

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

İNSANLIK YARARINA TEKNOLOJİ YARIŞMASI PROJE DETAY RAPORU

PROJE KATEGORİSİ: Sağlık ve İlk Yardım

PROJE ADI: MİDE DUVARINI KORUYAN DOĞAL AĞRI
KESİCİLERİN KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

TAKIM ADI: ENZİMATÖR

TAKIM ID: T3-18097-150

TAKIM SEVİYESİ: İlkokul-Ortaokul

PROJE EKİBİ: Altuncan Huban GÜLEN

DANIŞMAN ADI: Burcu GÜLER

İçindekiler

1. Proje Özeti(Proje Tanımı, Problem Tanımı)	2
2. Problem/Sorun.....	3
3. Çözüm.....	3
4. Yöntem	5
5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü	6
6. Uygulanabilirlik.....	6
7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması	6
8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar).....	7
9. Riskler	8
10. Proje Ekibi	8
11. Kaynaklar	9

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

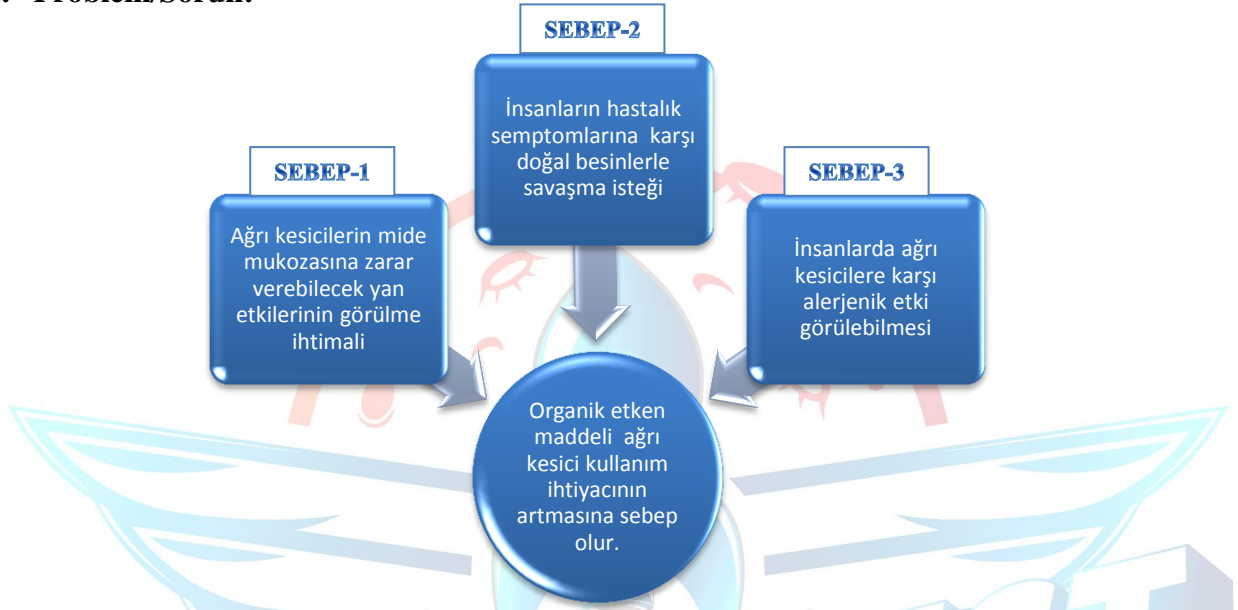
Günümüzde, insanların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen sağlık sorunlarından birisinin, birçok hastalığın semptomu olan ve elektronik cihazların da yaygınlaşması sebebi ile tetiklenen, vücudun birçok bölümünde meydana gelebilen kronik veya kısa süreli ağrıların olduğunu düşünmekteyiz. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, insanlar tarafından ağrı kesicilerin kullanım oranı artmaktadır. Bu ağrı kesiciler, dünyada en çok reçete edilen ilaçlardan birisi olup (ŞENTÜRK, 2014), insan vücudundaki hedef molekül olan COX-1 (siklooksijenaz-1) ve COX-2(siklooksijenaz-2) enzimlerini inhibe ederek ilgili organdaki ağrıyı azaltmaktadırlar.

Bu ilaçların birçoğu, NSAİ(Non steroid antiinflamatuvar) ilaçlarının etken maddesi olan ibuprofen içermektedir. İbuprofen, midede çözündüğü sırada COX-2 enziminin aktivitesini durdurmaktadır. Ancak bunun yanında COX-1 enzimini de inhibe etmektedir. COX-1 enzimi, normal vücut fizyolojisi ile sürekli olarak uyarılan ve vücut içerisinde konsantrasyonu sabit kalan önemli bir enzimdir(Süleyman ve ark., 2007). Mide mukozasının korunması, böbrek kan akımının ayarlanması ve trombosit dengesinin korunması gibi görevleri vardır (Kapıcıoğlu, 2007). COX-2 enzimi ise normalde hücrede mevcut değildir ama makrofajlar varlığında miktarı artar ve onarıcı etki gösterirken ağrıya sebep olur. Dolayısı ile, ağrı kesiciler tarafından COX-2 enziminin yanı sıra COX-1 enziminin de inhibe edilmesi mide mukozasına zarar verebilmekte ve mide kanamasına yol açabilmektedir.

Ağrı kesicilerin bu yan etkilerinin engellenmesi amacıyla, günümüzde NSAİ ilaçların etrafı enterik tabaka ile kaplanmaktadır. Ancak enterik kaplamanın maliyetinin yüksek olması sebebiyle, buna alternatif olabilecek, ülkemizde kendiliğinden yetişen, düşük maliyetli bitkisel etken maddelerin arayışı doğmaktadır. Literatürden elde edilen bilgilerden yola çıkarak, bu projede, yerli üretimi teşvik etmek amacıyla, COX-1 enzim aktivitesini durdurmayan, sadece COX-2 enzimi üzerinde inhibe edici etkisi olan ve NSAİ ilaçlarla

birlikte kullanılabilirler. Takviye gıdaların uygulanabilirliği araştırılmıştır. “Eğer zerdeçal(*Curcuma longa*), hardal(*Brassica nigra*), meyan kökü(*Glycyrrhiza glabra*) ve mercanköşk(*Origanum majorana*) bitkileri NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılırsa, spesifik COX-2 enzimi hedefleyici ağrı kesici ilaç kaplamaları üretilebilir.” hipotezi kurulmuş olup, kontrollü deneyler sonucunda alternatif ilaç kaplamaları üretmek amaçlanmıştır.

2. Problem/Sorun:



Şema-1: Hedeflediğimiz çözümün sebeplerinin ilişkili gösterimi

Günümüzde ağrıları hızlı ve etkili bir biçimde kesmeye yarayan ağrı kesici özellikli besinlerin ya da ilaçların kontrolsüz ve doktor tavsiyesi olmadan bilinçsizce kullanımı sonucu mide mukozasına verdiği zarar artabilmekte, hatta mide kanamasına bile sebep olabilmektedir(Şema-1). Güncel olarak, sadece COX-2’yi inhibe eden ve gastrointestinal yan etkileri en az olan NSAİ ilaçlar (refokoksib ve selokoksib) üretilmiş ancak özellikle kardiyolojik yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır (Kapıcıoğlu, 2007). Sadece zerdeçal tozu içeren jelatin kapsüller ve tabletler ise, içerisinde ibuprofen gibi ağrı kesici ilaçlar barındırmaması nedeniyle ağrıyı kesme özelliği bakımından tek başına yeterli olduğu hakkında kesin bilgiye rastlanmamıştır. Mevcut ürünler arasında mide mukozasına zarar vermeyen, hem yan etkileri en aza indirilmiş hem de ilaçlarla beraber kullanılabilir bir ürün bulunmaması temel sorunu teşkil etmektedir.

3. Çözüm

Sağlık sektöründe, en sık ve geniş kapsamlı kullanılan ilaçlardan birisi ağrı kesicilerdir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği’ne göre, bu ilaçların içeriklerindeki kimyasal etken maddelerden olan ibuprofenin düzenli olarak alımı, insanlarda mide kanaması gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu maddelerin birçoğunun yurt dışından temin ediliyor olması da göz önüne alınarak, projede organik içerikli, ülkemizde kendiliğinden yetişen bitkilerden

elde edilen yerli ve milli bitkisel etken maddelerin üretilebilirliği ve NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Amacımıza ulaşmak için öncelikle bitkisel ekstreler çıkarılmış ve kullanıma hazır hale getirilmiştir. Midede oluşacak olumsuz yan etkiyi en aza indirmek hedeflendiğinden dolayı, doğal florası bağırsak olan *E.coli* ve *S.aureus* bakterilerinin çeşitli sebeplerle mideye yayılması sonucu ülser, gastrit gibi mide rahatsızlıklarına yol açabileceği düşüncesiyle antibakteriyel analizler yapılmıştır. Bunun sonucunda, zerdeçal(*Curcuma longa*), hardal(*Brassica nigra*), meyankökü(*Glycyrrhiza glabra*) ve mercanköşk(*Origanum majorana*) bitkilerinin yüksek oranda antibakteriyel aktivitelerinin bulunduğu tespit edilmiş ve bu sorunun çözülmesiyle mide mukozasının sağlığının korunabileceği sonucuna varılmıştır. Mide mukozasının, dolayısıyla mide duvarının korunması özellikle hücresel bağışıklıkla mümkündür. Bitki ekstrelerimizin oksidatif strese karşı bağışıklığı güçlendirici etkisini gözlemek amacıyla antioksidan aktivite analizleri yapılmış ve oldukça yüksek antioksidan aktiviteye sahip oldukları(Yöntem 4.3) görülmüştür. Bu sonuç, literatüre göre antikanserojenik özelliklerinin olabildikleri, kronik hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynadıkları ve antiinflamatuvar özellik gösterdikleri sonucunu doğrulamaktadır. (Wootton-Beard ve ark. 2011; aktaran: Aydın, E. 2014). Antioksidan ve antibakteriyel aktivitelerinin yüksek ve birbirine yakın değerlerde olmasının sebebinin araştırmak amacıyla bitkilerin FT-IR analizleri yapılmış ve karşılaştırma sonucunda, bitkilerin organik içeriklerinin birbirine yakın olduğu görülmüştür. Ekstrelerin içerdikleri madde yoğunluklarının karşılaştırılması amacıyla da refraktometre analizleri yapılmıştır.

Zerdeçal, hardal, meyankökü ve mercanköşkün NSAİ ilaçlarla birlikte kullanılmasının doğru organda sonuç verebileceğini gözlemek amaçlı in vitro ortamda yapılan mide ve bağırsak özsuyu modellerinde çözünme deneylerinde, bitki ekstresi içeren kaplama modeli, midede çözünmeye başlamıştır ancak ibuprofenin çıkışı gözlemlenmemiştir. Çünkü, kaplamanın içerisine konulan ve ibuprofeni temsil eden kırmızı gıda boyasının ortama yayılması gözlemlenmemiştir. Böylece kullanılan bitkilerin etken maddesi olan kurkumin, glabrin, timol ve karvakrol gibi maddelerin kaplamada bulunmaları ve kaplamaların da midede çözünmesi sebebiyle COX-2 enzimini midede inhibe edeceği düşünülmektedir. İbuprofenin(temsilen gıda boyası) ise midede değil ince bağırsak ortamında çözünmeye başladığı gözlemlenmiştir. Bu durum ise, ibuprofenin midede bulunan COX-1 enzimini inhibe edemeyeceği için mide mukozasına zarar veremeyeceğini düşündürmektedir. Ağrıyı kesme özelliği ise devam etmektedir.

Bitki ekstrelerinin mide duvarının ve mukozasının sağlığını koruma özelliğine sahip COX-1 enzimi üzerindeki devamlılığı sağlayıcı etkisine ve ağrıya sebep olan temel enzim COX-2 enzimi üzerindeki inhibe edici aktivitesine Temmuz(2020)'da bakılması planlanmıştır.



Resim-1: Bitki ekstreleri içermeyen(kontrol) ve içeren ilaç kaplamaların prototipleri

4. Yöntem

Probleme çözüm bulmak amacıyla üretilen ilaç kaplamalarının özelliklerini ve kullanılabilirliğini tespit etmek amacıyla uygulanan yöntem basamakları Tablo-1'de belirtilmiştir:

Tablo-1: Yöntem basamaklarının amacı, özeti ve sonuçlarının açıklanmalı anlatımı

YÖNTEM BASAMAĞI	AMAÇ	ÖZET	SONUÇ
4.1.Bitki ekstralarının çıkarılması	Bitkilerin etken madde iletişimlerinin artırılması	Hardal, meyankökü, mercanköşk ve zerdeçal bitkilerinin tohum ve yaprakları kurutulup toz hale getirilmiş ve soxhlet ekstraksiyon düzeneğinde ekstraları elde edilmiştir. Çözücülerin buharlaştırılması için rotary evaporatör kullanılmıştır.	
4.2.Ekstrelerin <i>E.coli</i> ve <i>S.aureus</i> bakterileri üzerinde antibakteriyel aktivite analizleri	Ekstrelerinin midede ağrı kesici özellik göstermesiyle birlikte mide sağlığını da koruması	<i>E.coli</i> ve <i>S.aureus</i> suşları Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi'nden temin edilmiştir. Deneyler ise Balıkesir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.	Dört bitkide de oluşan zon çapları, kontrol grubu olan antibiyotiklere yakın değer göstermiştir.
4.3.Bitkilerin antioksidan aktivite tayininin yapılması	Bitki ekstralarının midede oksidatif strese karşı bağırsıklığı güçlendirici etkisinin tespit edilmesi	Bitki ekstralarının, DPPH nötrleşme reaksiyonu ile, UV Spektrofotometre kullanarak ölçümleri alınmıştır ve literatürden alınan formüle göre hesaplanmıştır. (Karakulak, Ş.,2009; Sevim,D.,2011).	Bitki antioksidan aktiviteleri: Mercanköşk:% 93 , Meyankökü:% 91.5 , Zerdeçal:% 93.7 , ve hardal tohumunun % 88,6 olarak belirlenmiştir.
4.4.Bitkilerin FT-IR analizlerinin yapılması	Bitki ekstralarının ağrı kesici özellik göstermelerinde, organik içeriklerindeki madde benzerliğinin etkisinin karşılaştırılması	Toz hale getirilen bitkiler, Balıkesir Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında, Perkin Elmer marka Spectrum 65 model, FT-IR spektrofotometrede tabla üzerine konularak ölçüm değerleri alınmıştır	Ölçümler sonucunda bitkilerin pik değerlerinin birbirine yakın olması, organik içeriklerinin benzer olmasına, bu sebeple sonuçların birbirine yakınlığının tutarlılığına ispat olarak değerlendirilmiştir.
4.5.Bitki ekstralarının refraktometre ile yoğunluk analizi yapılması	Bitki ekstralarının ağrı kesici özellik göstermelerinde, içerilerindeki madde yoğunluğunun etkisinin karşılaştırılması	Bitki ekstraları mikropipet aracılığı ile alınarak refraktometrenin ölçüm tablasına konulmuş ve kapağı kapatılarak ⁰ Bx değerleri ölçülmüştür.	Ölçüm sonucunda ekstralarının yoğunluklarının birbirine yakın çıkmış olması, sonuçlarımızın tutarlılığını ispatlamıştır.
4.6.Bitki ekstralarından örnek ilaç kaplaması ve mide ve bağırsak özsuyu model ortamlarda in vitro çözünme deneyleri	Bitki ekstralarının NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımları sırasında ince bağırsakta çözünmesi hedefinin gözlemlenmesi.  Resim-2: Zerdeçal ekstresi içeren tablet modeli prototipi	Okulumuz laboratuvarında steril beherler içerisine mide ve bağırsak özsuyu modeli olarak ayrı ayrı in vitro ortamlar hazırlanmıştır. Bu ortamlara kaplamamızı içeren ilaç modelleri(Resim-1 ve Resim-2) konulmuş ve gözlemlenmiştir. Bu deneyde her ilaç kaplama modeli için 2g dekstrin, 2ml bitki ekstresi ile karıştırılarak homojenize edilmiştir. Ayrı ayrı bitki ekstraları içeren ilaç kaplamaların içerisine 0,5 g tartılan ve ibuprofeni temsil eden kırmızı toz gıda boyası cam çubuk yardımıyla konulmuştur. Son olarak sıvı haldeki sığır jelatinine batırılarak oda sıcaklığında bekletilmiştir.	Bitkisel kaplamamızın bulunduğu ilaç modellerinde, içerisine ibuprofeni temsili olarak konulan gıda boyalarının mide ortamında çıkışının olmadığı gözlemlenmiştir. Bu sebeple, ilaç kaplamamız aracılığı ile ibuprofenin midede çözünmeyip COX-1 enzimini baskılayamayacağı düşünülmektedir. Bağırsak özsuyu ortamında ise ibuprofeni temsilen konulan gıda boyasının ortama yayılımı gözlemlenmiştir.

4.7.Bitki ekstralarının COX1 ve COX2 enzimlerine olan etkisinin incelenmesi	Bitki ekstralarının tek başlarına ve NSAİ kaplaması olarak kullanılmalarının ağrı kesici etkisinin gözlemlenmesi	COX enzim kiti kullanılarak, kitle bulunan prosedür aracılığı ile COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibe edici aktivite test edilecek olup, plate reader kullanılarak sonuçlar yorumlanacaktır.	Literatür taramaları sonucu, bitki ekstralarının COX-1 enzimini inhibe edemeyeceği, COX-2 enzimini ise inhibe edeceğini düşünmekteyiz. Ancak bu basamaktaki deneyler pandemi sebebiyle ertelenmek zorunda kalmış olup, Temmuz(2020)'da uygulanacaktır.
--	--	---	--

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

NSAİ ilaçların mide mukozasına zararını en aza indirmek amacı ile üretilen enterik kaplamalı ilaçlar, kimyasal maddelerden üretilmektedir. Kimyasal maddeler hem vücuda zarar verebilmekte, hem de yurt dışından temin edilmesi nedeniyle yüksek maliyetli olmaktadır. Projede bitkisel bir kaplama yapılması nedeniyle yerli ve düşük maliyetli bir ürün elde edilmesi projenin yenilikçi yönüdür. Var olan bazı NSAİ ilaçlar sadece COX-2'yi inhibe ederek mide mukozasına verilen zararı en aza indirmektedir. Fakat bu ilaçların kardiyolojik yan etkilerinin bulunması sebebiyle, ilaçlar kullanımdan kaldırılmışlardır. Projede mideye verilen zararı azaltmak amacıyla yeni bir ağrı kesici ortaya çıkarmak yerine ibuprofen içeren mevcut NSAİ ilaçların etrafına bitkisel bir kaplama yapılacak olması sürecinde kullanılan mercanköşk, meyankökü ve hardal bitkileri projenin özgün yönüdür. Projede ortaya çıkan üründe hem ibuprofenin hem de kurkuminin ağrı kesici özelliklerinden yararlanılmaktadır. Ancak günümüzde kullanılan zerdeçalı tabletlerde sadece zerdeçalın ağrı kesici özelliğinden yararlanılmaktadır. Bu sebeple, zerdeçal ekstrelerinden mevcut ağrı kesicilere alternatif bir ürün ortaya koymak yerine ağrı kesicilerle birlikte kullanılan bir ürün ortaya çıkarmak projenin bir başka yenilikçi yönüdür.

6. Uygulanabilirlik

Üretilen bitkisel içerikli NSAİ ile birlikte kullanımı hedeflenen kaplamalar, aspirin başta olmak üzere mevcut NSAİ ilaçların kaplamasında kullanılabilir. Mevcut şartlar altında ticari bir ürüne dönüştürülmesi için uzmanlar tarafından insanlar üzerinde test edilmesi gerekmektedir. Uygulanabilirliğindeki mevcut risk, insanlar üzerinde denenmemiş olması nedeni ile insan hücreleri üzerinde beklenmeyen bir etki gösterebilecek olmasıdır.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Projemiz için masraflar okulumuz, Balıkesir Büyükşehir Belediyesi, Balıkesir Kent Konseyi ve KADEM tarafından; sarf malzeme desteği ise deneylerimizi gerçekleştirdiğimiz Balıkesir Üniversitesi tarafından bereket projesi çerçevesinde karşılanmış olup, toplam maliyeti 6370 Türk Lirası olarak hesaplanmıştır. Projemizin tüm maliyetleri karşılanmış ve maliyet Tablo 2'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Bahsi geçen masraflar, deneylerimizin gerçekleşmesine yönelik masraflardır. Üretim süreci açısından düşünüldüğünde, bitkilerin yerli olması sebebiyle temin için hiçbir masraf gerekmemiştir. Ürettiğimiz biyolojik kökenli ilaç kaplamaları, günümüzde mevcut kaplamalarda kullanılan kimyasalların yerine geçtiği için bu ürünlerde maliyeti düşürecektir.

Tablo 2: Proje yöntem basamakları, kullanılan malzeme ve maliyetlerinin tarihe ve deney ortamına göre açıklanması

TARİH	YÖNTEM BASAMAKLARI	MALZEME	DENEY ORTAMI	MALİYET
03.09.2019-10.09.2019	Bitki ekstraksiyonunun yapılması	El değirmeni, 740 mikron çaplı elek, havan, methanol, maske, çeker ocak, Rotary evaporatör	BİLSEM Lab., Balıkesir Üniversitesi Organik Kimya Lab.	100 ₺
05.11.2019	Antioksidan Aktivite Analizi (3 kez tekrarlanmıştır.)	DPPH reaktifi (SIGMA Aldrich), UV/VIS spektrofometre	BİLSEM Lab.	650 ₺
24.09.2019	Antibakteriyel Aktivite Analizi (3 kez tekrarlanmıştır.)	Müeller Hinton agar, koyun kanlı agar, Cefoxitin ve NLC antibiyotikleri, <i>E.coli</i> ve <i>S. aureus</i> bakteri suşları, Mcfarland cihazı	Balıkesir Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Lab.	600 ₺
20.11.2019	FT-IR Analizi	Perkin Elmer Spectrum İnfrared Cihazı	Balıkesir Üniversitesi Biyokimya Lab.	-
04.01.2020-18.01.2020	Bitki ekstrelerinden örnek ilaç kaplaması yapılması ve in vitro çözünme deneyleri	Toz sığır jelatini, dekstrin	BİLSEM Lab.	20 ₺
11.12.2019	Refraktometre ile ekstrelerin yoğunluk analizinin yapılması	Refraktometre, bitki ekstreleri	BİLSEM Lab.	-
Temmuz 2020	Bitki ekstrelerinin COX1 ve COX2 enzimleri üzerindeki etkisinin gözlemlenmesi	Platereader, COX kitinin içinde bulunan: deneme tampon çözelti (assaybuffer), Heme, COX standart, arasıdonik asit, KOH, COX-2 inhibitör (Dup697), COX-1 inhibitör (SC560) ve kuyucuklu tabla (plate).	Balıkesir Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Lab.	5000₺
04.01.2020-Devam etmektedir	Örnek ilaç kaplamalarının bozulma sürelerinin tespiti	Toz sığır jelatin, dekstrin, bitki özütleri, özel teknik kalıp	BİLSEM Lab.	-

8. Proje Fikrinin Hedef Kitlesi (Kullanıcılar):

İlaç kaplamamız, özellikle kronik ağrıları olduğu için ağrı kesici kullanmak zorunda olanlar ile mide rahatsızlığı bulunan ve yan etkiden dolayı yüksek risk grubunda yer aldığından dolayı ağrı kesicileri kullanamayanlar için tasarlanmıştır. Projenin hedef kitlesi, aspirin ve türevi ağrı kesici kullanan bütün hastalardır.

9. Riskler

Proje hayata geçirilirken ortaya çıkabilecek ilk problem bitkinin yeteri kadar temin edilememesidir. Çözüm olarak bitkilerin doğal olarak yetiştiği yerlerden temin edilmesi ve o bölgelerde üretiminin artırılması önerilmektedir. Kullanılan bitki ekstralarının hedeflenen özelliği taşıması projenin başlangıç aşamasında oluşan bir risktir (Tablo-3). Riskin gerçekleşme olasılığını en aza indirmek adına birden çok bitkinin ekstraları kullanılarak deneyler yapılmıştır. Deney sonuçlarına göre en etkili olan bitkiler seçilerek projeye devam edilmiştir. Kullanılan bitkilere karşı alerjik reaksiyon gelişme riski, olasılığı düşük olan bir risktir. Ürünü tüketiciye tavsiye etmeden önce içeriğindeki bitkilere karşı alerjisi olup olmadığının sorulması ile alerjik reaksiyon oluşma riskinin azaltılabileceği düşünülmektedir. Ürünün etik kurallar gereğince insanlarda denenmemesi, insan hücreleri ve fizyolojisi üzerinde beklenmeyen bir etki yaratması riskini ortaya çıkarmaktadır. Bu probleme çözüm olarak ürün piyasaya sürülmeden önce etik kurul izni alınarak uzmanlar tarafından gereken deneylerin yapılması önerilebilir.

Bitki ekstralarının yüksek oranda antioksidan ve antibakteriyel etki göstermesi, bununla beraber ağrıyı hedef organda doğru bir şekilde kesmek için yapılan in vitro deneylerde kaplamamızı içeren ilaçlardaki ibuprofenin midede çözünmeyip bağırsakta çözündüğünün gözlemlenmesi başarılı sonuçlar doğurduğunun göstergesidir.

Tablo-3: Risk matrisi

		ETKİ	
		ÖNEMSİZ	ÖNEMLİ
OLASILIK	NADİR	Bitki ekstralarının raf ömrünün beklenenden az olma riski	Alerjik reaksiyon oluşma riski
	YAYGIN	Bitkilerin kolay temin edilememe riski (Üretimi artırılabilir.)	İnsan üzerinde denenmemiş olması nedeniyle insan hücreleri üzerinde beklenmeyen etki gösterme riski

10. Proje Ekibi:

Adı Soyadı	Projedeki Görevi	Okul	Projeyle veya problemle ilgili tecrübesi
Altuncan Huban GÜLEN	Takım lideri/Ekip üyesi	Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Bilim ve Sanat Merkezi	Sorun belirleme, literatür tarama, kontrollü deney tasarlama ve uygulama, malzeme temini, raporlama

11. Kaynaklar

- American Gastroenterological Association. "High Doses Of Ibuprofen Cause Significant GI Bleeding, Despite Safety Profile"(Nov.1,2005) <<http://www.sciencedaily.com/releases/2005/11/051101075630.htm>>
- Aydın, E. "BALKABAĞI (Cucurbita moschata) UNU KATKISININ BİSKÜVİNİN ANTİOKSİDAN AKTİVİTE ve BESİNSEL KALİTESİNE ETKİLERİ" ,Doktora tezi, Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı. Bursa (2014).
- Chinalapally V.R.(2007), "Regulation of COX and LOX by Curcumin" *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 595:213-226. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/6268365_Regulation_of_COX_and_LOX_by_curcumin
- Cuendet, M. , Pezzuto, JM.(2000). "The Role of Cyclooxygenase and Lipoxygenase in Cancer Chemoprevention." *Drug Metabol Drug Interact*. 17(1-4):109-57. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11201293/>
- Deniz, G., & Saygı, Ş. (2000). The Clinical Importance of Selective Inhibitors of Cox-2 and New Antiinflammatory Agents Without Gastrointestinal Toxicity. *T Klin J Med Sci* , 102-106.
- Kapıcıoğlu, M. S. (2007). Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ). *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, 69-70 .
- Karakulak, Ş. , "Zeytin yapraklarından Antioksidan Eldesinde Mikroalga ve Etüv ile Kurutmanın Çözücü, Sıcaklık ve Zaman Parametreleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul,(2009).
- Nihal Mete, A. K. (2003). Aspirin ve Nonsteroid Antiinflatuar İlaç Duyarlılığı. *T Klin Allerji- Astım* , 48-58.
- Sarı, A , Oğuz, B , Bilgiç, A , Tort, N , Güvensen, A , Şenol, S . (2010). "Ege ve Güney Marmara Bölgelerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler". *ANADOLU Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*. 20 (2) , 1-21 . Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/anadolu/issue/1761/21733>
- Sevim, D. ,"Zeytin Yaprığı İlave Edilerek Elde Edilen Zeytinyağlarının Bazı Temel Kalite Kriterleri ve Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi", Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Bahçe Bitkileri Anabilim Dalı, İzmir, (2011).
- Shehzad,A., Rehman, G., Sup Lee, G. (2013). " Curcumin in Inflammatory Diseases". *Biofactors*. 39(1):69-77. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281076/>
- Singh, G. (1998). "Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy." *Am J Med*. 105(1B):31S-38S. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9715832>
- Süleyman, H., Demircan, B., Karagöz, Y. (2007). Siklooksijenaz İnhibitörlerinin Antienflatuar ve Yan Etkileri. *Pharmacological Reports*. 59 (3): 247-58 Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17652824/>
- ŞENTÜRK, T. (2014). Non-Steroid Anti-İnflatuar İlaçlar (NSAİİ). *İç Hastalıkları Dergisi*, 490-495.
- Ümit Karademir, M. B. (2014). Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçların Kedi ve Köpeklerde Etkili ve Güvenli Kullanımı. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 137-144.