



## Hiperisin'in İzole Edilmiş Sıçan Midesinde Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi \*

Ahmet TOPAL<sup>✉</sup>, Fikret ÇELEBİ

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

**Özet:** *Hypericum perforatum* total ekstraktının antiinflamatuar, antidepresan, antiülserojenik gibi biyolojik etkiye sahip olduğu ve mide hareketlerini ve mide asit salgısını azalttığı rapor edilmiştir. *Hypericum perforatum*'dan ekstrakte edilen ve doğal bir pigment olan hiperisin'in de antidepresan bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bunlarla birlikte, mide asit salgısı üzerine *Hypericum perforatum*'u oluşturan bileşenlerden hangisinin etkili olduğu tam aydınlatılamamıştır. Sunulan çalışmada, *Hypericum perforatum*'un bir bileşeni olan hiperisinin sıçan midesinde, *in vitro* mide asit sekresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. İzole organ banyosunda gerçekleştirilen deneylerde histamin, betanechol ve pentagastrin ile ayrı ayrı uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisinin dört farklı dozunun ( $10^{-7}M$ ,  $10^{-6}M$ ,  $10^{-5}M$ ,  $10^{-4}M$ ) etkileri incelendi. Bazal pH elde edildikten sonra, hiperisinin mide asit salgısında meydana getirdiği değişikliklere göre  $\Delta$  pH değerleri belirlendi. Elde edilen sonuçlar, farklı hiperisin dozlarının histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılan mide asit sekresyonunu etkilemediğini gösterdi ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak, hiperisinin sıçan midesinde *in vitro* asit sekresyonu üzerinde herhangi bir etkisi görülmedi.

**Anahtar kelimeler:** Hiperisin, Mide Asit Sekresyonu, Sıçan.

### Effects of Hypericin on Gastric Acid Secretion in Isolated Rat Stomach

**Abstract:** It has been reported that the total extract of *Hypericum perforatum* has biological effect such as antiinflammatory, antidepressant, antiulcerogenic and it has reduced the stomach movements and gastric acid secretion. It is known that hypericin, the natural pigment, which is extracted from Kantaron, has an antidepressant effect. However, it has not been just clarified that which component composed *Hypericum perforatum* is effective on gastric acid secretion. In the present study, the effect of hypericin, one of the components of *Hypericum perforatum*, on gastric acid secretion were investigated *in vitro* in the stomach isolated from rats. The effects of four different doses ( $10^{-7}M$ ,  $10^{-6}M$ ,  $10^{-5}M$ ,  $10^{-4}M$ ) of hypericin were investigated on gastric acid secretion stimulated by histamine, bethanechol and pentagastrin. After basal pH was obtained,  $\Delta$  pH value was determined according to the changes in gastric acid secretion caused by hypericin. The results showed that different hypericin doses did not affect gastric acid secretion stimulated by histamine, bethanechol, pentagastrin ( $p>0.05$ ). As consequence, there was no effect of hypericin on *in vitro* acid secretion in isolated rat stomach.

**Key words:** Hypericin, Gastric Acid Secretion, Rat.

<sup>✉</sup>Ahmet TOPAL

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, e-posta: drahmertopal@hotmail.com

\* Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin 2009/295 Nolu projesiyle desteklenen "Bazı Kantaron Bileşiklerinin Mide Üzerine Etkileri" isimli doktora tezinin bir bölümünden hazırlanmıştır.

## GİRİŞ

**H**ypericum perforatum'un karakteristik bileşiklerinden en önemlisi hiperisindir. Kırmızı renkli bir pigment olan hiperisin, kantaron yağına da kırmızı rengini veren bileşiktir (Hostettmann ve ark., 2005). Bitkideki hiperisin miktarı yetiştirme şartları, ekstraktın kuru ya da yaş olarak hazırlanması ve bitkinin kullanılan kısımlarına bağlı olarak değişir (Elgin ve ark., 2000) Daha önce yapılan çalışmalarda tüm bitkideki hiperisin oranları Avrupa'da % 0.05-0.3, Amerika'da % 0.04-0.19, Avustralya'da % 0.004-0.215 ve Türkiye'de % 0.205 olarak bulunmuştur (Southwell ve Campbell, 1991). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde hiperisin içeren preparatlar hekimlerce sıklıkla depresyon hastalarına önerilmekte ve değişik tipteki depresyonun tedavisinde güvenle kullanılmaktadır (Walker ve ark., 2001). Kantaronun önemli bileşiklerinden olan hiperisinin, antidepresan aktivitesini *in vitro* yapılan çalışmalarda monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yoluyla gösterdiği rapor edilmiştir (Suzuki ve ark., 1984). Ayrıca, tavşanlar üzerinde yapılan toksisite deneylerinde, post-mortem karaciğer ağırlıklarının arttığı, öte yandan karaciğer üzerinde hiçbir toksik etkisinin görülmediği belirlenmiştir (Aydın, 1990).

Kantaron ve bileşiklerinin mide üzerine etkileri yaygın bir şekilde araştırılmakla beraber, mide asit salgısı üzerine etkisi konusunda fazla literatür bilgisi bulunmamaktadır. Sunulan çalışmada, kantaronun bir bileşeni olan hiperisinin *in vitro* sıçan midesinde, mide asit sekresyonu üzerine etkisi araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOT

### Sıçan Midesinin İzole Organ Preparatı Olarak Hazırlanması

Çalışmada, yaklaşık 220 gr ağırlığında, 8 haftalık Sprague-Dawley cinsi erişkin 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Deneye başlamadan 24 saat önce sıçanlar aç bırakıldı ancak su içmelerine müsaade edildi. Eter ile sedasyon sağlandı. Hayvanlar servikal dislokasyonla öldürülüp, orta hattan karın boşluğu

açıldı ve mide çıkarılarak içinde serozal solüsyon (mM: NaCl 118, KCl 4.8, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.14, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 15.9, CaCl<sub>2</sub> 0.65, glucose 31.6) bulunan petri kabına alındı ve çevresindeki bağ dokular temizlendi. Midenin içi mukozal solüsyon (mM: NaCl 135, KCl 4.8, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 1.3, glikoz 31.6) ile yıkandı. Ardından, 2mm çapında 2 adet plastik kanül, pilorus ve özefagus kısmına bağlandı (Komasaka ve ark., 2002). Daha sonra mide, içerisinde serozal solüsyonun bulunduğu 20 ml'lik organ banyosuna alındı. Serozal solüsyonun pH'sı daha önce NaOH ile 7.00 olacak şekilde ayarlandı. Midenin bulunduğu ortamın ısısı denemeler süresince 37 °C'de sabit tutuldu. Ayrıca ortam yine % 95 O<sub>2</sub> ve % 5 CO<sub>2</sub> oranında gaz karışımı olan gaz ile gazlandırıldı (Topal ve Çelebi., 2011).

### Mide Salgısının Elde Edilmesi ve pH'nın Ölçülmesi

Mide, özefagal kanülden pilorik kanüle doğru dakikada 1 ml mukozal solüsyon ile peristaltik pompa (Kendal Kangaroo™ 924) yardımıyla perfüze edildi. Mukozal solüsyonun pH'sı daha önce HCl asit ile 5.00 olacak şekilde ayarlandı. Bu süreçle beraber Tablo 1'de gösterildiği gibi hiperisinin belirlenen dozları (10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-6</sup>M, 10<sup>-5</sup>M ve 10<sup>-4</sup>M) agonist ve antagonistlerle birlikte ortama ilave edilerek mide salgısıyla beraber elde edilen mide sıvısının pH'sı (1131 Hanna Instruments model) belirlenerek Δ pH'lar hesaplandı. ΔpH deneylerden elde edilen pH değerleri ile bazal pH değerleri arasındaki farkı ifade etmektedir (Topal ve Çelebi., 2011).

$$\Delta pH = \bar{X}_{pH1} - \bar{X}_{pH0}$$

$\bar{X}_{pH1}$  = deneylerden elde edilen ortalama pH değeri

$\bar{X}_{pH0}$  = ortalama bazal pH değeri

Çalışmada, mideye uygulanan kimyasal maddeler (hiperisin, agonist ve antagonistler) organ banyosu içerisine serozal tarafa ilave edildi. Mide asit salgısını parakrin yoldan uyarmak için histamin (10<sup>-4</sup>M), hormonal yoldan uyarmak için pentagastrin

( $10^{-6}$ M), nöronal yoldan uyarmak için ise betanekol ( $10^{-5}$ M) kullanıldı. Parakrin yolun antagonisti olarak famotidin ( $10^{-5}$ M), hormonal yolun antagonist olarak proglumid ( $10^{-5}$ M), nöronal yolun antagonist olarak atropin ( $10^{-6}$ M) kullanıldı

**Kimyasallar;** Hiperisin (56690, SigmaTM, USA) final konsantrasyonları  $10^{-7}$ M,  $10^{-6}$ M,  $10^{-5}$ M ve  $10^{-4}$ M dozları dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözdürüldü. Histamin 2HCl (H7250, SigmaTM, USA);  $H_2$  reseptör agonisti olan histamin'in final konsantrasyonu  $10^{-4}$ M olacak şekilde distile suda çözdürüldü. Famotidin (F6889, SigmaTM, USA);  $H_2$  reseptör antagonisti olan famotidin final konsantrasyonu  $10^{-5}$ M olacak şekilde 0.1 N HCl de çözdürüldü. Pentagastrin (C5259, SigmaTM, USA); kolesistokinin ( $CCK_2$ ) reseptör agonisti olan pentagastrinin final konsantrasyonu  $10^{-6}$ M olacak şekilde DMSO'da çözdürüldü. Proglumide (M006, SigmaTM, USA);

$CCK_2$  reseptör antagonisti olan proglumid'nin final konsantrasyonu  $10^{-5}$ M olacak şekilde distile suda çözdürüldü. Betanekol (B1636, SigmaTM, USA); muskarinik asetilkolin reseptör agonisti olan betanekolün final konsantrasyonu  $10^{-5}$ M olacak şekilde distile suda çözdürüldü. Atropin (A0132, SigmaTM, USA); muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti olan atropinin final konsantrasyonu  $10^{-6}$ M olacak şekilde distile suda çözdürüldü (Hahne ve ark., 1981; Komasa ve ark., 2002; Capasso ve ark., 2008).

### İstatistik

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri özel bir istatistik programı olan SPSS 17 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde One Way ANOVA da Tukey testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

**Tablo 1.** Deneysel protokol ve pH ölçümü

**Table 1.** Experimental protocol and measurement of pH

Zaman	Prosedür	Reaksiyon	Test Döğüsü
2 dk	Mide içi infüzyonu	2 ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü (Bazal Ph)
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	

	İlaç uygulaması	Histamin+Proglumid+Atropin ile beraber serozal tarafa ilgili etken madde ilave edildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 dk	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
	İlaç uygulaması	Histamin+Famotidin+Proglumid+Atropin serozal tarafa ilave edildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.
5 dk	2 kez yıkama	Serozal ve mukozal taraf yıkandı (5dk)	
2 min	Mide içi infüzyonu	2ml mukozal solüsyon peristaltik pompa (1 ml/dk) ile mideye verildi.	
	İlaç uygulaması	Histamin+ Famotidin+Proglumid +Atropin ile beraber ilgili etken madde serozal tarafa ilave edildi.	
10 dk	Beklendi		
2 dk	Numune alınması	2 ml mide içeriği toplandı.	pH ölçüldü.

\* Aynı protokol pentagastrin ve bethanechol için de uygulandı

## BULGULAR

### Hiperisinin Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Hiperisinin izole edilmiş sıçan midesinde,  $10^{-7}M$ ,  $10^{-6}M$ ,  $10^{-5}M$ ,  $10^{-4}M$  dozlarının bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 1).

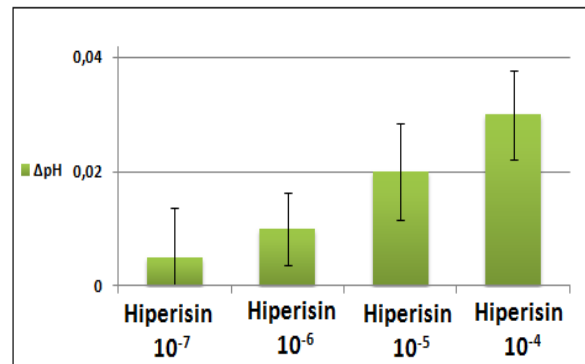
### Hiperisinin Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Histaminin  $10^{-4}M$  dozu, proglumid ve atropin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu ( $P < 0.05$ ). Histaminle uyarılmış mide asit sekresyonu, hiperisinin  $10^{-7}M$ ,  $10^{-6}M$ ,  $10^{-5}M$ ,  $10^{-4}M$  dozları ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 2A). Ayrıca, proglumid, atropin ve famotidin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisinin etkisine bakıldığında yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 2B).

### Hiperisinin Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Betanekolün  $10^{-5}M$  dozu, proglumid ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden

oldu ( $P < 0.05$ ). Betanekol ile uyarılmış mide asit sekresyonu, hiperisinin hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 3A) Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında betanekol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisinin etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 3B)

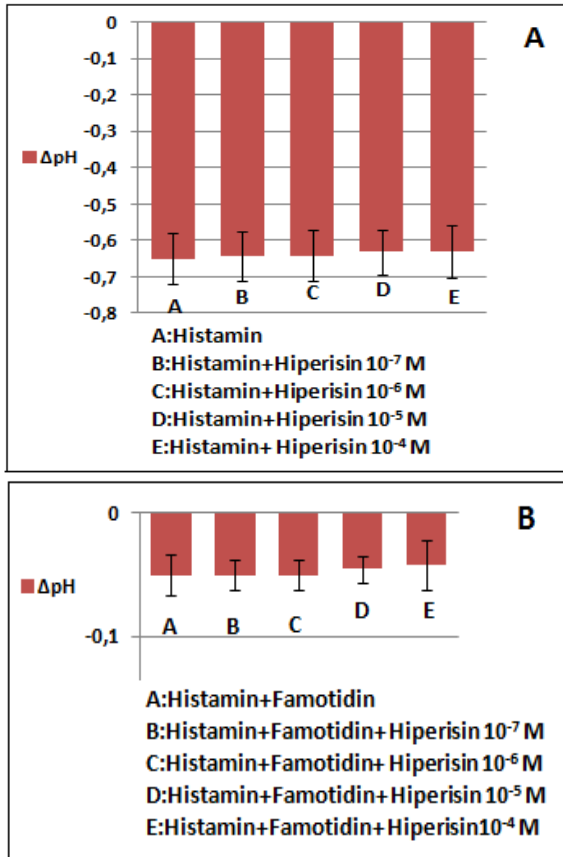


Şekil 1. İzole edilmiş sıçan midesinde bazal asit sekresyonu üzerine hiperisinin etkisi (n=4, ort±SEM, P>0.05).

Figure 1. Effect of hypericin on basal acid secretion in isolated rat stomach (n=4, mean±SEM P>0.05).

### Hiperisin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

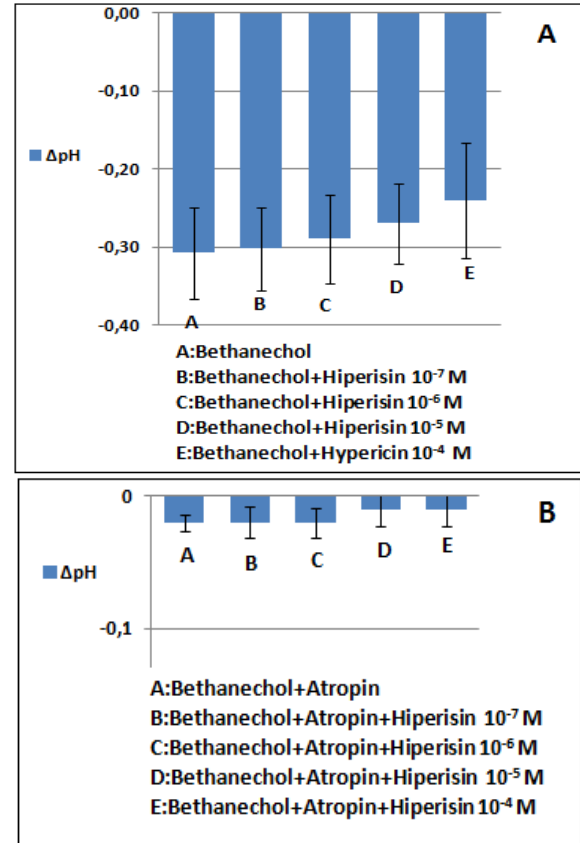
Pentagastrinin  $10^{-6}$ M dozu, atropin ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu ( $P < 0.05$ ). Pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, hiperisin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve



**Şekil 2A.** İzole edilmiş sıçan midesinde proglumide ve atropine varlığında histamin ile uyarılmış gastrik asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi ( $n=4$ ,  $\text{ort} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ). **B.** İzole edilmiş sıçan midesinde proglumide, atropine ve famotidine varlığında histamin ile uyarılmış gastrik asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi ( $n=4$ ,  $\text{ort} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ).

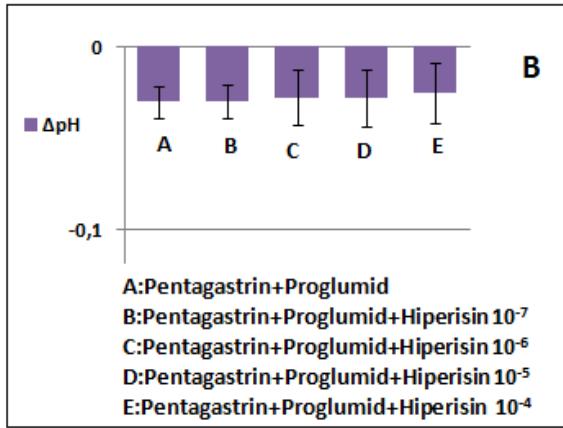
**Figure 2A.** Effect of hypericin on histamine-induced acid secretion in isolated rat stomach in the presence proglumide and atropine ( $n=4$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ). **B.** Effect of hypericin on histamine-induced acid secretion in isolated rat stomach in the presence proglumide, atropine and famotidine ( $n=4$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ).

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 4A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P > 0.05$ , Şekil 4B).



**Şekil 3A.** İzole edilmiş sıçan midesinde famotidine ve proglumide varlığında bethanechol ile uyarılmış gastrik asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi ( $n=4$ ,  $\text{ort} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ). **B.** İzole edilmiş sıçan midesinde famotidine, proglumide ve atropine varlığında bethanechol ile uyarılmış gastrik asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi ( $n=4$ ,  $\text{ort} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ).

**Figure 3A.** Effect of hypericin on bethanechol-induced acid secretion in isolated rat stomach in the presence famotidine and proglumide ( $n=4$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ). **B.** Effect of hypericin on bethanechol-induced acid secretion in isolated rat stomach in the presence famotidine, proglumide and atropine ( $n=4$ ,  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ,  $P > 0.05$ ).



**Şekil 4A.** İzole edilmiş sıçan midesinde famotidine ve atropine varlığında pentagastrin ile uyarılmış gastrik asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi (n=4, ort±SEM, P>0.05). **B.** İzole edilmiş sıçan midesinde famotidine, proglumide ve atropine varlığında pentagastrin ile uyarılmış gastrik asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi (n=4, ort±SEM, P>0.05).

**Figure 4A.** Effect of hypericin on pentagastrin-induced acid secretion in isolated rat stomach in the presence famotidine and atropine (n=4, mean±SEM, P>0.05). **B.** Effect of hypericin on pentagastrin-induced acid secretion in isolated rat stomach in the presence famotidine, proglumide and atropine (n=4, mean±SEM, P>0.05).

## TARTIŞMA

Antioksidan, antiinflammatuvar, anti-ülserojenik ve antidepresan rollerinden dolayı kantaron ve bileşikleri üzerinde yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kantaronun çeşitli biyolojik etkilere sahip kimyasal bileşikler içerdiği rapor edilmiştir. Bunlar arasında en önemli olanları kaempferol, quersitrin, rutin ve hiperisindir (Hölzl ve Ostrowski, 1987). Kantaronun gastrointestinal fonksiyonlar üzerine birçok etkisi olduğu bildirilmektedir (Capasso ve ark., 2008). Kantaron ekstraktının mide duvarındaki düz kas hücrelerinde bulunan Ca<sup>+2</sup> kanallarını etkileyerek mide motilitesini azalttığı ve bu azalmaya bağlı olarak gastrik boşalmayı yavaşlattığı bildirilmiş, fakat aynı bitkide bulunan hiperisin'in fazla etkili olmadığı rapor edilmiştir (Mennini ve Gobbi., 2004; Capasso

ve ark., 2008). Abdel-Salam yaptığı çalışmada pilorusu bağlanmış ratlarda kantaron ekstraktının mide asit sekresyonunu azalttığını rapor etmiştir (Abdel-Salam OM., 2005). Fakat söz konusu araştırmacının yapmış olduğu bu çalışmada kantaron ve içerisinde bulunan birçok etken maddenin hangisi ya da hangilerinin mide asit sekresyonunu hangi yol ya da yollar üzerinden etkilediği gösterilmemiştir. Yapılan çalışmada, kantaronun önemli bileşiklerinden olan hiperisin'in, izole edilmiş sıçan midesinde histamin, betanekol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine farklı dozlarının etkileri ayrı ayrı incelendi. Mide asit salgısına neden olan bilinen mekanizmalar üzerine, hiperisin'in muhtemel etkileri ve bu etkilerin hangi yollar üzerinden meydana getirildiği aydınlatılmaya çalışıldı.

Histamin midenin mukozal yüzeyinde bulunan enterokromaffin (ECL) hücreleri tarafından salgılanır ve parietal hücreler üzerinde bulunan H<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazın aktivasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak cAMP oluşumu artar (Chew ve ark., 1980; Soll, 1980). Artan cAMP, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP az'ın (proton pompası) aktivasyonuna neden olur (Prinz, 1993). Bu araştırmada, izole organ banyosunda, sıçan midesinde histamin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisin'in etkisi incelendi. Bu etki incelenirken, mide asit salgısına sebep olan nöronal ve hormonal mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi. Deney bulgularımızda, hiperisin'in histamin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmediği, bu nedenle parietal hücreleri üzerinde bulunan H<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna hiperisin'in etkisi bütün antagonistlerin varlığında da incelendi. Parakrin, nöronal ve hormonal yollar kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı hiperisin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu yüzden histamin ile uyarılmış mide asit

sekresyonunda hiperisinin, intraselüler ve H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP az gibi mekanizmalar üzerinde bir etki oluşturarak mide asit sekresyonunda bir değişikliğe neden olmadığı düşünülmektedir.

Kolinerjik reseptör agonisti olan betanekol, parietal hücreler üzerinde bulunan tip 3 muskarinik reseptörlerine (M<sub>3</sub>) bağlanarak asit salgısını uyarır. Diğer taraftan kolinerjik reseptör agonistleri, enterokromaffin hücrelerinde bulunan M<sub>3</sub> muskarinik reseptörlerini de uyararak histamin salınımına neden olabileceğini rapor etmiştir (Kajimura ve ark., 1992; Bitziou ve ark., 2008). İzole organ banyosunda, sıçan midesinde betanekol ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisinin etkisi incelenirken, mide asit salgısına sebep olan hormonal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi. Deney sonuçlarımızda, hiperisinin betanekol ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Bu yüzden hiperisinin parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan M<sub>3</sub> muskarinik reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda pentagastrin, mide asit sekresyonunu hormonal uyarıcı olarak kullanıldı. Pentagastrin, gastrin hormonuna benzer bir pentapeptiddir. Parietal ve enterokromaffin hücreleri üzerinde bulunan CCK<sub>2</sub> reseptörleri aracılığıyla etkisini gösterir (Hirsch ve ark., 2003; Gower ve ark., 2003). Gastrin veya pentagastrin, mide asit sekresyonunu 2 yoldan uyarır. Birincisi, parietal hücrelerin üzerinde bulunan CCK<sub>2</sub> reseptörleri üzerine direkt bir etkiyle, ikincisi ise enterokromaffin hücreleri üzerinde bulunan CCK<sub>2</sub> reseptörlerini etkileyerek histamin salınımına neden olarak. Salınan histamin daha sonra, parietal hücrelerin üzerinde bulunan H<sub>2</sub> reseptörlerine bağlanarak asit salgısını uyarır (Hirsch ve ark., 2003). İzole organ banyosunda, *in vitro* ortamda, sıçan midesinde pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisinin etkisini incelenirken, mide asit salgısına sebep olan nöronal ve parakrin mekaniz-

malar kendi antagonistleri ile bloke edildi. Deney sonuçlarımızda, hiperisinin pentagastrin (hormonal yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Bu nedenle parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan CCK<sub>2</sub> reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

Abdel-Salam yaptığı çalışmada pilorusu bağlanmış sıçanlarda kantaron ekstraktının mide asit sekresyonunu azalttığını rapor etmiştir. Fakat kantaron ve içerisinde bulunan birçok etken maddenin mide asit sekresyonunu hangi yol ya da yollar üzerinden etkilediği gösterilmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada, kantaron ve birçok bitkide bulunan rutin pilorusu bağlanmış sıçanlarda mide asit sekresyonunu azalttığı bildirilmiştir (Shin YK ve ark., 2002). Bu araştırmada ise, *in vitro* şartlarda, izole edilmiş sıçan midesinde, hiperisinin mide asit sekresyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada, hiperisinin histamin, betanekol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine herhangi bir etkisi görülmedi.

## KAYNAKLAR

- Abdel-Salam OM., 2005. Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *Sci. World J.*, 5, 586–595.
- Aydın S., 1990. *Hypericum perforatum*'un hepatoprotektif etkileri. *Anadolu Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi*, Eskişehir.
- Bitziou E., Hare DO., Patel BA., 2008. Simultaneous detection of pH changes and histamine release from oxyntic glands in isolated stomach. *Anal. Chem.*, 80, 8733–8740.
- Capasso R., Borrelli F., Aviello G., Capasso F., Angelo A. Izzo., 2008. Inhibitory effect of the herbal antidepressant *St. John's wort* (*Hypericum perforatum*) on rat gastric motility. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 376,407–414.

- Chew CS., Hersey SJ., Sachs G., Berglindh T., 1980. Histamine responsiveness of isolated gastric glands. *Am. J. Physiol.*, 238, 312-320.
- Elgin GE., İnce İ., Ertaş H., 2000. H.perforatum, H. Triquetrifolium, H. Empetrifolium bitkilerinde hypericin miktarının YBSK metodu ile tayini. XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, İstanbul, 167-171.
- Gower WR., Premaratne S., McCuen RW., Arimura A., McAfee Q., Schubert ML., 2003. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 284, 638-645.
- Hahne WF., Jensen RT., Lemp GF., Gardner JD., 1981. Proglumide and benzotript: Members of a different class of cholecystokinin receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. Cell Biology.*, 78, 6304-6308.
- Hirsch AB., McCuen RW., Arimura A., Schubert ML., 2003. Adrenomedulin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach. *Regul. Pept.*, 110, 189-195.
- Hostettmann K., Wolfender JL., *Phytochemistry.*, 2005. In: "St. John's wort and its active principles in depression and anxiety" (Müller WE, Ed.). Birkhauser Verlag, Germany.
- Hölzl J., Ostrowski E., 1987. Johanniskraut (Hypericum perforatum L.) HPLC analyse der wichtigen inhlalsstoffe und deren varibialitat in einer population. *Deutsch. Apoth. Ztg.*, 23, 1227-1230.
- Kajimura M., Reuben MA., Sachs G., 1992. The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells is the m3 subtype. *Gastroenterology*, 103, 870-875.
- Komasaka M., Horie S., Watanabe K., Murayama T., 2002. Antisecretory effect of somatostatin on gastric acid via inhibition of histamine release in isolated mouse stomach. *Eur. J. Pharmacol.*, 452, 235-243.
- Mennini T., Gobbi M., 2004. The antidepressant mechanism of Hypericum perforatum. *Life Sci.*, 75, 1021-1027.
- Prinz C., Kajimura M., Scott DR., Mercier F., Helander HF., Sachs G., 1993. Histamine secretion from rat enterochromaffinlike cells. *Gastroenterology*, 105, 449-461.
- Shin YK., Sohn UD., Choi MS., Kum C., Sim SS., Lee MY., 2002. Effects of rutin and harmaline on rat reflux oesophagitis. *Auton. Autacoid Pharmacol.*, 22, 47-55.
- Soll AH., 1980. Potentiating interactions of gastric stimulants on (14C)-aminopyrine accumulation by isolated canine parietal cells. *Gastroenterology*, 83, 216-223.
- Southwell IA., Campbell MH., 1991. Hypericin content variation in Hypericum perforatum in Australia. *Phytochemistry*, 30, 475-478.
- Suzuki O., Katsumata Y., Oya M., Bladt S., 1984. Wagner H. Inhibition of monoamine oxydase by hypericin. *Planta. Med.*, 50, 272-274.
- Topal A., Çelebi F., 2011. Effects of *Nigella sativa* aqueous extracts on gastric acid secretion in isolated rat stomach. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.*, 17, 531-536.
- Walker L., Sirvent T., Gibson D., Vance N., 2001. Regional differences in hypericin and pseudohypericin concentrations and five morphological traits among hypericum perforatum plants in the Northwestern United States. *Canadian J. Botany.*, 79, 1248-1255.