models of MASLD. *Digestive and Liver Disease*, 58, S54.
- Gayathry, K. S., & John, J. A. (2022). A comprehensive review on bitter gourd (*Momordica charantia* L.) as a gold mine of functional bioactive components for therapeutic foods. *Food Production, Processing and Nutrition*, 4, 10.
- Gough, S., Hallowell, G., & Rendle, D. (2022). Evaluation of the treatment of equine glandular gastric disease with either long-acting-injectable or oral omeprazole. *Veterinary Medicine and Science*, 8(2), 561–567.
- Grover, J. K., & Yadav, S. P. (2004). Pharmacological actions and potential uses of Momordica charantia: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 93(1), 123–132.
- Guda, S., Bharani, K., Banothu, A., & Yadala, R. (2023). Exploring the nutraceutical potential: Antioxidant and anti-inflammatory properties of Momordica charantia. *The Pharma Innovation Journal*, 12(SP-9), 2419–2425.

- Guo, W., Li, Z., Mao, W., Liu, X., Yang, Y., Yu, J., Yang, H., & Gao, R. (2025). Assessing omeprazole and flunixin meglumine co-administration in treating equine gastric ulcer syndrome in Mongolian horses. *Equine Veterinary Journal*, 57(6), 1643–1655.
- Gupta, M., Sharma, S., Gautam, A. K., & Bhadauria, R. (2011). *Momordica charantia* Linn. (Karela): Nature's silent healer. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 11, 32–37.
- Gupta, R., Katariya, P., Mathur, M., Bajaj, V. K., Yadav, S., Kamal, R., vd. (2011). Antidiabetic and renoprotective activity of *Momordica dioica* in diabetic rats. *Diabetologia Croatica*, 40(3), 81–88.
- Gürbüz, İ., Akyüz, Ç., Yeşilada, E., & Şener, B. (2000). Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1-2), 77–82.
- Hammond, C. J., Mason, D. K., & Watkins, K. L. (1986). Gastric ulceration in mature thoroughbred horses. *Equine Veterinary Journal*, 18(4), 284–287.
- Hardy, L., Martin, M., Barré, C., & Tanquerel, L. (2025). Prevalence of gastric ulcers in horses from the French Republican Guard cavalry regiment and association with plasma gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Journal of Equine Veterinary Science*, 149, 105566.
- Harma, M., & Erel, O. (2003). Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Medical Weekly*, 133, 563–566.
- Harris, P. A., Coenen, M., & Geor, R. J. (2013). Controversial areas in equine nutrition and feeding management: The editors' views. İçinde R. J. Geor, P. A. Harris & M. Coenen (Ed.), *Equine Applied and Clinical Nutrition* (ss. 455–465). W.B. Saunders.
- Harsha, C., Banik, K., Bordoloi, D., & Kunnumakkara, A. B. (2017). Antiulcer properties of fruits and vegetables: A mechanism based perspective. *Food and Chemical Toxicology*, 108(Pt A), 104–119.
- Hellings, I. R., & Larsen, S. (2014). ImproWin® in the treatment of gastric ulceration of the squamous mucosa in trotting racehorses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(1), 13.
- Hewetson, M., Sykes, B. W., Hallowell, G. D., & Tulamo, R. M. (2017). Diagnostic accuracy of blood sucrose as a screening test for equine gastric ulcer syndrome (EGUS) in adult horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 59(1), 15.
- Hewetson, M., & Tallon, R. (2021). Equine squamous gastric disease: Prevalence, impact and management. *Veterinary Medicine*, 12, 381–399.
- Huff, N. K., Auer, A. D., Garza, F., Keowen, M. L., Kearney, M. T., McMullin, R. B., & Andrews, F. M. (2012). Effect of sea buckthorn berries and pulp in a liquid emulsion on gastric ulcer scores and gastric juice pH in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1186–1191.

- Husted, L., Sanchez, L. C., Olsen, S. N., Baptiste, K. E., & Merritt, A. M. (2008). Effect of paddock vs. stall housing on 24 hour gastric pH within the proximal and ventral equine stomach. *Equine Veterinary Journal*, 40(4), 337–341.
- Hwang, H., Dong, H. J., Han, J., Cho, S., Kim, Y., & Lee, I. (2022). Prevalence and treatment of gastric ulcers in Thoroughbred racehorses of Korea. *Journal of Veterinary Science*, 23(2), e19.
- İlhan, M., Bolat, I. E., Süntar, İ., Köklü, H. K., Çankal, D. A. U., Keleş, H., & Akkol, E. K. (2015). Topical application of olive oil macerate of *Momordica charantia* L. promotes healing of excisional and incisional wounds in rat buccal mucosa. *Archives of Oral Biology*, 60(12), 1708–1713.
- İskurt, Y., Akçakaya, A., Gönültaş, C., Şahin, N., & Güler, E. M. (2025). Effects of *Momordica charantia* on gastritis. *Bezmialem Science*, 13(4), 342–352.
- Jenkins, C. C., Frazier, D. L., Blackford, J. T., Andrews, F. M., Mattsson, H., Olovsson, S.-G., & McCleod, M. (1992). Pharmacokinetics and antisecretory effects of intravenous omeprazole in horses. *Equine Veterinary Journal*, 24, 84–88.
- Jia, S., Shen, M., Zhang, F., & Xie, J. (2017). Recent advances in *Momordica charantia*: Functional components and biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2555.
- Jones, L. D., Pangloli, P., Krishnan, H. B., & Dia, V. P. (2018). BG-4, a novel bioactive peptide from *Momordica charantia*, inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in THP-1 human macrophages. *Phytomedicine*, 42, 226–232.
- Kao, P. F., Cheng, C. H., Cheng, T. H., Liu, J. C., & Sung, L. C. (2024). Therapeutic potential of momordicine I from *Momordica charantia*: Cardiovascular benefits and mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(19), 10518.
- Karasu, G. K., & Onmaz, A. C. (2017). Atlarda mide ülseri sendromuna genel bakış. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 14(2), 125–135.
- Karataş, B. (2025). *Momordica charantia* L. (kudret narı) bitkisinin kültür örneğinin elastaz ve lipoksijenaz inhibitör etkileri ve fitokimyasal analizi [Y. L. tezi, Gazi Üniversitesi, Farmakognozi Anabilim Dalı] [Yüksek Lisans Tezi].
- Kaya, S. (2008). *Tıbbi ve botanik bitkiler* (1. bs.). Medisan.
- Kerbyson, N., Knottenbelt, D. K., Carslake, H. B., Conwell, R. C., Sutton, D., & Parkin, T. (2016). A comparison between omeprazole and a dietary supplement for the management of squamous gastric ulceration in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 40, 94–101.
- Kesari, P., Pratap, S., Dhankhar, P., Dalal, V., Mishra, M., Singh, P. K., Chauhan, H., & Kumar, P. (2020). Structural characterization and in-silico analysis of *Momordica charantia* 7S globulin for stability and ACE inhibition. *Scientific Reports*, 10(1), 1267.

- König, H. E., & Liebich, H. G. (2004). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: Textbook and Colour Atlas*. Schattauer.
- Kulcsár, M., Karamanová, M., Novotný, F., Vilhanová, Z., Pettenello, M., & Tóthová, C. (2022). Phytotherapy compared to omeprazol therapy in equine gastric ulcers. *Acta Veterinaria Brno*, 91(4), 309–315.
- Kumar, K. S., & Bhowmik, D. (2010). Traditional medicinal uses and therapeutic benefits of *Momordica charantia* Linn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(3), 23–28.
- Kurtz, C. A. (2009). *Effect of dietary magnesium status on indices of muscular dysfunction in exercising horses* [Y. L. tezi, Texas A\&M University].
- Kültür, Ş., Altınbaşak, O., Anıl, S., & Melikoğlu, G. (2018). Türkiye’de mide ülserinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Journal of Research in Pharmacy*, 22(1), 1–14.
- Lee, S. Y., Wong, W. F., Dong, J., & Cheng, K.-K. (2020). *Momordica charantia* suppresses inflammation and glycolysis in lipopolysaccharide-activated RAW264.7 macrophages. *Molecules*, 25(17), 3783.
- Lensing, R., & Barton, A. K. (2026). Update on diagnosis, nonpharmacological treatment and prevention of equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Veterinary Education*, 38, 206–219.
- Lester, G. D., Smith, R. L., & Robertson, I. D. (2005). Effects of treatment with omeprazole or ranitidine on gastric squamous ulceration in racing Thoroughbreds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(10), 1636–1639.
- Li, F. S., & Weng, J. K. (2017). Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nature Plants*, 3, 17109.
- Liu, C.-H., Yen, M.-H., Tsang, S.-F., Gan, K.-H., Hsu, H.-Y., & Lin, C.-N. (2010). Antioxidant triterpenoids from the stems of *Momordica charantia*. *Food Chemistry*, 118, 751–756.
- Lorenzo-Figueras, M., & Merritt, A. M. (2002). Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 63(11), 1481–1487.
- Louie, E. W., Nieto, J., Wensley, F., Morgan, J. M., Finno, C. J., & Berryhill, E. H. (2023). Efficacy of the oral supplement, Equine Omega Complete, for the prevention of gastric ulcers and alpha-tocopherol supplementation in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2529–2534.
- Luthersson, N., Nielsen, K. H., Harris, P., & Parkin, T. D. (2009). Risk factors associated with equine gastric ulceration syndrome (EGUS) in 201 horses in Denmark. *Equine Veterinary Journal*, 41(7), 625–630.
- Lybbert, T., Gibbs, P., Cohen, N., vd. Feeding alfalfa hay to exercising horses reduces the severity of gastric squamous mucosal ulceration. İçinde: İçinde *Proceedings of*

- the 54th Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners.* Orlando, FL, 2007, 525–526.
- M. Klinck, Lovett, A., & Sykes, B. (2025). Incorporating a behavioral medicine approach in the multi-modal management of chronic equine gastric ulcer syndrome (EGUS): A clinical commentary. *Animals*, 15(20), 3019.
- MacAllister, C. G., Morgan, S. J., Borne, A. T., & Pollet, R. A. (1993). Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(1), 71–77.
- Mahmood, A., Raja, G. K., Mahmood, T., Gulfraz, M., & Khanum, A. (2012). Isolation and characterization of antimicrobial activity conferring component(s) from seeds of bitter melon (*Momordica charantia*). *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(4), 566–573.
- Mardani, S., Nasri, H., Hajian, S., Ahmadi, A., Kazemi, R., & Rafieian-Kopaei, M. (2014). Impact of *Momordica charantia* extract on kidney function and structure in mice. *Journal of Nephropathology*, 3(1), 35.
- Martin, E. M., Schirmer, J. M., Jones, S. L., & Davis, J. L. (2019). Pharmacokinetics and ex vivo anti-inflammatory effects of oral misoprostol in horses. *Equine Veterinary Journal*, 51(3), 415–421.
- Martineau, H., Thompson, H., & Taylor, D. (2009). Pathology of gastritis and gastric ulceration in the horse. Part 1: Range of lesions present in 21 mature individuals. *Equine Veterinary Journal*, 41(7), 638–644.
- Martínez, J. R., Zuluaga, A. M., & Silveira, G. E. (2016). Effects of corn oil on the gastric mucosa of horses with induced ulcer. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 29, 138–148.
- McClure, S. R., Campbell, J., Polo, J., & Lognion, A. (2016). The effect of serum-based bioactive proteins for the prevention of squamous gastric ulcers in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 43, 32–38.
- McClure, S. R., Carithers, D. S., Gross, S. J., & Murray, M. J. (2005). Gastric ulcer development in horses in a simulated show or training environment. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227(5), 775–777.
- McClure, S. R., Glickman, L. T., & Glickman, N. W. (1999). Prevalence of gastric ulcers in show horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(8), 1130–1133.
- Mejia, A., & Kraft, W. K. (2009). Acid peptic diseases: Pharmacological approach to treatment. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2(3), 295–314.
- Merritt, A. M., Sanchez, L. C., Burrow, J. A., Church, M., & Ludzia, S. (2003). Effect of GastroGard and three compounded oral omeprazole preparations on 24 h intragastric pH in gastrically cannulated mature horses. *Equine Veterinary Journal*, 35(7), 691–695.

- Moharir, G., Bharatha, A., Ojeh, N., & Prasad, S. V. (2019). Evaluation of hepatoprotective effect of hydroalcoholic extract of *Momordica charantia* leaves in carbon tetrachloride-induced liver toxicity in Wistar rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(3), 1555–1560.
- Morales, C. J., Sykes, B. W., McKemie, D. S., Kass, P. H., & Knych, H. K. (2026). Vonoprazan pharmacokinetics and effects on gastric pH following administration to fed and fasted horses [Advance online publication]. *Equine Veterinary Journal*.
- Moyaert, H., Decostere, A., Vandamme, P., Debruyne, L., Mast, J., Baele, M., Ceelen, L., Ducatelle, R., & Haesebrouck, F. (2007). *Helicobacter equorum* sp. nov., a urease-negative *Helicobacter* species isolated from horse faeces. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 57(Pt 2), 213–218.
- Moyaert, H., Haesebrouck, F., Baele, M., Picavet, T., Ducatelle, R., Chiers, K., Ceelen, L., & Decostere, A. (2007). Prevalence of *Helicobacter equorum* in faecal samples from horses and humans. *Veterinary Microbiology*, 121(3-4), 378–383.
- Moyaert, H., Haesebrouck, F., Dewulf, J., Ducatelle, R., & Pasmans, F. (2009). *Helicobacter equorum* is highly prevalent in foals. *Veterinary Microbiology*, 133(1-2), 190–192.
- Mukherjee, S., & Karati, D. (2023). Exploring the phytochemistry, pharmacognostic properties, and pharmacological activities of medically important plant *Momordica charantia*. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 8, 100226.
- Muñoz-Prieto, A., Cerón, J. J., Rubio, C. P., Contreras-Aguilar, M. D., Pardo-Marín, L., Peña, I. A.-d. I., Martín-Cuervo, M., Henriksen, I.-M. H., Arense-Gonzalo, J. J., Tecles, F., & Hansen, S. (2022). Evaluation of a comprehensive profile of salivary analytes for the diagnosis of the equine gastric ulcer syndrome. *Animals*, 12(23), 3261.
- Muñoz-Prieto, A., Contreras-Aguilar, M. D., Cerón, J. J., Ayala, I., Martín-Cuervo, M., Gonzalez-Sanchez, J. C., Jacobsen, S., Kuleš, J., Beletić, A., Rubić, I., Mrljak, V., Tecles, F., & Hansen, S. (2022). Changes in proteins in saliva and serum in equine gastric ulcer syndrome using a proteomic approach. *Animals*, 12(9), 1169.
- Muñoz-Prieto, A., Contreras-Aguilar, M. D., Cerón, J. J., Peña, I. A. d. I., Martín-Cuervo, M., Eckersall, P. D., Henriksen, I. M. H., Tecles, F., & Hansen, S. (2023). Changes in calprotectin (S100A8-A9) and aldolase in the saliva of horses with equine gastric ulcer syndrome. *Animals*, 13(8), 1367.
- Munsterman, A. S., Moreira, A. S. D., & Marqués, F. J. (2019). Evaluation of a Chinese herbal supplement on equine squamous gastric disease and gastric fluid pH in mares. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 2280–2285.
- Muribeca, A. d. J. B., Gomes, P. W. P., Paes, S. S., Costa, A. P. A. d., Viana, J. d. S., Reis, J. D. E., Pamplona, S. d. G. S. R., Silva, C., Bauermeister, A., Santos, L. d. S., & Silva, M. N. d. (2022). Antibacterial activity from *Momordica charantia* L. leaves and flavones enriched phase. *Pharmaceutics*, 14(9), 1796.

- Murray, M. J., & Eichorn, E. S. (1996). Effects of intermittent feed deprivation, intermittent feed deprivation with ranitidine administration, and stall confinement with ad libitum access to hay on gastric ulceration in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 57(11), 1599–1603.
- Murray, M. J., Eichorn, E. S., Holste, J. E., Cox, J. L., Stanier, W. B., Cooper, W. L., & Cooper, V. A. (1999). Safety, acceptability and endoscopic findings in foals and yearling horses treated with a paste formulation of omeprazole for twenty-eight days. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (29), 67–70.
- Murray, M. J., Eichorn, E. S., & Jeffrey, S. C. (2001). Histological characteristics of induced acute peptic injury in equine gastric squamous epithelium. *Equine Veterinary Journal*, 33(6), 554–560.
- Murray, M. J., Grodinsky, C., Anderson, C. W., Radue, P. F., & Schmidt, G. R. (1989). Gastric ulcers in horses: A comparison of endoscopic findings in horses with and without clinical signs. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (7), 68–72.
- Murray, M. J., Haven, M. L., Eichorn, E. S., Zhang, D., Eagleson, J., & Hickey, G. J. (1997). Effects of omeprazole on healing of naturally-occurring gastric ulcers in thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*, 29(6), 425–429.
- Murray, M. J., Nout, Y. S., & Ward, D. L. (2001). Endoscopic findings of the gastric antrum and pylorus in horses: 162 cases (1996-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(4), 401–406.
- Murray, M. J., & Schusser, G. F. (1993). Measurement of 24-h gastric pH using an indwelling pH electrode in horses unfed, fed and treated with ranitidine. *Equine Veterinary Journal*, 25(5), 417–421.
- Murray, M. J., Schusser, G. F., Pipers, F. S., & Gross, S. J. (1996). Factors associated with gastric lesions in thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal*, 28(5), 368–374.
- Murray, R. G. E., Brenner, D. J., Colwell, R. R., Vos, P. D., Goodfellow, M., Grimont, P. A. D., Pfennig, N., Stackebrandt, E., & Zavarzin, G. A. (1990). Report of the ad hoc committee on approaches to taxonomy within the Proteobacteria. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 40(2), 213–215.
- Mwambete, K. (2009). The in vitro antimicrobial activity of fruit and leaf crude extracts of *Momordica charantia*: A Tanzania medicinal plant. *African Health Sciences*, 9(1), 34–39.
- Nadeau, J. A., Andrews, F. M., Mathew, A. G., Argenzio, R. A., Blackford, J. T., Sohtell, M., & Saxton, A. M. (2000). Evaluation of diet as a cause of gastric ulcers in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 61(7), 784–790.
- Nadeau, J. A., Andrews, F. M., Patton, C. S., Argenzio, R. A., Mathew, A. G., & Saxton, A. M. (2003a). Effects of hydrochloric, acetic, butyric, and propionic acids on pathogenesis

- of ulcers in the nonglandular portion of the stomach of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 64(4), 404–412.
- Nadeau, J. A., Andrews, F. M., Patton, C. S., Argenzio, R. A., Mathew, A. G., & Saxton, A. M. (2003b). Effects of hydrochloric, valeric, and other volatile fatty acids on pathogenesis of ulcers in the nonglandular portion of the stomach of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 64(4), 413–417.
- Navab, F., & Steingrub, J. (1995). Stress ulcer: Is routine prophylaxis necessary? *The American Journal of Gastroenterology*, 90(5), 708–712.
- Niedźwiedź, A., Kubiak, K., & Nicpoń, J. (2013). Endoscopic findings of the stomach in pleasure horses in Poland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55(1), 45.
- Nieto, J. E., Spier, S. J., Hoogmoed, L. v., Pipers, F., Timmerman, B., & Snyder, J. R. (2001). Comparison of omeprazole and cimetidine in healing of gastric ulcers and prevention of recurrence in horses. *Equine Veterinary Education*, 13, 260–264.
- Nwachukwu, N. C., Obasi, N. A., Uneke, P. C., Agu, G. C., Ulasi, T. O., & Ogara, I. I. (2020). Methanol leaf extract of *Momordica charantia* protects alloxan-induced hepatopathy through modulation of caspase-9 and interleukin-1 β signaling pathways in rats. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 9(4), 384–393.
- Offor, U., Naidu, E. C., Ogedengbe, O. O., Jegede, A. I., Peter, A. I., & Azu, O. O. (2018). Nephrotoxicity and highly active antiretroviral therapy: Mitigating action of *Momordica charantia*. *Toxicology Reports*, 5, 1153–1160.
- Offor, U., Naidu, E. C. S., Ogedengbe, O. O., Aniekan, P. I., & Azu, O. O. (2019). *Momordica charantia* mitigates hepatic injury following adjuvant treatment with antiretroviral drugs in diabetic animal models. *Toxicological Research*, 36(1), 37–44.
- Ofuegbi, S. O., Oyagbemi, A. A., Omobowale, T. O., Adedapo, A. D., Ayodele, A. E., Yakubu, M. A., Oguntibeju, O. O., & Adedapo, A. A. (2020). Methanol leaf extract of *Momordica charantia* protects alloxan-induced hepatopathy through modulation of caspase-9 and interleukin-1 β signaling pathways in rats. *Veterinary World*, 13(8), 1528–1535.
- Ojewole, J. A., Adewole, S. O., & Olayiwola, G. (2006). Hypoglycaemic and hypotensive effects of *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) whole-plant aqueous extract in rats. *Cardiovascular Journal of South Africa*, 17(5), 227–232.
- Orsini, J. (2000). Gastric ulceration in the mature horse: A review. *Equine Veterinary Education*, 12, 24–27.
- Orsini, J. A., Hackett, E. S., & Grenager, N. (2009). The effect of exercise on equine gastric ulcer syndrome in the Thoroughbred and Standardbred athlete. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(3), 167–171.
- Oyelere, S. F., Ajayi, O. H., Ayoade, T. E., Pereira, G. B. S., Owoyemi, B. C. D., Ilesanmi, A. O., & Akinyemi, O. A. (2022). A detailed review on the phytochemical profiles and anti-diabetic mechanisms of *Momordica charantia*. *Heliyon*, 8(4), e09253.

- Özbakış-Dengiz, G., & Gürsan, N. (2005). Effects of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats. *Turkish Journal of Gastroenterology*, 16(2), 85–88.
- Padalino, B., Davis, G. L., & Raidal, S. L. (2020). Effects of transportation on gastric pH and gastric ulceration in mares. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 922–932.
- Padmashree, A., Sharma, G. K., Semwal, A. D., & Bawa, A. S. (2011). Studies on the antioxygenic activity of bitter gourd (*Momordica charantia*) and its fractions using various in vitro models. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 91(4), 776–782.
- Pagan, J. D., Petroski-Rose, L., Mann, A., & Hauss, A. (2020). Omeprazole reduces calcium digestibility in Thoroughbred horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 86, 102851.
- Pedersen, S. K., Cribb, A. E., Read, E. K., French, D., & Banse, H. E. (2018). Phenylbutazone induces equine glandular gastric disease without decreasing prostaglandin E2 concentrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(2), 239–245.
- Pedersen, S. K., Cribb, A. E., Windeyer, M. C., Read, E. K., French, D., & Banse, H. E. (2018). Risk factors for equine glandular and squamous gastric disease in show jumping Warmbloods. *Equine Veterinary Journal*, 50(6), 747–751.
- Pehlivan, F. E. (2021). Bitter melon: A multifunctional medicinal plant with powerful bioactive compounds. İçinde M. S. Arshad & M. H. Ahmad (Ed.), *Functional Foods: Phytochemicals and Health Promoting Potential* (ss. 379–393).
- Pereira, M. C., Levy, F. L., Valadao, C. A. A., Ferraz, G. C., & Queiroz-Neto, A. (2009). Preliminary study of the gastric acidity in thoroughbred horses at rest after enteral administration of esomeprazole magnesium (Nexium). *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(11), 791–794.
- Pişkin, A., Altunkaynak, B. Z., Çomaklı, S., Özdemir, B., & Kaplan, S. (2014). The beneficial effects of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing of rabbit skin. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29(3), 166–172.
- Potter, G., Webb, S., Evans, J., & Webb, G. (1990). Digestible energy requirements for work and maintenance of horses fed conventional and fat-supplemented diets. *Journal of Equine Veterinary Science*, 10, 214–218.
- Prasad, V., Jain, V., Girish, D., & Dorle, A. K. (2006). Wound-healing property of *Momordica charantia* L. fruit powder. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 6(3-4), 105–115.
- Prinsloo, M., Hynd, P., Franklin, S., Weaver, S., & Boom, R. v. d. (2019). Hair cortisol concentration is inversely related to the severity of equine squamous gastric disease. *Veterinary Journal*, 249, 58–59.

- Rabuffo, T. S., Hackett, E. S., Grenager, N., Boston, R., & Orsini, J. A. (2009). Prevalence of gastric ulcerations in horses with colic. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29(6), 540–546.
- Rabuffo, T. S., Orsini, J. A., Sullivan, E., Engiles, J., Norman, T., & Boston, R. (2002). Associations between age or sex and prevalence of gastric ulceration in Standardbred racehorses in training. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(8), 1156–1159.
- Raish, M. (2017). Momordica charantia polysaccharides ameliorate oxidative stress, hyperlipidemia, inflammation, and apoptosis during myocardial infarction by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, 97, 544–551.
- Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M. A., Alkharfy, K. M., Aljenoobi, F. I., Jan, B. L., Al-Mohizea, A. M., Khan, A., & Ali, N. (2018). Momordica charantia polysaccharides ameliorate oxidative stress, inflammation, and apoptosis in ethanol-induced gastritis in mucosa through NF-kB signaling pathway inhibition. *International Journal of Biological Macromolecules*, 111, 193–199.
- Raish, M., Ahmad, A., Jan, B. L., Alkharfy, K. M., Ansari, M. A., Mohsin, K., Jenooobi, F. A., & Al-Mohizea, A. (2016). Momordica charantia polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 394–399.
- Reed, S. K., Messer, N. T., Tessman, R. K., & Keegan, K. G. (2006). Effects of phenylbutazone alone or in combination with flunixin meglumine on blood protein concentrations in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 67(3), 398–402.
- Rendle, D., Bowen, M., Brazil, T., Conwell, R., Hallowell, G., Hepburn, R., Hewetson, M., & Sykes, B. (2018). Recommendations for the management of equine glandular gastric disease. *UK-Vet Equine*, 2, 2–11.
- Rendle, D., Gosling, L., Platt, A., & Duff, A. (2018). Efficacy of long-acting injectable omeprazole (LAIOMEP) in the management of equine glandular gastric disease (EGGD) and equine squamous gastric disease (ESGD). *Equine Veterinary Journal*, 50(52), 5–35.
- Ribeiro, T. F., Amariz, I. A. E., Pereira, E. C. V., Macedo, C. A. F., Souza, N. A. C. d., Melo, C. G. d., & Rolim, L. A. (2026). Chemical composition and biological activities of Momordica charantia leaves: A review. *Phytochemistry Reviews*, 1–18.
- Ricord, M., Andrews, F. M., Yñiguez, F. J. M., Keowen, M., Garza, F., Paul, L., Chapman, A., & Banse, H. E. (2021). Impact of concurrent treatment with omeprazole on phenylbutazone-induced equine gastric ulcer syndrome (EGUS). *Equine Veterinary Journal*, 53(2), 356–363.

- Ringger, N. C., Lester, G. D., Neuwirth, L., Merritt, A. M., Vetro, T., & Harrison, J. (1996). Effect of bethanechol or erythromycin on gastric emptying in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 57(12), 1771–1775.
- Rocca, G. D., Salvo, A. D., Cagnardi, P., Marchesi, M. C., & Conti, M. B. (2014). Naproxen in the horse: Pharmacokinetics and side effects in the elderly. *Research in Veterinary Science*, 96(1), 147–152.
- Ryan, C. A., Sanchez, L. C., Giguère, S., & Vickroy, T. (2005). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pantoprazole in clinically normal neonatal foals. *Equine Veterinary Journal*, 37(4), 336–341.
- Sagástegui-Guarniz, W. A., Silva-Correa, C. R., Torre, V. E. V.-L., González-Blas, M. V., Sagástegui-Guarniz, W. O., Calderón-Peña, A. A., Aspajo-Villalaz, C. L., Cruzado-Razco, J. L., & Hilario-Vargas, J. (2021). Wound healing by topical application of *Momordica charantia* L. formulations on mice. *Veterinary World*, 14(10), 2649–2656.
- Salami, M. S., Bahrami, G., Arkan, E., Izadi, Z., Miraghaee, S., & Samadian, H. (2021). Co-electrospun nanofibrous mats loaded with bitter melon (*Momordica charantia*) extract as the wound dressing materials: In vitro and in vivo study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 111.
- Sandin, A., Skidell, J., Häggström, J., & Nilsson, G. (2000). Postmortem findings of gastric ulcers in Swedish horses older than age one year: A retrospective study of 3715 horses (1924–1996). *Equine Veterinary Journal*, 32(1), 36–42.
- Sangiah, S., McAllister, C. C., & Amouzadeh, H. R. (1988). Effects of cimetidine and ranitidine on basal gastric pH, free and total acid contents in horses. *Research in Veterinary Science*, 45(3), 291–295.
- Sasaki, N., Nishi, Y., Fujiwara, Y., Takeyama, T., Kumagai, H., Senarathna, S., Ushiya, S., Tokuyama, T., Mii, T., Ayaki, S., Matsuno, K., Nakagawa, Y., Nishihara, Y., & Taura, Y. (2021). Effect of a novel rice fermented extract on gastric ulcers in horses. *Journal of Equine Science*, 32(2), 27–30.
- Scarpignato, C., & Hunt, R. H. (2019). The potential role of potassium-competitive acid blockers in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 35(4), 344–355.
- Schoster, A., Mosing, M., Jalali, M., Staempfli, H. R., & Weese, J. S. (2016). Effects of transport, fasting and anaesthesia on the faecal microbiota of healthy adult horses. *Equine Veterinary Journal*, 48(5), 595–602.
- Semiz, A., Acar, O. O., Cetin, H., Semiz, G., & Sen, A. (2020). Suppression of inflammatory cytokines expression with bitter melon (*Momordica charantia*) in TNBS-instigated ulcerative colitis. *Journal of Translational Internal Medicine*, 8(3), 177–187.
- Shan, R., Steel, C., & Sykes, B. The effects of two different withholding periods of omeprazole on the recurrence of equine gastric ulcer syndrome in Thoroughbred

- racehorses. İçinde: İçinde *Proceedings of the European College of Veterinary Sports Medicine and Rehabilitation Scientific Meeting*. Pula, Croatia, 2022.
- Shibli, F., Kitayama, Y., & Fass, R. (2020). Novel therapies for gastroesophageal reflux disease: Beyond proton pump inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, 22(4), 16.
- Shivanagoudra, S. R., Perera, W. H., Perez, J. L., Athrey, G., Sun, Y., Jayaprakasha, G., & Patil, B. S. (2019). Cucurbitane-type compounds from *Momordica charantia*: Isolation, in vitro antidiabetic, anti-inflammatory activities and in silico modeling approaches. *Bioorganic Chemistry*, 87, 31–42.
- Singh, R., Garcia-Gomez, I., Gudehithlu, K. P., & Singh, A. K. (2017). Bitter melon extract promotes granulation tissue growth and angiogenesis in the diabetic wound. *Advances in Skin & Wound Care*, 30(1), 16–26.
- Singh, V., Kaur, R., Devashree, Y., Kaur, D., & Gupta, S. (2022). In vitro antimicrobial activity of *Cucumis L.* and *Momordica L.* against human pathogens. *Doklady Biological Sciences*, 506, 186–193.
- Spanton, J. (2024). Equine gastric ulcer syndrome and the challenges facing clinicians. *UK-Vet Equine*, 8(2).
- Stewart, A. J. (2011). Magnesium disorders in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 27(1), 149–163.
- Stucchi, L., Zucca, E., Serra, A., Stancari, G., Ceriotti, S., Conturba, B., Ferro, E., & Ferrucci, F. (2017). Efficacy of the administration of a natural feed supplement in the management of equine gastric ulcer syndrome in 7 sport horses: A field trial. *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 12, 104–110.
- Sundra, T. (2021). Esomeprazole in the treatment of equine glandular gastric disease. *UK-Vet Equine*, 5, 216–219.
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S., & Sinniah, U. R. (2016). Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: An updated review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 3012462.
- Sykes, B. W., Hewetson, M., Hepburn, R. J., Luthersson, N., & Tamzali, Y. (2015). European College of Equine Internal Medicine Consensus Statement: Equine Gastric Ulcer Syndrome in adult horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1288–1299.
- Sykes, B. W., & Jokisalo, J. M. (2015). Equine squamous gastric ulcer syndrome (ESGUS). *Equine Veterinary Education*, 27, 264–268.
- Sykes, B. W., Sykes, K. M., & Hallowell, G. D. (2013). Efficacy of a combination of a unique pectin-lecithin complex (Apolectol®), live yeast and magnesium hydroxide in the prevention of EGUS and faecal acidosis in Thoroughbred racehorses: A randomised, blinded, placebo controlled clinical trial. *Equine Veterinary Journal*, 45, 13–13.

- Sykes, B. W., Underwood, C., Greer, R., McGowan, C. M., & Mills, P. C. (2016). Pharmacokinetics and bioequivalence testing of five commercial formulations of omeprazole in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(1), 78–83.
- Teoh, S. L., Latiff, A. A., & Das, S. (2009). The effect of topical extract of *Momordica charantia* (bitter gourd) on wound healing in nondiabetic rats and in rats with diabetes induced by streptozotocin. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34(7), 815–822.
- Tesena, P., Vinijkumthorn, R., Preuksathaporn, T., vd. (2024). Evaluation of gastrointestinal tract lesions and serum malondialdehyde levels after repeated oral administration of phenylbutazone in horses. *Veterinary Research Communications*, 48, 2343–2355.
- Trautenmuller, A. L., Soares, J. d. A., Behm, K. C., Guimarães, L. M. M., Xavier-Silva, K. R., Melo, A. M. d., & Amaral, V. C. S. (2023). Cytotoxicity and maternal toxicity attributed to exposure to *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) dry leaf extract. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 86(1), 36–50.
- Ünalın, Ö. (2023). Tropikal meyve yetiştiriciliğinin Türk halk hekimliği üzerindeki etkileri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 13(1), 75–85.
- Varley, G., Bowen, I. M., Habershon-Butcher, J. L., Nicholls, V., & Hallowell, G. D. (2019). Misoprostol is superior to combined omeprazole-sucralfate for the treatment of equine gastric glandular disease. *Equine Veterinary Journal*, 51(5), 575–580.
- Vatistas, N. J., Sifferman, R. L., Holste, J., Cox, J. L., Pinalto, G., & Schultz, K. T. (1999). Induction and maintenance of gastric ulceration in horses in simulated race training. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (29), 40–44.
- Vatistas, N. J., Snyder, J. R., Carlson, G., Johnson, B., Arthur, R. M., Thurmond, M., Zhou, H., & Lloyd, K. L. (1999). Cross-sectional study of gastric ulcers of the squamous mucosa in thoroughbred racehorses. *Equine Veterinary Journal, Supplement*, (29), 34–39.
- Verma, T., Sinha, M., Bansal, N., Yadav, S. R., Shah, K., & Chauhan, N. S. (2021). Plants used as antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting*, 11(2), 155–184.
- Videla, R., & Andrews, F. M. (2009). New perspectives in equine gastric ulcer syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 25(2), 283–301.
- Videla, R., Sommardahl, C. S., Elliott, S. B., Vasili, A., & Andrews, F. M. (2011). Effects of intravenously administered esomeprazole sodium on gastric juice pH in adult female horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 558–562.
- Vokes, J., Lovett, A., & Sykes, B. (2023). Equine gastric ulcer syndrome: An update on current knowledge. *Animals*, 13(7), 1261.

- Wang, D., Wang, E., Li, Y., Teng, Y., Li, H., Jiao, L., & Wu, W. (2022). Anti-aging effect of *Momordica charantia* L. on d-galactose-induced subacute aging in mice by activating PI3K/AKT signaling pathway. *Molecules*, 27(14), 4502.
- Wang, F., Yuan, M., Shao, C., Ji, N., Zhang, H., & Li, C. (2023). *Momordica charantia*-derived extracellular vesicles provide antioxidant protection in ulcerative colitis. *Molecules*, 28(17), 6182.
- Weiss, D., Weishaupt, M. A., Forrer, R., Fakler, A., Spichiger, U. E., Burger, D., Wanner, M., & Riond, J.-L. (2002). Effects of sweat loss induced by treadmill exercise on magnesium and calcium homeostasis in Franches-Montagnes horses. *Pferdeheilkunde*, 18(1), 5–10.
- Widenhouse, T. V., Lester, G. D., & Merritt, A. M. (2002). Effect of hydrochloric acid, pepsin, or taurocholate on bioelectric properties of gastric squamous mucosa in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 63(5), 744–749.
- Wise, J. C., Wilkes, E. J., Raidal, S. L., Xie, G., Crosby, D. E., Hale, J. N., & Hughes, K. J. (2021). Interobserver and intraobserver reliability for 2 grading systems for gastric ulcer syndrome in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 571–579.
- Yumru, M., Savas, H. A., Kalenderoglu, A., Bulut, M., Celik, H., & Erel, O. (2007). Oxidative imbalance in bipolar disorder subtypes: A comparative study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(6), 1141–1147.
- Zahan, S., Mowla, T. E., Uddin, S. M. N., Hossain, M. K., Mannan, A. B., Rahman, M., Chen, U., Mazumder, T., Uddin, A. H. M. M., Arefin, S., & Hussain, M. S. (2020). Evaluation of phytochemical and pharmacological properties of seeds of *Momordica charantia*. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(5), 448–459.
- Zavoshti, F. R., & Andrews, F. M. (2017). Therapeutics for equine gastric ulcer syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 33(1), 141–162.
- Zhan, K., Ji, X., & Luo, L. (2023). Recent progress in research on *Momordica charantia* polysaccharides: Extraction, purification, structural characteristics and bioactivities. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 10, 58.
- Zhao, D., Luo, Z., Li, S., Liu, S., & Wang, C. (2024). Metabolomics revealed the effects of *Momordica charantia* L. saponins on diabetic hyperglycemia and wound healing in mice. *Foods*, 13(19), 3163.