

**BAZI KANTARON BİLEŞİKLERİNİN MİDE
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Ahmet TOPAL

**Fizyoloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi
Prof.Dr.Fikret ÇELEBİ**

Doktora Tezi-2011

TC.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAZI KANTARON BİLEŞİKLERİNİN MİDE ÜZERİNE
ETKİLERİ**

Bil. Uzm. Ahmet TOPAL

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ**

**Doktora Tezi
Erzurum 2011**

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Entitüsü
Fizyoloji Anabilimdalı
Doktora Programı

BAZI KANTARON BİLEŞİKLERİNİN MİDE ÜZERİNE ETKİLERİ

Bil. Uzm. Ahmet TOPAL

Tez savunma tarihi :13.05.2011

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mustafa GÜL

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ali ÇINAR

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ali KARADENİZ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Yunusemre ÖZKANLAR

Prof. Dr. İsmail CEYLAN
Sağlık Bilimleri Entitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	no
TEŞEKKÜR	IV
ÖZGEÇMİŞ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ	VII
ÖZET	XIII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Midenin Anatomik Yapısı	3
2.1.1. Midenin anatomik olarak incelenmesi	3
2.1.2. Midenin histolojik olarak incelenmesi	5
2.1.3. Midede salgı yapan bezler	7
2.2. Midenin İnnervasyonu	12
2.3. Mide Sekresyonunun Düzenlenmesi	14
2.4. Mide Asit Sekresyonunun Düzenlenmesi	15
2.4.1. Mide asit salgısının asetilkolin ile nöronal uyarılması	16
2.4.2. Mide asit salgısının gastrin ile hormonal uyarılması	18
2.4.3. Mide asit salgısının histamin ile parakrin uyarılması	19
2.5. Mide Asit Sekresyon Mekanizması	20
2.6. Mide asit salgısı ile ilgili patolojik durumlar	22
2.7. Kantaron(<i>Hypericum perforatum</i>)	23
2.7.1. Hiperisin	27
2.7.2. Hiperforin	28
2.7.3. Flavonoidler	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Kullanılan deney hayvanları	34
3.2. Kullanılan etken maddeler ve dozları	34
3.3. Kullanılan alet ve malzemeler	36

3.4. Deney grupları	37
3.5. Rat midesinin izole organ preparatı olarak hazırlanması	39
3.6. Mide salgısının elde edilmesi	41
3.7. Mide asit salgısının ölçülmesi ve Δ pH'nın hesaplanması	41
3.8. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	48
4.1. Kaempferol'ün Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	48
4.1.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	48
4.1.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	49
4.1.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	51
4.1.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	51
4.2. Quersitrin'in Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	53
4.2.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	54
4.2.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	55
4.2.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	57
4.2.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	57
4.3. Rutin'in Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	60
4.3.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	60
4.3.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	61
4.3.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	63
4.3.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit	63

Sekresyonu Üzerine Etkisi	
4.4. Hiperisin'in Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	66
4.4.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	66
4.4.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	67
4.4.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	69
4.4.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi	69
5. TARTIŞMA	79
6. KAYNAKLAR	98

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim ve öğretimim süresince, gerek ders gerekse tez çalışmamın her aşamasının planlanması, yürütülmesi, kontrol ve değerlendirilmesindeki yakın ilgi ve âlaka, bilimsel teşvik, engin hoşgörü ve her türlü desteklerinden dolayı tez danışmanım çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fikret ÇELEBİ' ye teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ali KARADENİZ'e Sayın Doç. Dr. Ekrem LAÇİN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. İsmail CAN'a, Sayın Arş. Gör. Osman Nuri KELEŞ'e ve doktora öğrencisi Sayın H. Turan AKKOYUN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemi sağlayan, sevgili babama, anneme ve kardeşlerime destek ve teşviklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

Erzurum'da 1981 yılında doğdum. İlk, orta ve lise eğitimini Erzurum'da tamamladım. 1999 yılında girdiğim Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'den 2003 yılında mezun oldum. Aynı yıl Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Bölümünde yüksek lisansa başladım ve 'Sıçan Pankreas Dokusu Üzerine Borik Asit Uygulamasının Histolojik ve Biyokimyasal Etkileri' konulu tez çalışmasını yaparak 2006 yılında yüksek lisansı tamamladım. Aynı yıl içerisinde Sakarya'da 1 inci Piyade Tugay Komutanlığında askerliğimi kısa dönem olarak yaptım. 2007 yılında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner Fakültesi Fiziyojji Anabilim Dalı'nda doktora başladım.

KISALTMALAR LİSTESİ

KAVRAM	KISALTMA
Adenozin trifosfat	ATP
Asetilkolin	Ach
Atropin	Atr
Bethanechol	Bet
Dimethyl sulphoxide	DMSO
Elektriksel alan stimülasyon	EFS
Enterokromaffin hücre	ECL
Famotidine	Fam
Fosfolipaz C	PL-C
Hidroklorik asit	HCl
Histamin	His
Hypericin	Hyp
Kaempferol	Kaem
Kalsiyum klorür	CaCl ₂
Kolesistokinin reseptörü	CCK ₂
Magnezyum sülfat	MgSO ₄
Mililitre	ml
Milimolar	mM
Monoaminoksidaz	MAO
Muskarinik reseptör	M ₃
Pentagastrin	Pen
Pituitary adenylate cyclase-activating peptide	PACAP
Peptide YY	PYY
Potasyum klorür	KCl
Potasyum sülfat	KH ₂ PO ₄
Proglumide	Pro
Siklik adenozin monofosfat	cAMP
Sodyum klorür	NaCl
Sodyum fosfat	Na ₂ HPO ₄
Vasoactive intestinal peptid	VIP
Quercitrin	Querc

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil / Tablo No	İçerik	Sayfa No
Şekil 1:	Midenin genel görünümü	4
Şekil 2:	Midede bulunan oksintik ve pilorik bezler	4
Şekil 3:	Mide ve barsak duvarının yapısı	6
Şekil 4:	Midede bulunan kardial bezleri	7
Şekil 5:	Midede bulunan fundus bezleri	8
Şekil 6:	Midede bulunan kollum hücresi	8
Şekil 7:	Midede bulunan parietal hücre	10
Şekil 8:	Midede bulunan prinsipal hücre	10
Şekil 9:	Midede bulunan enterokromaffin hücre	11
Şekil 10:	Midede bulunan pilorus bezleri	12
Şekil 11:	Gastrointestinal sistemin sempatik ve parasempatik uyarılması	13
Şekil 12:	Gastrointestinal sistemin intrinsik sinir ağı ve dış sinirlerle bağlantıları bulunan preganglionik ve postganglionik sinirler	14
Şekil 13:	Mide asit salgısını aktive eden yollar	17
Şekil 14:	Mide asit sekresyon mekanizması	21
Şekil 15:	Hypericum perforatum çiçekleri	24
Şekil 16:	Hypericum perforatum yaprakları	24
Şekil 17:	Hiperisin'in aromatik formülü	27
Şekil 18:	Hiperforin'in aromatik formülü	29
Şekil 19:	Rutin'in aromatik formülü	31
Şekil 20:	Kaempferol'ün aromatik formülü	32
Şekil 21:	Quersitrin'in aromatik formülü	33
Şekil 22:	Kanülleri bağlanmış mide preparatı	40
Şekil 23:	Kanülleri bağlanmış ve izole organ banyosuna alınmış mide preparatı	40
Şekil 24:	I. Grubun bazal pH grubu; izole edilmiş rat midesinde kaempferol'ün bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama \pm SEM, bazal pH ile kaempferol arasındaki farklar $p <$	49

0,05*)

- Şekil 25:** I. Grubun Histamin grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde 50
 proglumid ve atropin varlığında kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM A alt grubu ile D alt grubu ve A alt grubu ile E alt grubu arasındaki farklar, $p < 0,05^*$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 26:** I. Grubun Bethanechol grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde 52
 proglumid ve famotidin varlığında kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 27:** I. Grubun Pentagastrin grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde 53
 atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 28:** II. Grubun bazal pH grubu; İzole edilmiş rat midesinde quersitrin'in 54
 bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama ± SEM, bazal pH ile quersitrin arasındaki farklar $p < 0,05^*$)
- Şekil 29:** II. Grubun Histamin grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde 56
 proglumid ve atropin varlığında quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, A alt grubu ile E alt grubu arasındaki farklar, $p < 0,05^*$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında

quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

- Şekil 30:** II. Grubun Bethanechol grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde 58
proglumid ve famotidin varlığında quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine'in etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 31:** II. Grubun Pentagastrin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde 59
atropin ve famotidin varlığında quersitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında quersitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 32:** III. Grubun bazal pH grubu; İzole edilmiş rat midesinde rutin'in 61
bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama \pm SEM, bazal pH ile rutin arasındaki farklar, $p < 0,05^*$)
- Şekil 33:** III. Grubun Histamin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde 62
proglumid ve atropin varlığında rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, A alt grubu ile E alt grubu arasındaki farklar, $p < 0,05^*$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 34:** III. Grubun Bethanechol grubu A: İzole edilmiş rat midesinde 64
proglumid ve famotidin varlığında rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).
- Şekil 35:** III. Grubun Pentagastrin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde 65
atropin ve famotidin varlığında rutin'in pentagastrin ile uyarılmış

mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında rutin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

- Şekil 36:** IV. Grubun bazal pH grubu; İzole edilmiş rat midesinde hiperisin'in bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). 67
- Şekil 37:** IV. Grubun Histamin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve atropin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). 68
- Şekil 38:** IV. Grubun Bethanechol grubu A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve famotidin varlığında hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). 70
- Şekil 39:** IV. Grubun Pentagastrin grubu A: İzole edilmiş sıçan midesinde atropin ve famotidin varlığında hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş sıçan midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). 71
- Şekil 40:** Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber proglumid ve atropin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu 81
- Şekil 41:** Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber proglumid ve famotidin varlığında 85

	bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu	
Şekil 42:	Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber atropin ve famotidin varlığında pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu	86
Şekil 43:	Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber proglumid, atropin ve famotidin varlığında agonistler ile (histamin, bethanechol ve pentagastrin) uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu.	88
Tablo 1:	Hypericum perforatum metanol ekstraktının taşıdığı bileşikler	26
Tablo 2:	I. Grup (Kaempferol Grubu)	43
Tablo 3:	II. Grup (Quersitrin Grubu)	44
Tablo 4:	III. Grup (Rutin Grubu)	45
Tablo 5:	IV. Grup (Hiperisin Grubu)	46
Tablo 6:	Deneysel protokol ve pH ölçümü	47
Tablo 7:	Kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, $p < 0,05^*$)	72
Tablo 8:	Kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$)	72
Tablo 9:	Kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$)	73
Tablo 10:	Quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, $p < 0,05^*$)	73
Tablo 11:	Quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid,	74

- atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$)
- Tablo 12:** Quersitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$) 74
- Tablo 13:** Rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, $p < 0,05^*$) 75
- Tablo 14:** Rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$) 75
- Tablo 15:** Rutin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$) 76
- Tablo 16:** Hiperisin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$) 76
- Tablo 17:** Hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$) 77
- Tablo 18:** Hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$) 77
- Tablo 19:** Kaempferol, quersitrin, rutin ve hiperisin'in bazal asit mide sekresyonu üzerine etkisi (n=8, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, $p < 0,05^*$) 78

ÖZET**BAZI KANTARON BİLEŞİKLERİNİN MİDE ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bu çalışmada, ratlardan izole edilmiş midede, mide asit salgısı üzerine bazı kantaron bileşiklerinden kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin'in dörder farklı dozunun ($10^{-4}M$, $10^{-5}M$, $10^{-6}M$, $10^{-7}M$) etkileri in vitro olarak incelendi.

24 saat önceden aç bırakılan ratlar, servikal dislokasyonla sakrifiye edilip, abdomen açıldı. Mide çıkartıldı ve 2 adet plastik kanül midenin, pilorus ve özefagus kısmına bağlandı ve daha sonra mide, içerisinde serozal solüsyon bulunan ve sürekli %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı ile gazlandırılan ve 37 °C de sabit tutulan 20 ml lik organ banyosuna yerleştirildi. Mide bir peristaltik pompa yardımıyla mukozal solüsyon ile 1 ml/dak akış hızıyla perfüze edildi. Deneyleerde etken maddeler (kantaron bileşikler), etkili agonist ve antagonistler serozal solüsyona verildi. Bazal pH elde edildikten sonra, mide asit salgısını parakrin, hormonal ve nöronal yoldan uyaran ve bloke eden agonist ve antagonistler ile birlikte, kantaron bileşiklerinin (hiperisin, rutin, kaempferol, quersitrin) dörder farklı dozunun mide asit salgısında meydana getirdiği değişiklikler Δ pH lar olarak belirlendi. Δ pH, deneyleerden elde edilen pH değerleri ile bazal pH değerleri arasındaki fark olarak tanımlandı. Δ pH lardaki değişiklikler one way ANOVA testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak, kaempferol, quersitrin ve rutin, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltırken, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Hiperisin'in ise, histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine herhangi bir etkisi görülmedi. Kaempferol, quersitrin ve rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu azaltması, gastroprotektif bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kantaron, Kaempferol, Quersitrin, Rutin, Hiperisin, Mide, Mide asit sekresyonu

ABSTRACT**EFFECTS OF SOME COMPOUNDS OF *HYPERICUM PERFORATUM* COMPOUNDS ON THE STOMACH**

In this study, the effects of four different doses (10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M, 10^{-7} M) of kaempferol, quercitrin, rutin, hypericin present in *Hypericum perforatum* compounds on gastric acid secretion were investigated in vitro in the stomach isolated from rats

Rats were fasted for 24 hours, were sacrificed by cervical dislocation, the abdomen was opened. The stomach was removed and two pieces of plastic cannula were inserted to pilorus and the esophageal part of the stomach, then this was placed into a 20 ml organ bath containing serosal solution maintained and gassed with 95% O₂ and 5% CO₂ continuously and held steady at 37 °C. The stomach was perfused at 1 ml/min flow rate with the help of peristaltic pump with a mucosal nutrient solution. Active agents (compounds of *Hypericum perforatum*), effective agonist and antagonists were given to serosal solution. After obtaining basal pH, along with agonist and antagonists affecting gastric acid secretion in the stomach by paracrine, hormonal and neuronal ways, four different doses of *Hypericum perforatum* compounds (kaempferol, quercitrin, rutin, hypericin) were tested and the changes in gastric acid secretion were expressed as Δ pH. Δ pH was described as the difference between pH obtained in the experiment and basal pH. The differences in Δ pH were evaluated with one way ANOVA test.

As a result, while kaempferol, quercitrin and rutin significantly decreased histamine-stimulated gastric acid secretion, they did not affect bethanechol and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. Hypericin had no effect on gastric acid secretion stimulated by histamine, bethanechol and pentagastrin. It shows that kaempferol, quercitrin and rutin have a gastroprotective effect, probably due to reducing histamine-stimulated gastric acid secretion.

Key words: *Hypericum perforatum*, Kaempferol, Quercitrin, Rutin, Hypericin, Stomach, Gastric acid secretion

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kantaron otu (*Hypericum perforatum*) Avrupa ve Asya'nın birçok bölgesinde yaygın olarak yetişen bir bitkidir.¹ Antik çağlardan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda antidepresan aktivitesi kanıtlanan kantaronun dünyada kullanımı yaygın hale gelmiştir.²⁻⁴ Kantaron birçok aktiviteye sahip kimyasal bileşikler içermektedir. Bunlardan en önemlileri hiperisin, hiperforin, quersitrin, rutin, kaempferol dür.⁵ Bu bileşikler çeşitli biyolojik etkilere sahip moleküllerdir. Kantaron; kanser, şeker hastalığı, romatizma, ülser, mide barsak hastalıkları, karaciğer rahatsızlıkları, sarılık, bronşit, ishal, soğuk algınlıkları, yara iyileşmesi gibi pek çok patolojik durumun iyileştirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.^{4,6}

Farklı biyolojik özelliklere sahip birçok kimyasal bileşik içeren kantaron bilimsel çevrelerin dikkatlerini üzerine çekmektedir. Son yıllarda, antioksidan ve antiinflammatuvar, anti-ülserojenik, antidepresan rollerinden dolayı kantaron ve kimyasal bileşiklerine yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda kantaronun gastrointestinal fonksiyonlar üzerine birçok etkilerinin olduğu bildirilmektedir.⁷ Kantaronun gastrik boşalmayı yavaşlattığı, mide düz kasları üzerinde inhibitör bir etki yaparak mide motilitesini azalttığı gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰ Kantaron'un mide fonksiyonları ile ilgili fizyolojik ve farmakolojik etkileri yaygın bir şekilde araştırılmakla beraber, mide asit salgısı üzerine etkisi konusunda fazla literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada kantaron'un mide asit salgısı üzerine olan etkileri, izole organ banyosunda, in vitro koşullarda, ratlardan elde edilen mideler üzerinde incelenecektir. Kantaronun hiperisin, quersitrin, rutin ve kaempferol gibi önemli bileşiklerinin mide asit salgısını nasıl etkilediği araştırılacaktır. Bunun için, mide asit salgısını parakrin,

hormonal ve nöronal yoldan uyarıcı ve bloke eden ajanlara karşı kantaron bileşiklerinin verdiği cevaplar, elde edilen mide içeriğinin pH sı ölçülerek belirlenecektir. Sonuç olarak kantaron bileşiklerinin mide asit sekresyonu üzerine nasıl bir etkiye sahip olduğu ve bunu hangi yollar üzerinden yaptığı açıklığa kavuşturulmaya çalışılacaktır. Değişik amaçlar için yaygın olarak kullanılan kantaronun midedeki etkilerinin bu şekilde belirlenmesi, kantaronun kullanımının daha etkili, kontrollü ve bilinçli tüketilmesini sağlayabilir. Ayrıca elde edilen bulguların ileride yapılacak mide ve fonksiyonları ile ilgili araştırmalara yön vereceği ve literatüre katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

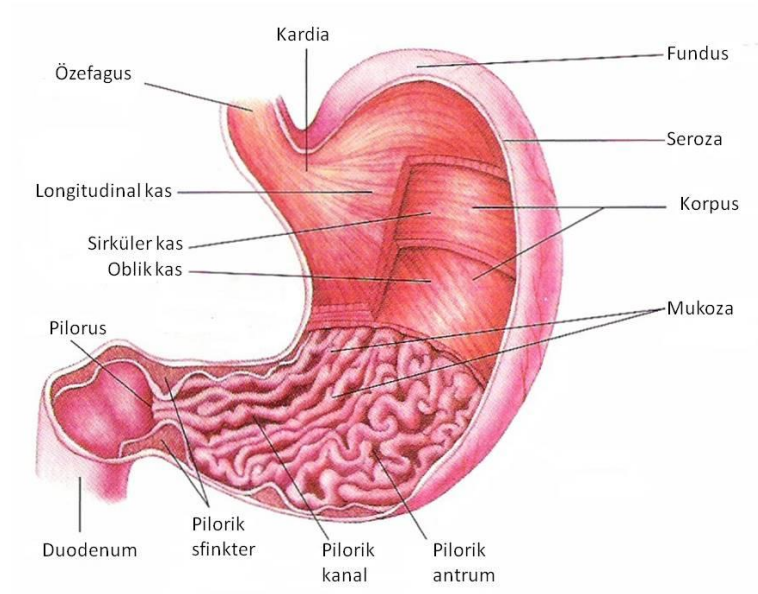
2.1. Midenin Anatomik Yapısı

Mide, sindirim sisteminin özefagus ile bağırsaklar arasında kalan, besinlerin sindirimi esnasında, yaklaşık 2 saat süre ile mekanik ve kimyasal parçalanma olaylarının gerçekleştiği yerdir.¹¹ Mide kendine özel hareketler ve salgıladığı maddelerle sindirimde önemli bir rol oynar. Besinler mideye alındıktan sonra midenin kasılma aktivitesi; besinlerin karıştırılmasına, öğütülmesine ve oluşan kimusun ince barsaklara doğru itilerek midenin boşaltılmasına yardım etmektedir.¹² Midenin özefagus ile birleştiği yere kardias adı verilir. Bu bölgede özefagusun son kısmı hipertrofiye uğrayarak kardias sfinkterini oluşturur. Özefagus boş iken kasılı durumda olan, dolayısıyla midenin girişini kapatan bu yapı, herhangi bir besin maddesinin yutulması ile özefagusta meydana gelen peristaltik dalganın buraya ulaşması sonucu gevşeyerek, yutulan besinin mideye girmesine fırsat verir. Bu sfinkterin esas fonksiyonu mide içeriğinin özefagusa geçmesini önlemektir. Zira oldukça asidik olan mide sıvısı uzun süre özefagus ile temas ederse özefagus mukozasını zedeleyebilir.¹¹

Sindirim sisteminin en geniş kısmı olan midenin şekil ve büyüklüğü çeşitli faktörlere bağlı olarak insandan insana değiştiği gibi muhtelif zamanlarda duruma göre şekil ve hacminde değişiklik olabilir. Örneğin cins, yaş, beden yapısı midedeki maddelerin kalite ve kantitesinin, şahsın pozisyonunun, mide kaslarının gerginlik durumunun (tonus), komşu organların durumunun midenin şekil ve büyüklüğü üzerinde etkisi vardır.¹³

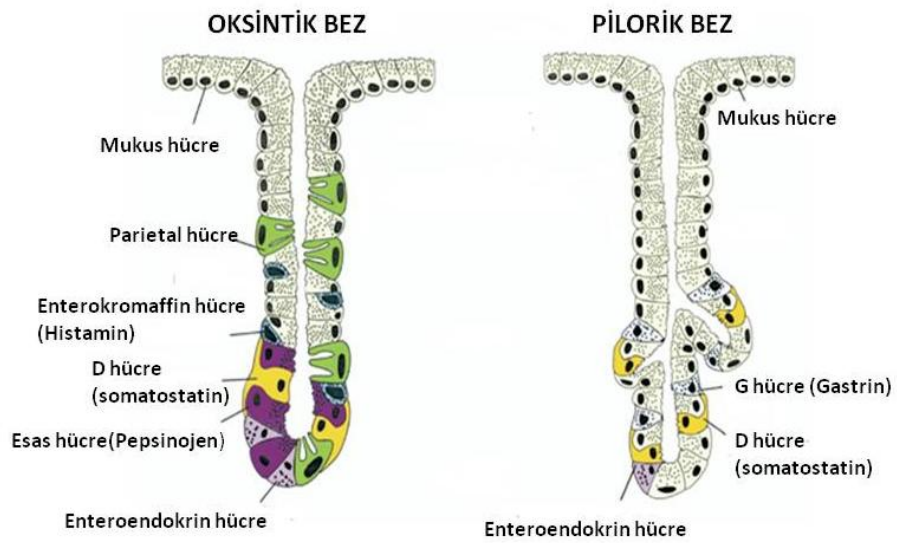
2.1.1. Midenin anatomik olarak incelenmesi

Mide, kardias, fundus, korpus, antrum ve pilorus olmak üzere fonksiyonel olarak farklı bölgelere ayrılır (Şekil 1).¹⁴



Şekil 1. Midenin genel görünümü

Bazı kaynaklarda mide 2 bölgeye ayrılır; birincisi oxyntic bez bölgesi, midenin %80 ini kaplar. Korpus ve fundusu içine alır. İkincisi olan pyloric bez bölgesi ise midenin %20 lik bölgesini oluşturur. G hücrelerinin de bulunduğu antrum ve pilorus bölgesini kapsar¹⁵ (Şekil 2).¹⁶



Şekil 2. Midede bulunan oksintik ve pilorik bezler

Kardia bölümü; midenin proksimalinde özafagusla birleşen 2-3cm genişliğindeki bölümüdür.

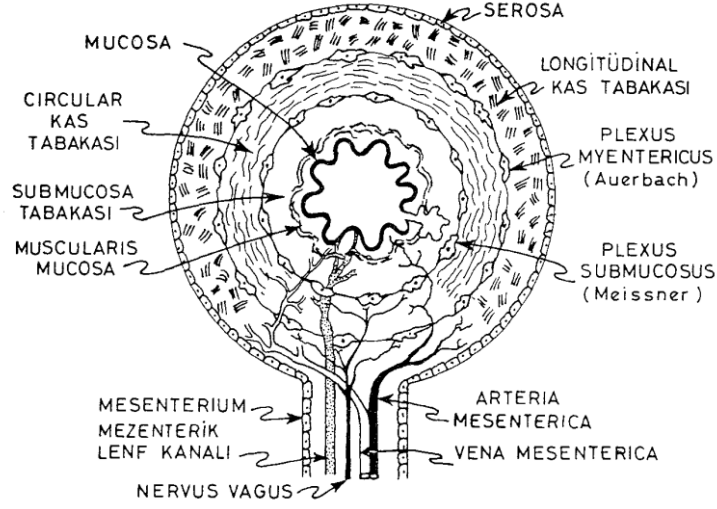
Fundus bölümü; midenin kardial düzeyinin üzerinde kalan kubbe şeklindeki bölümüdür. İçerisinde her zaman CO₂ ve O₂ gazı bulunur. Patolojik hallerde H₂S bulunabilir. Bu gazlar kısmen besinlerle beraber yutulan hava, kısmen de duodenumdan geri gelen gazlardan ibarettir. Bu gazların faydası mide hareketleri esnasında hacim değişikliğinde mide basıncının sabit tutulmasını sağlamasıdır.

Korpus bölümü; midenin orta bölümü olup fundus ile antrum arasındaki yerdir. Burası aynı zamanda depo ödevi yapar. Depo fonksiyonu ile besin kısmen kısmen duodenuma geçer.

Antrum ve pilorus; midenin korpustan sonraki antrum ve pilorik kanalın olduğu bölümdür. Pilor kanalının sonunda pilorik sfinkter denen bir sfinkter daha bulunur; bu yapı mide içeriğinin duodenuma geçişini kontrol eder.^{13, 17}

2.1.2. Midenin histolojik olarak incelenmesi

Kassel bir yapıya sahip olan mide, histolojik olarak içten dışa doğru tunika mukoza, tunika muskularis ve tunika seroza tabakalarından meydana gelir¹⁸ (Şekil 3).¹¹



Şekil 3. Mide ve barsak duvarının yapısı

Tunika mukoza; özellikle fundus bölgesinde belirgin bazı düğümlerden oluşur (plika gastrika). Kıvrımlar arası çukurluklara foveola gastrika denir. Kardya, fundus, korpus ve pilorus yüzeyi tek katlı prizmatik epitelle örtülüdür. Mukopolisakkarit niteliğinde salgı yapan bu hücreler, mide kontraksiyonları sırasında oluşan çeşitli gerilmelere uyabilecek özelliktedirler.

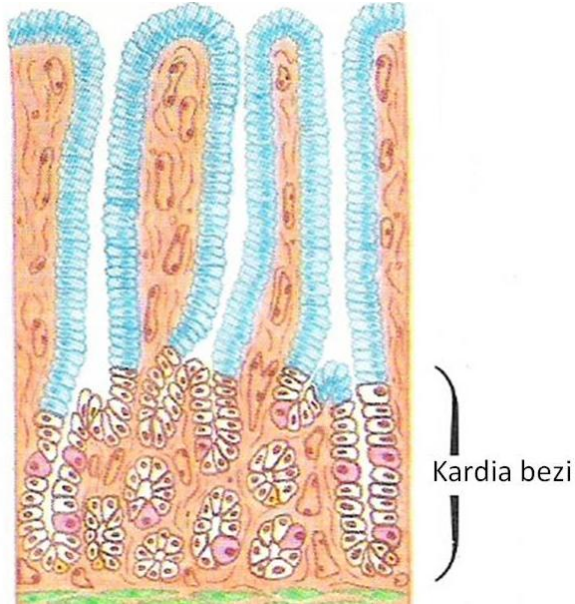
Tunika muskularis; iki katmanlı düz kas hücrelerinden yapılmıştır. İçte güçlü bir sirküler bir katman, dışta ise longitudinal katman yer almıştır. Gastrointestinal kanalın bazı bölgelerinde bu iki kas grubu arasında oblik olarak seyreden kas katmanları da vardır. Tunika muskularis, fundus ve korpus bölgelerinde oldukça incedir. En kalın kas tabakası pilorusta bulunur. Çünkü pilorus sfinkterini oluşturacak sirküler katman çok kalınlaşmıştır. Ayrıca bu kas tabakaları arasında miyenterik pleksusu (Auerbach pleksusu) ve sirküler kaslar ile lamina muskularis arasında submukozal pleksusu (Meissner pleksusu) denilen sinir ağları bulunur.¹⁹

Tunika seroza; mideyi dıştan saran peritondur katmanıdır.¹⁹

2.1.3. Midede salgı yapan bezler

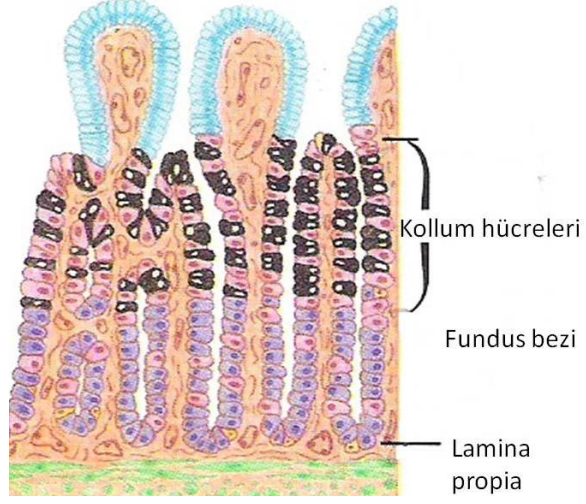
Tübüler yapıda olan mide bezleri, bulunduğu bölgeye göre adlandırılır. Kardia bölgesinde glandula kardiaka, fundus ve korpusta glandula fundika ve pilorus bölgesinde glandula pilorika bulunur.^{19,20}

1. Kardia bezleri; mukus salgılayan tek tip hücrelerden oluşur. Ancak HCl salgılayan birkaç parietal hücre bulunabilir (Şekil 4).²⁰



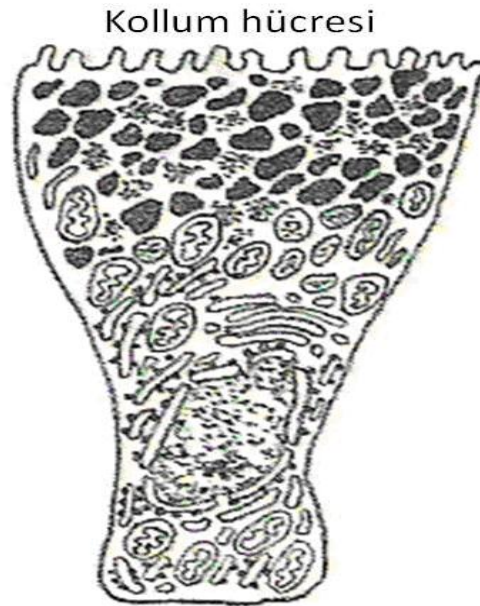
Şekil 4. Midede bulunan kardia bezleri

2. Fundus bezleri; asıl mide bezlerinin bulunduğu bölümdür. Bu bezler üç ayrı tip hücreden oluşmuştur (Şekil 5).²⁰



Şekil 5. Midede bulunan fundus bezleri

a. Kollum hücreleri; bezin mideye yönelik boyun kısmında bulunur. Buna intermedier, müköz ya da müköit hücre adı da verilir. Mide yüzeyini örten tek katlı prizmatik hücrelerden salınandan biraz farklı bileşimde bir musin salgırlarlar (Şekil 6).^{19,20}

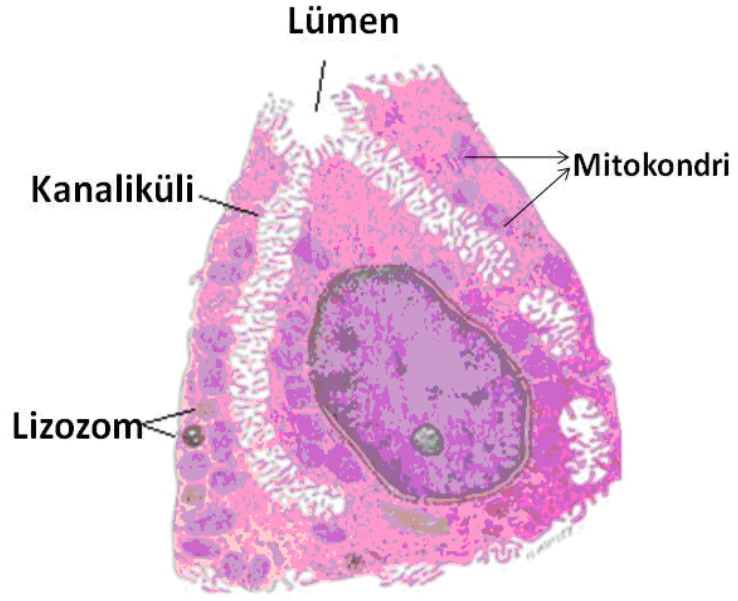


Şekil 6. Midede bulunan kollum hücresi

b. Parietal hücreler, Parietal hücreler, yuvarlak ya da piramidal hücrelerdir (Şekil 7).²⁰ Merkezi yerleşimli, yuvarlak tek nukleusları vardır. Bazen iki ya da daha fazla nukleusa sahip olabilir. Sitoplâzmaları oldukça eozinofildir. Elektron mikroskop ile incelendiğinde, en belirgin özellikleri apikal plazma membranının yaptığı derin sirküler invajinasyonlar (intrasellüler kanaliküller) ve çok sayıda bulunan mitokondrilere sahip olmalarıdır. İntrasellüler kanaliküller hücre apeksinden gastrik lümenine açılırlar. Parietal hücreler hidroklorik asit, eser miktarda diğer elektrolitler ve gastrik intrinsik faktör salgılar. Bu hücrelerde bol miktarda bulunan karbonik anhidraz enziminin etkisiyle oluşan H_2CO_3 'in ayrışması sonucu H^+ iyonu ortaya çıkar. H_2CO_3 oluşuktan hemen sonra sitoplâzma H^+ ve HCO_3^- 'a ayrışır. Parietal hücrelerde bol miktarda mitokondri bulunması bunların metabolik süreçlerindeki enerji gereksinimlerinin oldukça yüksek olduğuna işaret eder.²¹ Parietal hücreler aynı zamanda intrinsik faktör salgılayarak B_{12} vitamini absorpsiyonunu kolaylaştırır.²² İntrinsik faktör, B_{12} vitaminini midede bağlayarak ileumda pinositozla alınmasını sağlar. Bu yüzden intrinsik faktör yokluğu B_{12} vitamininin emilememesine neden olacaktır. Bu durum kırmızı kan hücrelerini oluşturan mekanizmanın bozulması sonucu pernisiyoz anemiye yol açar.¹¹ Ayrıca bu hücreler, asit sekresyonunun uyarılmasında çok önemli olan bazı reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler;

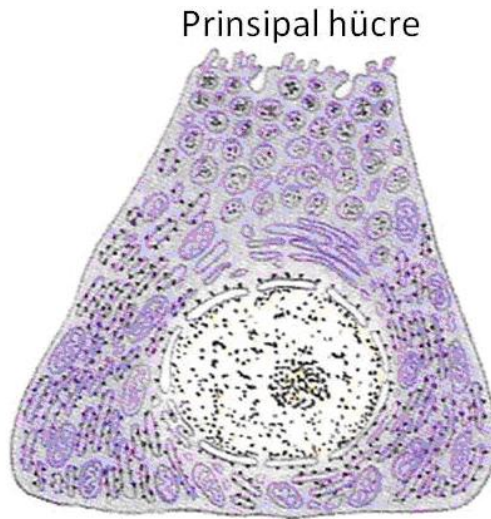
1. Parakrin yolun uyarılmasına neden olan H_2 reseptörleri
2. Nörojenik yolun uyarılmasına neden olan M_3 muskarinik reseptörleri
3. Hormonal yolun uyarılmasına neden olan CCK_2 kolesistokinin

reseptörleridir.^{23, 24}



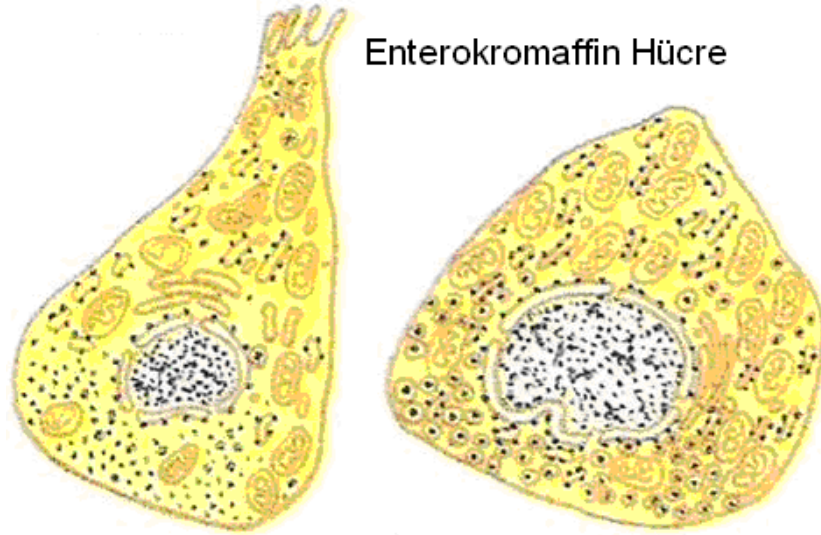
Şekil 7. Midede bulunan parietal hücre

c. **Prinsipal hücreler;** kollum hücrelerinden başlayarak bezin alt kısımlarını oluşturan hücrelerdir (Şekil 8).²⁰ Düzensiz sıralanmış bu hücreler koyu boyanan pepsinojen granülleri taşırlar. Süt emme dönemindeki yavrularda rennin, bu hücrelerden salınır.¹⁹



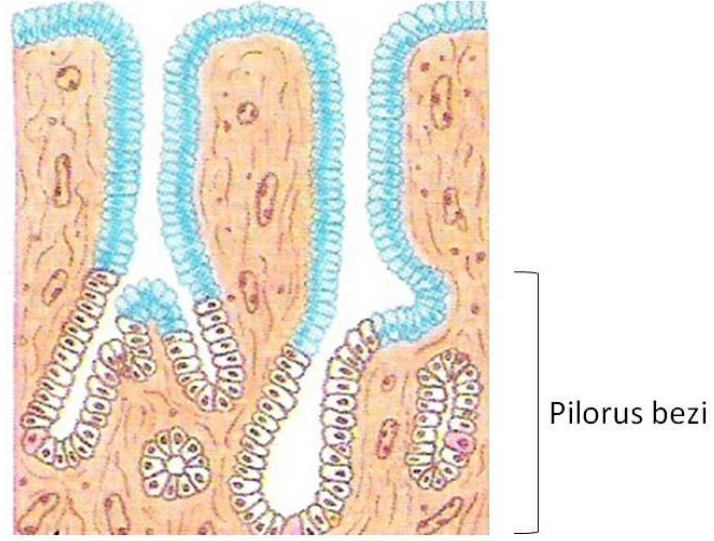
Şekil 8. Midede bulunan prinsipal hücre

Ayrıca mide mukozasının hemen her yerinde enterokromaffin hücreler (ECL) bulunur.^{25,26} ECL hücreleri mide mukozasında bulunan hücrelerin % 15-35'ini oluşturmaktadır²⁷ (Şekil 9).²⁰ Bu hücrelerin özellikle bazal kısımlarında granüller görülür. En önemli fonksiyonu histamin salgılayarak mide asit sekresyonuna katkıda bulunmalarıdır.^{28,29}



Şekil 9. Midede bulunan enterokromaffin hücre

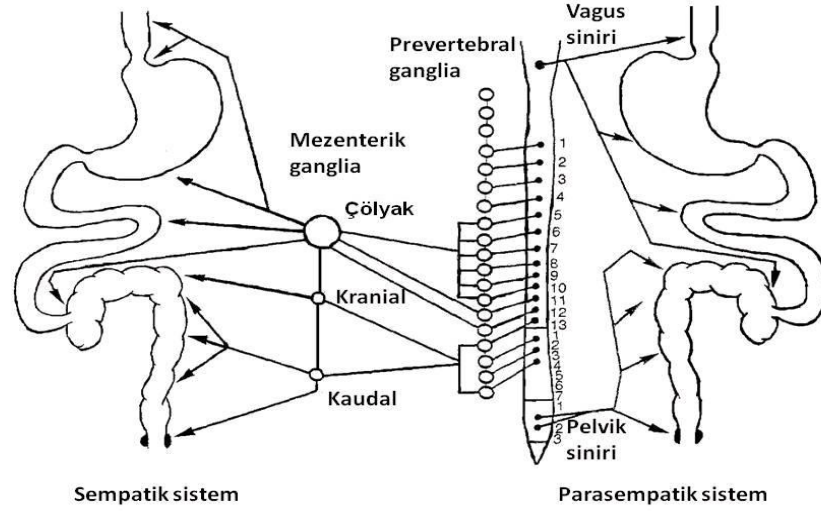
3. Pylorus bezleri; bu bezler baştanbaşa mukoza salgılayan hücrelerle örtülüdür. Bunlar kardial bezlerinin benzeri olarak tanımlanır (Şekil 10).²⁰ Pylorus bezi hücrelerinden süt emen yavrularda az miktarda önce rennin, bir süre sonra da pepsinojen salgıladığı sanılmaktadır.¹⁹



Şekil 10. Midede bulunan pilorus bezleri

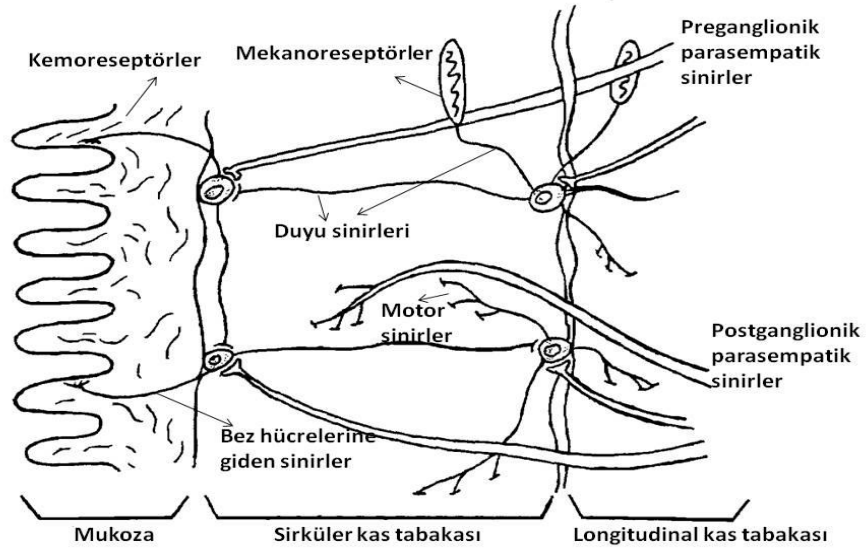
2.2. Midenin İnnervasyonu

Mide, otonom sinir sistemi (sempatik ve parasempatik) tarafından innerve edilir.³⁰ Bunlardan nervus vagus parasempatik, nervus splanchnicus ise sempatik sinirlerdir (Şekil 11).³⁴ Bu sinirler hem afferent hem de efferent teller taşır. Genel olarak parasempatik uyarılma mide salgı ve hareketlerini artırırken, sempatik uyarılma ise peristaltığın gücünü azaltır.³¹⁻³⁴



Şekil 11. Gastrointestinal sistemin sempatik ve parasempatik uyarılması

Gastrointestinal sistemin ekstrinsik sinirlerinin kesilmesi durumunda (izole mide ve bağırsak dokularında olduğu gibi), bu sistemin dokuları motor etkinliklerini nispeten düzenli bir şekilde sürdürürler. Bunun nedeni, mide-barsak düz kaslarının bir ağ oluşturan tek-birimli düz kas olmasına ve ağ içindeki bazı hücrelerin spontan impuls oluşturan hücreler olmasına bağlıdır.³⁵ İntrinsik sinirler miyenterik pleksusu (Auerbach pleksusu) ve mukozal pleksusu (Meissner pleksusu), oluşturarak intrinsik sinir sistemini meydana getirirler.³⁶ İntrinsik sinir sistemi, gastrointestinal sistemin motor ve salgı aktivitelerini düzenlemeye yardım eder. Yani mukozal pleksus (Meissner pleksusu) gastrointestinal salgılamayı ve absorpsiyonu düzenlerken, diğer pleksus olan miyenterik pleksus düz kasları innerve eder ve motor fonksiyonları düzenler³⁷ (Şekil 12).³⁴



Şekil 12. Gastrointestinal sistemin intrinsik sinir ağı ve dış sinirlerle bağlantıları bulunan preganglionik ve postganglionik sinirler

2.3. Mide Sekresyonunun Düzenlenmesi

Mide sekresyonunun 3 fazda gerçekleştiği bilinmektedir. Bunlar sefalik faz, gastrik faz ve intestinal fazdır.³⁸

Sefalik faz; serebral faz adı da verilen bu evrede mide salgısı, besinler mideye henüz ulaşmadan oluşmaktadır. Ağız ve yutaktaki duysal sinirler yoluyla beyin kökündeki mide sekresyon merkezine ulaşan impulslar, N.vagus'un efferent telleriyle mideye getirilerek salgının meydana gelmesine neden olurlar. Besinin görülmesi, koklanması, insanda adının işitilmesi veya düşünülmesi de salgıyı oluşturur.¹⁹ Böylece şekillenen bu ruhsal salgının gerçek nedeni yeme arzusu, daha doğrusu iştah ve zevk hissidir. Bu refleksler korteks serebri aracılığı ile kazanılır. Çeşitli bağlantılarla medulla oblongatadaki merkeze ulaşan impulslar, buradan mideye iletilir. Beyin kabuğunun, medulla oblongata ile ilişkisi kesilirse, bu ruhsal salgılamının kaybolduğu görülür.^{19, 37} Korku, üzüntü, keder, öfke, heyecan gibi ruhsal etmenler de mide salgısını etkiler. Bunların bazıları sempatik sinir sistemini, bazıları ise parasempatik uyarır. Sempatik

sistem etkin olduğu zaman mideye gelen kan akımı azalır, dolayısıyla mide salgısı da azalır. N. splanchnicus'un uyarılması halinde, özellikle pilorus bezlerinden mukusça zengin, peptik aktivitesi düşük, alkali bir sekresyon bildirilmektedir. Parasempatik uyarıldığında ise mide hareketleri, mideye gelen kan miktarı artar ve asit ile pepsin yönünden zengin bir salgı oluşur.¹⁹

Gastrik faz; besin maddesi mideye girer girmez, uzun bir vagovagal refleksi, lokal enterik refleksleri ve gastrin mekanizmasını başlatır. Bunlar da besin midede bulunduğu sürece saatlerce devam eden mide sıvısı sekresyonuna yol açarlar.³⁷ N. vaguslar kesildiğinde salgının yine de oluşması ve artması, salgılama olayında humoral faktörlerin de etkin bulunduğunu gösterir.¹⁹ Bu evredeki gastrik stimuluslar, besinin mideye girmesiyle ortaya çıkarlar ve mide mukozasında, lokal refleksler aracılığı ile asid ve gastrin salgısının ve mide motilitesinin aktive edilmesine neden olurlar. Mideye giren besin içindeki proteinin ve ondan oluşan peptidlerin mide asidini kısmen nötralize etmeleri, mekanik uyarıyla başlatılan lokal reflekslerin yaptığı asid ve gastrin salgılanmasını daha da artırır.³⁹

İntestinal faz; besin maddesinin ince barsağın üst kısmında özellikle duodenumda bulunması, mideden az miktarda mide sıvılarının salgılanmasına neden olur. Bu kısmen mideden gastrin salgısını uyaran distansiyona ya da kimyasal uyarılara bağlı duodenal mukozadan salgılanan az miktardaki gastrine bağlıdır.³⁷

2.4. Mide Asit Sekresyonunun Düzenlenmesi

Mide asit sekresyonu özellikle fundus ve korpus bölümünde ve az miktarda da antrumda bulunan parietal hücreler tarafından yapılır. Bu hücreler hidrojen iyonununu mide lümeni içine salgırlar. Bu iş için gerekli olan enerji ihtiyacı ATPaz enzimi

tarafından parçalanarak ATP den sağlanır.⁴⁰ Mide asitinin görevleri şu şekilde özetlenebilir.

1. Pepsinojen ve prorennini, aktif pepsin ve rennin haline getirir ve etkilerini için uygun asit ortamı sağlar.

2. Protein sindiriminde pepsinle işbirliği yapar. Nitekim pepsin ile fibrin karıştırıldığında kuvvetle birbirine yapışır. Bu yapışma HCl ilavesi ile çözülebilmektedir.

3. Klor, proteinlere bağlandığında bunların şişerek gevşemelerini ve böylece pepsinin kolayca etki yapabilmesini sağlar.

4. Nükleoproteinleri eritir, parçalar.

5. Sütün kazeinojenini kazein halinde çökertir.

6. Sakkarozu, glukoz ve fruktoza parçalar.

7. Demirin Fe^{+3} formundan Fe^{+2} değerlikli forma dönüşümünü ve birtakım bakterilerin çoğalmasını önleyici etkiye sahiptir.^{19, 40}

Parietal hücrelerden asit üretim ve sekresyonunu stimüle eden üç majör faktör vardır. Bu faktörler; asetil kolin ile nöronal uyarılma, gastrin ile hormonal uyarılma, histamin ile parakrin uyarılmadır⁴⁰ (Şekil 13).

2.4.1. Mide asit salgısının asetilkolin ile nöronal uyarılması

Midede sekresyona neden olan sinirsel uyarıların birçoğu N. vagus'un dorsal motor nükleuslarından kaynaklanır. N. vagus'un % 75-90'ı afferent lifler şeklindedir. Sekresyona yol açan sinirlerin tümü glandüler hücreler üzerindeki uçlarından nörotransmitter olarak asetilkolin salgırlarlar.⁴¹ Eğer N. vagusda hasarlanma varsa, asit sekresyonu azalır ancak tamamen bitmez. Bu durum, intrinsik nöral reflekslerin de salgılatıcı yanıtı yönlendirebildiğini göstermektedir.⁴² Asetilkolin, parietal ve ECL

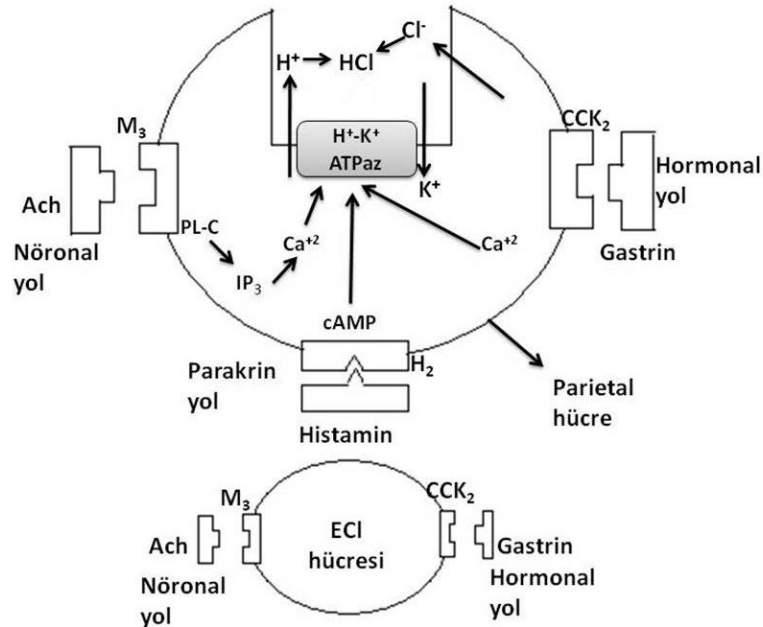
hücreleri üzerinde bulunan M_3 muskarinik reseptörlerine bağlanarak intraselüler kalsiyum salınımına ve inositol trisphosphate üretimiyle fosfolipaz C aktivasyonuna neden olur. Sonuçta parietal hücrelerden kanalikuliye yüksek konsantrasyonda salınan H^+ ve Cl^- iyonları, HCl şeklinde birleşir ve asit oluşur (Şekil 13).

Bu şekilde nöral aktivite, asit sekresyonunu iki yolla uyarmaktadır.

1. Direkt olarak parietal hücreyi etkileyerek,
2. İndirekt olarak ECL hücrelerini etkileyerek histamin sekresyonuna neden olur.^{23,24}

Mide sekresyonunun sinirsel olarak uyarılması ya beyinden, özellikle de limbik sistemden ya da midenin içinden kaynaklanan uyarılar ile başlatılabilir. Mide kaynaklı uyarılar 2 tip refleksi aktive edebilir;

1. Uzun vagovagal refleksler, mide mukozasından beyin sapına ve oradan da tekrar mideye vagus sinirleri ile taşınırlar.



Şekil 13. Mide asit salgısını aktive eden yollar

2. Kısa refleksler, lokal olarak kaynaklanırlar ve tamamen lokal enterik sinir sistemi yoluyla taşınırlar. Bu refleksleri başlatan uyaranlar; midenin distansiyonu, mide mukozası yüzeyinde dokunma uyaranları ve kimyasal uyaranlardır.³⁷

2.4.2. Mide asit salgısının gastrin ile hormonal uyarılması

Gastrin, midenin pilorus bölgesinde yaygın olmak üzere mukozada tek tek dağılmış G hücresi de denilen gastrin hücrelerinin sitoplâzmasında salgı granüllerinde bulunur. G hücreleri çoğunlukla pilorik bezlerin orta veya dip kısımlarına yerleşmişlerdir.⁴³ Gastrin 2 tipte oluşur; G17, 17 aminoasit içerirken, G34, 34 aminoasit içerir.^{44, 45} Pirusda bulunan gastrinin % 90-95'i G17 tipindedir. Gastrin salınmasında esas fizyolojik uyarının beslenme olduğu düşünülmektedir. Besinlerin yenilmesi sonucu midenin orta derecede veya daha fazla gerilmesi gastrin salgısını parasempatik sinir sistemi aracılığı ile uyarır.³⁹ Gastrin salgılandıktan sonra, genel kan dolaşımına katılarak arteriyel kan ile tekrar mideye gelir ve mide asit sekresyonuna neden olur.^{46, 47} Gastrin'in mide asit sekresyonunu uyarırken, parietel hücrelerde ve ECL hücrelerinde bulunan CCK₂ reseptörlerine bağlanarak sitozolik kalsiyumun salınımına ve fosfolipaz C aktivasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir.^{48, 49} Bu şekilde, parietal hücrelerde H⁺, K⁺-ATP az aktif hale getirilerek yüksek konsantrasyonda H⁺ ve Cl⁻ iyonları kanalı kuliye salgılanır ve lümende HCl oluşumuna neden olunur.

Bu şekilde hormonal aktivite, asit sekresyonunu iki yolla uyarmaktadır.

1. Gastrin direkt olarak parietal hücreyi etkileyerek,
2. Gastrinin indirekt olarak ECL hücrelerini etkileyerek ECL hücrelerinden histamin sekresyonuna neden olur.^{50, 51}

Gastrinin kardiasfinkterinin tonusunu artırdığı, sanılmaktadır.¹⁹ Gastrin salgısını inhibe eden en önemli etken mide asiditesidir, pH 1'e düşüncü gastrin yapımı inhibe

olur.⁴³ Ayrıca, duodenumdaki aminoasitler ve yağ asitleri kolesistokininin salınımına neden olur, bu da indirekt olarak gastrin salınımını inhibe eder.⁴² Midenin fundus bölgesinde yer alan ve D hücreleri tarafından salgılanan somatostatin de G hücrelerini etkileyerek gastrin salgısını inhibe eder ve bu şekilde asit sekresyonunu azaltırlar.^{39, 52}

2.4.3. Mide asit salgısının histamin ile parakrin uyarılması

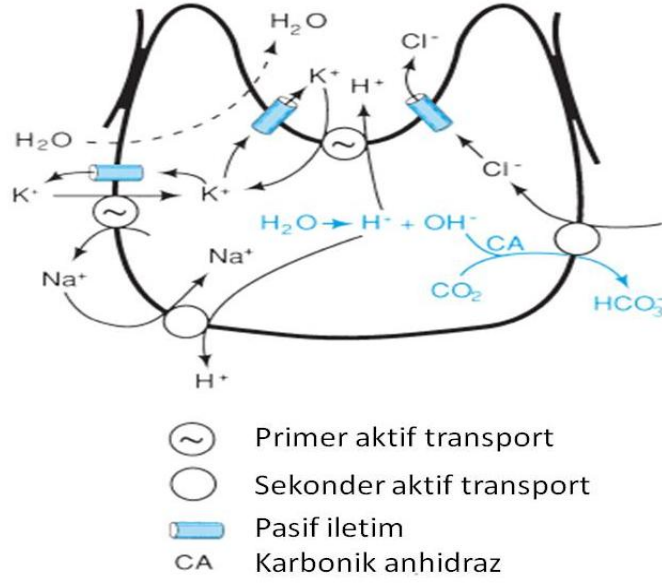
Bir aminoasit türevi olan histamin, enterokromaffin (ECL) hücrelerinden salgılanır. ECL hücreleri, histamini oluşturan histidin dekarboksilaz enzimini bolca bulundurlar. ECL hücreleri oksintik bezle sınırlı, kapalı tip hücrelerdir yani lümene açılmazlar. Histamin, ekstraselüler sıvıya difüze olur ve parietal hücreyi etkiler. Dolayısıyla, lokal bir mediator, bir parakrin madde özelliği gösterir.^{53, 54} ECL hücrelerinin, asetilkolin ve G hücrelerinden salgılanan gastrin tarafından uyarılması ile histamin salınımı gerçekleşir.⁴² Histamin, parietal hücrelerinde bulunan H_2 reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazın aktivasyonunu, cAMP oluşumunu artırarak asit salgılanmasına neden olur.^{46, 55} Artan cAMP, H^+ , K^+ -ATP az'ın aktivasyonuna neden olur.²⁸ Böylece H^+ , K^+ -ATP az'ın aktivasyonu ile parietal hücrelerden kanalikuliye yüksek konsantrasyonda H^+ ve Cl^- iyonları salınır ve lümeninde HCl şeklinde birleşir. Ayrıca gastrin, PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating peptide), VIP (Vasoactive intestinal peptid), ve ghrelin histamin sekresyonunu stimüle ederken, peptid YY (PYY) ve galanin histamin sekresyonunu inhibe eder.^{28, 56, 57}

$H^+ K^+$ -ATPaz; intraselüler cAMP, kalsiyum bağımlı sinyal yolları, protein kinaz aktivasyonu ile $H^+ K^+$ -ATPaz ya da proton pompası aktif hale gelir. Buna bağlı olarak pariyatel hücrelerde sekresyon artar. Bu enzim sitoplazmik H^+ ve luminal K^+ un

elektronötral değişimini kataliz eder. Enzimin iki alt ünitesi vardır; α -subunit membran lokalizasyonundan sorumludur.⁵⁸ β -subunit ise enzimin bozulmasını önler.⁵⁹⁻⁶¹

2.5. Mide Asit Sekresyon Mekanizması

Mide mukozası pariyatel hücrelerinde bol miktarda flavoprotein enzimleri ve sitokrom oksidazlar bulunur. Konsantre bir halde asit meydana getirilmesi için bol enerjiye ihtiyaç vardır ve enerji üretimi için bu enzimler gereklidir. Gerek hücre içi metabolizma sonucu açığa çıkan, gerekse kandan difüzyon yolu ile hücre içine giren CO_2 karbonik anhidraz enzimi aracılığıyla su ile birleşerek karbonik asit (H_2CO_3) meydana getirir. Hücre içi suyun dissosiyasyonu ile sınırsız hidrojen iyonu (H^+) ve OH^- meydana gelir. H^+ iyonu aktif transport ile hücre içine girintiler yapmış olan yer alan ince bir kanala geçer (kanalikuli) ve karşılığında lumenden hücre içine K^+ alınır, proton pompası denilen bu mekanizmanın esasını H^+ ve K^+ 'a bağımlı ATPaz oluşturur.^{11, 39} HCO_3^- iyonu kana girerken bu iyonun yerine kandan Cl^- iyonu hücre içine alınarak kanala verilir. Sonuçta yüksek konsantrasyonda H^+ ve Cl^- lümende HCl şeklinde birleşir.¹¹ Yapılan incelemeler salgının litrede 150 mmol'a kadar varabilen bir miktarda H^+ ve Cl^- içerdiğini göstermiştir; buna göre mide asit salgısının H^+ konsantrasyonu diğer vücut sıvılarındakinin yaklaşık 3.000.000 katına eşittir. Günde mideden ortalama 2500 ml asitli sıvı salgılanır³⁹ (Şekil 14).⁶²



Şekil 14. Mide asit sekresyon mekanizması

Mide direkt olarak dış ortamla ilişkisi olan birkaç organdan biridir. Dışardan oral olarak alınan tüm besin ve kimyasal maddelerin ilk temas ettiği organ midedir. Bu nedenle gastrointestinal sistemin en önemli organlarından olan midede birçok fizyopatolojik olayında gelişmesi olasıdır. Ayrıca gastrointestinal sistem direkt olarak otonom sistemle kontrol edildiği için sinirsel tüm değişiklikler öncelikle mideyi etkileyecektir. Tüm bu nedenlerden dolayı mideyi etkileyen birçok sistemik hastalık bulunmaktadır.¹⁷ Aşırı fazla asit, gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser hastalığı ve stres ilişkili gastrointestinal ülserlere yol açabilir. Asitin aşırı salınımı gastrik mukozadaki paryetal hücrelerde proton pompalayan H^+K^+ -ATPaz enzimi yoluyla kontrolsüz HCl salgılanması patolojik durumdur.^{39, 57, 63}

2.6. Mide asit salgısı ile ilgili patolojik durumlar

Zollinger–Ellison Sendromu; insanda mide asidinin aşırı pik yapması olarak tanımlanabilir. Bu hastalığa sahip insanların sürekli olarak bir proton pompa inhibitörü kullanması gerektiği rapor edilmiştir.^{64, 65}

Gastroözefageal reflü; mide içeriğinin (asidinin) patolojik şekilde mideden özefagusa (yemek borusuna) doğru geri kaçıışı gastroözefageal reflü'dür. Bu hastalıkta mide asit hipersekresyonu, mide boşalmasında gecikme, özefagus motilite bozuklukları meydana gelmektedir.^{28, 50}

Duodenal ülser; H.pylori ile infekte kişilerin midelerinde gastrin salgılanması artmıştır. Bunun nedeni H.pylori 'nin midedeki bazı normal fizyolojik cevapları değiştirmesidir. Normal koşullarda antrumun pH'nın asitleşmesine veya antrumun gerilmesine verilen cevap, D hücreleri tarafından salgılanan somatostatin salınımının uyarılması, dolayısıyla gastrinin inhibe olmasıdır. Çünkü somatostatin; gastrini inhibe eden temel maddedir ve somatostatin salgılanması arttıkça, gastrin salgılanması azalır. Buna karşılık duodenal ülseri olan H.pylori pozitif hastalarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; antrumun asitleşmesi ya da gerilmesine cevap olarak somatostatin salgılanmasında yeterince artış olmamakta, dolayısıyla gastrin etkili biçimde baskılanamadığı için yüksek düzeyde kalmakta, bu da midede fazla asit salgısına yol açmaktadır.⁶⁶

Gastritis; Ülser varlığında ya da ülser olmaksızın akut bir inflamasyona neden olan mide mukoza hasarıdır. İnflamasyonun beraberinde mukoza içinde kanama olabilir, ya da ağır durumlarda mukozanın yüzeysel epiteli kaybedilebilir. Erozyona yol açan bu tip gastrit, akut gastrointestinal kanamanın önemli nedenlerinden biridir. Mukus tabakasının bozulması, asit sekresyonun artırılması, yüzeysel epitel hücrelerinde

bikarbonat tampon üretiminin azalması ve mukozadaki kan akımının azalması bu hastalığın gelişmesine neden olan faktörlerdir.⁶⁶

Hekimler tarafından tanı ya da tedavi amacıyla mide asit salgısını arttırmak ya da azaltmak için ilaçlar kullanılmaktadır.¹⁹ Bazı mide hastalıklarının tedavisinde proton pompa inhibitörleri (omeprazol vb.), H₂ reseptör antagonistleri (famotidin vb.) kullanılmaktadır.²⁸ Mide asit sekresyonunun gastrointestinal hastalıklarda önemli bir patofizyolojik faktör olduğu rapor edilmiştir.⁵⁰

2.7. Kantaron (*Hypericum perforatum*)

Hypericeae familyasına bağlı olan kantaron binbirdelik otu, yara otu, kan otu, mayasıl otu, kuzu kıran, kılıç otu ve püren gibi çeşitli isimlerle bilinmektedir.^{4,67} Dünyada 350-400 kadar türle temsil edilen *Hypericum* cinsinin ülkemizde 84 türü vardır.^{68,69} *Hypericum* türleri içerisinde en yaygın ve popüler olanı *Hypericum perforatum* dur. Sibirya'dan Avrupa'ya, Kuzey Afrika'dan Orta Asya'ya kadar geniş bir alana yayılan bu bitki, ülkemizde de yaygın olarak bulunmaktadır. Hakkâri'den Ege denizine kadar ve deniz seviyesinden 2500 metre yüksekliğe kadar bulunabilen, 10-110 cm boylarında, nisan-eylül aylarında çiçeklenen ve çok yıllık otsu bir bitkidir.^{70, 71} (Şekil 15 ve Şekil 16).³⁹ Kantaron otunun ilaç olarak kullanımı antik çağlara dayanmaktadır. Psikiyatrik hastalıklarda, yara iyileşmesinde, sindirim problemlerinde, böcek sokmasında, bakteri ve viral enfeksiyonlarda kullanılmaktadır.⁷² Ülkemizde, halk arasında yatıştırıcı, kabız, kurt düşürücü, antiseptik ve özellikle yanık yaraların tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir.^{70,73} Bunların yanı sıra, ülser, şeker hastalığı, soğuk algınlıkları, karaciğer ve safra hastalıklarında kullanıldığı bildirilmiştir.^{74, 75} *Hypericum perforatum* farmakolojik aktiviteye katkıda bulunan birkaç grup komponent içermektedir. Bunlar, hiperisin, pseudohiperisin, hiperforin, flavonoidler (rutin,

hiperosid, quersitrin) xanthonesler ve tanenlerdir^{4, 76, 77} (Tablo 1).⁹⁹ Bitkinin antidepresant aktivitesinin hiperisin ve türevleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir.^{78, 79} Sadece kantarondan hazırlanan farklı bileşikler ve farmakolojik ürünlerin yıllık satış değeri ABD de 210 milyon dolar, dünya genelinde ise 570 milyon doları aşmaktadır.⁸⁰



Şekil 15. *Hypericum perforatum* çiçekleri



Şekil 16. *Hypericum perforatum* yaprakları

Hypericum türleriyle ilgili ilk bilimsel çalışmalar 1830 yılında Buchner tarafından kantarona rengini veren kırmızı pigmentler üzerinde yapılan çalışmalarla başlamıştır.⁸¹ 1911 yılında Roth⁸² tarafından hiperisin'nin molekül formülü tanımlandı ve 1957 ve 1976 yılları arasında *Hypericum* türlerinden farklı hiperisin derivasyonları

keşfedildi.^{83, 84} *Hypericum perforatum*'daki aktif maddeler çiçeklerde %16, yapraklarda %12 ve tüm bitkide genel olarak %9 oranında bulunmaktadır.⁸⁵ Günümüzdeki yoğun araştırmalardan anlaşıldığı üzere hiperisin maddesi bitkinin antidepresan özelliklerinden sorumludur.^{78, 79} Hiperisin etken maddesinin antidepresan özelliğinin saptanmasıyla tıpta psikiyatri alanındaki bazı rahatsızlıklarda kullanımını gündeme gelmiştir. Bunun dışında sinirsel yorgunluk, insomnia, premenapozal dönemdeki anksiyete şikâyetleri gibi pek çok psikolojik belirtinin tedavisinde rahatlıkla önerilmektedir.⁸⁵ Deney hayvanlarında da antidepresan benzeri fonksiyonu vardır.^{86, 87} *Hypericum perforatum*'un antidepresan olarak kullanılan hidroalkolik özütleri bitkinin toprak üstü bölümlerinden elde edilir.^{4, 5, 76} *Hypericum perforatum*'un preparatları diğer antidepresan ilaçlara göre daha çok kullanıldığı rapor edilmiştir.⁸⁸ Bununla ilgili olarak yapılan ön deneyler ve klinik çalışmalar önemli verilerin elde edilmesine olanak tanımıştır.⁸⁹⁻⁹¹

Kantaron yağının dispeptik şikâyetlerde, yara, travmalarla oluşan ezik ve çürüklerde, birinci derece yanıklarda, antiflojistik (iltihabı azaltan) ve antiinflamatuvar etkilerinden ötürü kullanıldığı bildirilmektedir.^{92, 93} Astrenjan (dokuları sıkıştırma veya daraltma) etkisinden ötürü özellikle halk arasında yoğun bir şekilde hemoroid tedavisinde kullanılmaktadır.^{92, 94, 95}

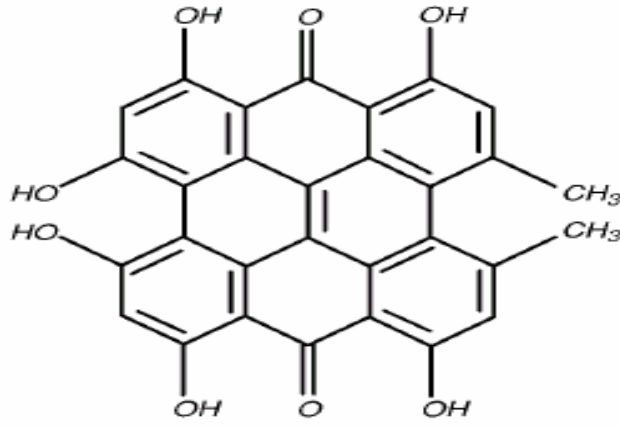
Avrupa ülkelerindeki nörolojik amaçlı kullanımı ve satışının yanı sıra, İngiltere, Hindistan, Sri Lanka gibi ülkelerde antiseptik, Sovyetler Birliği'nde astım, saç dökülmesi ve özellikle enfeksiyonlara karşı kullanılan bu bitkinin, son yıllarda yapılan çalışmalarda *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus oxford*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Proteus vulgaris*, *Escheria coli*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı son derece etkili olduğu bildirilmekte⁹⁶, bitkide bulunan hiperforin adındaki kimyasal bileşiğin antibiyotik etkili olduğu ifade

edilmektedir.⁹⁷ Santral sinir sistemi üzerindeki etkisi uzun zamandan beri bilinen bitkinin, ayrıca kalp ve koroner kan akımı üzerine de etkili olduğu ve kronotropik ve pozitif inotropik etkiye sahip oldukları bildirilmektedir.^{70, 98, 99}

Tablo 1: *Hypericum perforatum* metanol ekstraktının taşıdığı bileşikler

Bileşik	Türü	Miktar	Bulunduğu yer
Naftodiantron türevleri (%0,1-0,3)	hiperisin pseudohiperisine izohiperisine	95-4660 ppm	kök, gövde, yaprak, çiçek tohum
Flovanlar(%4-5)	hiperosit rutin quarsetol biflovanoit quersitrin kaempferol biapigenin	117-100 ppm	çiçekte
Uçucu yağlar(%0.1)	α -pinene seskiterpenler		yaprak, çiçek, kök
Tanen(% 10)			çiçek
Karoten		165 ppm	tohum
Vitamin C		395 ppm	kök, tohum
Hiperforin			
Protein		181.000- 207.000ppm	kök, tohum

2.7.1. Hiperisin



HYPERICIN

Şekil 17. Hiperisin'in aromatik formülü

H. perforatum'un karakteristik bileşiklerinden en önemlisi hiperisindir (Şekil 17).³⁹ Kırmızı renkli bir pigment olan hiperisin, kantaron yağına da kırmızı rengini veren bileşiktir.¹⁰⁰

Kimyasal formülü: $C_{30}H_{16}O_8$

Çözünürlüğü: DMSO, pridin

Molekül ağırlığı: 504,4 dur.¹⁰¹

Ekstrenin güneş ışığına maruziyeti sonrasında, hiperisin ve psödohiperisin, sırasıyla protohiperisin ve psödoprotohiperisin'e dönüşmektedir.¹⁰² Yanlarda bulunan iki hidroksi ve iki metil grup hiperisin'nin sekizli halkasal yapısının her iki yanında kanat gibi durur ve hiperisin molekülü aynı düzlemde uzanmaz. Hidroksi ve metil gruplar birbirini iter. Bunlar hiperisin molekülünün sabit durmayıp burkulma hareketi yapmasını sağlar.⁹⁹ Bitkideki hiperisin miktarı yetiştirme şartları, ekstraktın kuru ya da yağ olarak hazırlanması, bitkinin kullanılan kısımlarına bağlı olarak değişir.¹⁰³ Daha önce

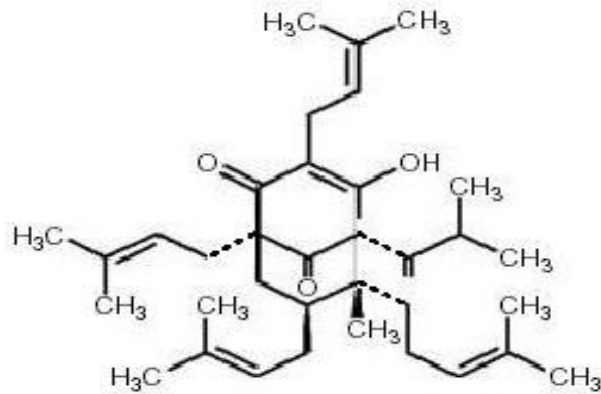
yapılan çalışmalarda tüm bitkideki hiperisin oranları Avrupa'da % 0,05-0.3, Amerika'da % 0.04-0.19, Avustralya'da % 0.004-0.215 ve Türkiye'de % 0.205 olarak bulunmuştur.⁴
104-107

Tarihsel gelişimi, kullanımı ve içerdiği kimyasal bileşikler açısından kantaron, tıbbın dolayısıyla psikiyatrinin yeni gözde ilacıdır. Özellikle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde hiperisin içeren preparatlar hekimlerce sıklıkla depresyon hastalarına önerilmekte ve çok değişik tipteki depresyonun tedavisinde güvenle kullanıldığına işaret etmektedir. Bunu saptayabilmek için yapılmış bulunan tıbbi kullanımlar ve klinik çalışmaların sonuçları artık tüm tıp otoritelerince büyük ilgiyle karşılanmaktadır.¹⁰⁸ Kantaronun önemli bileşiklerinden olan hiperisin, antidepresan aktivitesini in vitro yapılan çalışmalarda monoamin oksidaz (MAO) inhibisyonu yoluyla gösterdiği rapor edilmiştir.¹⁰⁹ Ayrıca, tavşanlar üzerinde yapılan toksisite deneylerinde, post-mortem karaciğer ağırlıklarının arttığı, öte yandan karaciğer üzerinde hiçbir toksik etkisinin görülmediği bildirilmiştir.⁷⁰

2.7.2. Hiperforin

Kantaronun önemli bileşiklerinden olan hiperforinle ilgili 1971-1975 yılları arasında Rus araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda, hiperforinin antibakteriyel özelliği tespit edilmiştir. Bileşiğin kristal yapısı elde edilerek absöü konfigürasyonu X-ışını analizi ile kesinleştirilmiştir. Hiperforin, kimyasal yapı olarak yalnız H. perforatum'da bulunan bir bileşiktir ¹¹⁰(Şekil 18).³⁹ Hiperforin'in kimyasal olarak kararlı olmayan bir bileşik olması, biyolojik aktivite yönünden incelenmesini uzun zaman zorlaştırmıştır. Hiperforin'in izolasyonu için geliştirilen yöntem göre; karbon dioksit ekstraksiyonunu takiben, metanolde çözüldükten sonra yüksek hız-karşı akım kromatografisi (High Speed-Counter Current Chromatography, HSCCC) tekniği ile

izole edilip -20°C 'de depolanması gerekmektedir. Bileşiğin dayanıksız olmasının sebebi ise yapısındaki enol şeklindeki beta-dikarbonil grubundan ileri gelmektedir.^{110, 111} Kantaron ekstraktında bulunan hiperforin, aynı zamanda antidepresan özellikler gösteren kimyasal bir bileşik olduğu rapor edilmiştir.¹¹² İn vitro yapılan deneylerde hiperforin seratonin, nöradrenalin gibi değişik nörotransmitterlerin sinaptik geri alınımı inhibe ettiği gösterilmiştir.¹¹³ Aynı zamanda GABA ve L-Glutamat gerilimini da inhibe ettiği rapor edilmiştir.¹⁰ Bu etkiler sodyum iletim yollarındaki değişimler sonucu hücre içi sodyum konsantrasyonunun yükselmesine ve sinaptik veziküllerdeki nörotransmitter depolanmasının değişimine bağlı olabileceği rapor edilmiştir.¹⁰ Ayrıca presinaptik nöronda vezikül membranında H-ATPaz ile oluşan pH gradienti sayesinde veziküllerin monoaminlerin geri alınımı ve depolanmasını sağladığı, hiperforinin protonların içe doğru pompalanması ile oluşan pH farkını yok ederek etki gösterdiği saptanmıştır.¹¹⁴ Hiperforin bazı plasma membran kanallarının aktivitesini değiştirerek hücre fonksiyonlarını etkilediği,¹¹⁵ voltaja bağımlı (kalsiyum, sodyum ve potasyum) kanallarının potent bir blokörü olduğu¹¹⁶ ve buna bağlı olarak membran akışkanlığını değiştirdiği rapor edilmiştir.¹¹⁵



Şekil 18. Hiperforin'in aromatik formülü

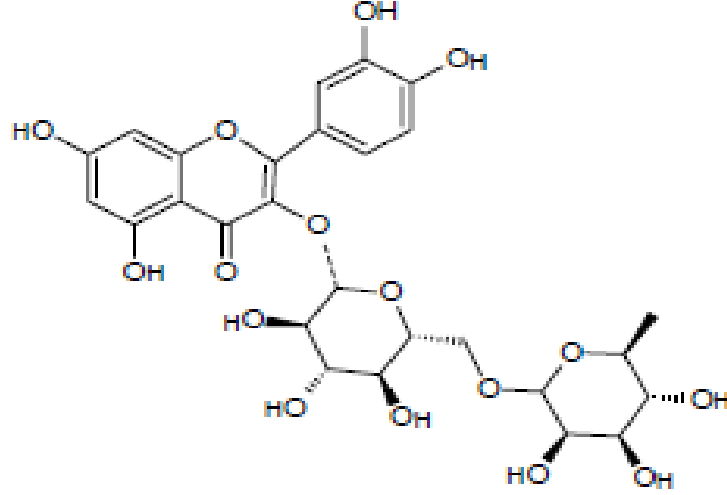
2.7.3. Flavonoidler

Flavonoidler bütün damarlı bitkilerde bulunan ve dolayısıyla insan diyetinde de yer alan bileşiklerdir. Bu gruba ait bileşiklerin çoğunun biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir.^{117, 118} Bitkilerin yaprak, sap, çiçek ve tomurcukları gibi yer üstü kısımlarında quersetin, hiperosit, quersitrin, izoquersitrin, rutin, kaempferol, luteolin ve mirisetin gibi çok sayıda flavonoid bileşikleri vardır.³⁹ Bu bileşiklerin insan sağlığına pek çok etkileri olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur. Örneğin flavonoidlerin antiviral, antialerjik, antiestrogenik, antikanserojenik, anti-inflamatorik, antianjiogenik ve antioksidant aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.¹¹⁹⁻¹²¹ Aynı zamanda flavonoidlerin çok az toksisite gösterdiği tesbit edilmiştir.¹²¹ Yapılan çalışmalarda flavonoidlerin antispasmodik, anti-sekretorik ve antiülser özellik göstererek gastrointestinal sistemi etkilediği, midenin farklı ülserojenik ajanlarla indüklenmesiyle oluşan gastrik lezyonların flavonoidler tarafından azaltıldığı ve önlendiği gösterilmiştir.¹²²⁻¹²⁴ Flavonoidlerin gastroprotektif etkileriyle ilgili olarak flavonoidlerin, gastrointestinal sistem lezyonlarında ve ülserde önemli rol oynayan serbest radikallerin temizlenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir.^{125,126} Bu nedenle flavonoidlerin gastrointestinal hastalıkların (duodenal ülser, gastritis) tedavisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir.¹²⁷ Rat hipokampal nöron kültüründe β - amyloid ile indüklenmiş toksisiteye karşı flavonoidlerin koruyucu olduğu¹²⁸, iskemi reperfüzyonun yol açtığı hücre hasarını önlemede etkili olduğu bildirilmiştir.¹²⁹

Kantaron birçok biyolojik etkilere sahip flavonoid bileşikler içermektedir. Bunlardan en önemlileri rutin, kaempferol, quersitrin dır.⁷

Rutin; anti-inflamatorik, vazoaktif özellik gösteren¹³⁰, kapiller permeabilityyi azaltan, periferel kan damarları üzerinde vazokonstriktif bir etki gösteren doğal bir flavonoiddir.¹³¹ Bu bileşiğin stres ve etanol ile oluşturulmuş ülserli hayvan modellerinde

gastrik mukozada ülser oluşumunu engellediği rapor edilmiştir.¹³² Rutin'in anti-lipoperoksidant bir ajan olduğu¹³³, hidroksil ve süperoksit radikallerinin güçlü bir temizleyicisi olduğu gösterilmiştir¹³⁴ (Şekil 19).¹³⁵

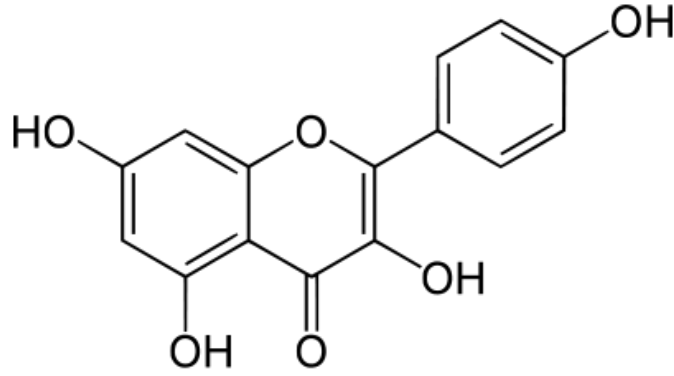


Şekil 19. Rutin'in aromatik formülü

Rutin'in antitümoral, antimitojenik, antikanserojenik aktivite gösterdiği ifade edilmektedir.¹³⁵ Ayrıca düz kaslarda gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir.¹³⁶ Shin ve arkadaşları¹³⁷ pilorusu bağlanmış ratlarda rutin'in mide asit sekresyonunu azalttığını rapor etmişlerdir.

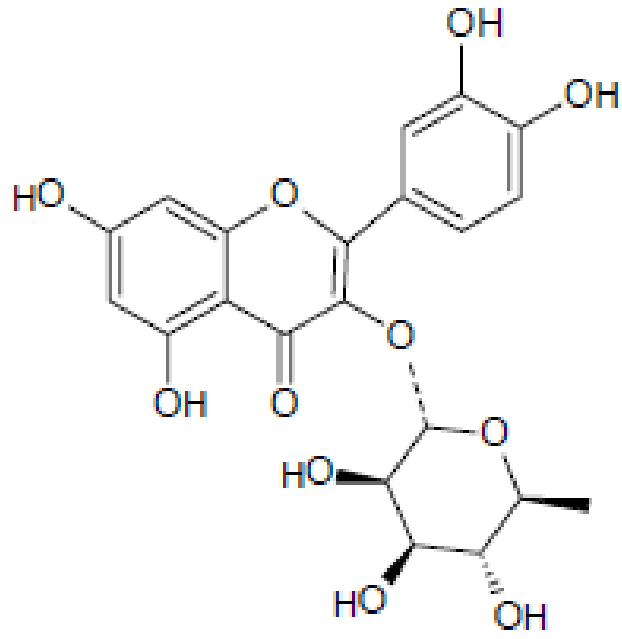
Kaempferol; bir flavinoid olan kaempferol, doğal olarak birçok bitkide bulunan, kanser kemoprevansiv özelliklere sahip olduğu¹³⁸, beyin tümörlerinde bulunan glioma hücrelerinin yayılımını ve göçünü inhibe ettiği bildirilmektedir.¹³⁹ Kaempferol reaktif oksijen türlerinin üretimini değiştirirken¹⁴⁰, reaktif oksijen türlerinin birikimini artırarak glioma hücrelerinde apoptozisi indüklemek için oransal bir ajan olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir. Fakat etki mekanizmasının nasıl olduğu tam olarak anlaşılamamıştır.¹⁴¹ Kaempferol'ün seçici bir estrogen reseptör modülatörü olduğu, kardiyovasküler hastalıklarda, postmenapozal durumlarda, osteoporoziste bir önleyici olarak rol oynadığı¹⁴², hippokampal nöron kültüründe

kalsiyum girişini önemli bir şekilde artırdığı ifade edilmiştir.¹⁴³ Yapılan çalışmalarda kaempferol'ün iyi bir antioksidant olduğu, mitokondriyal ATP az sentez aktivitesinde inhibitör bir etkiye sahip olduğu, mitokondriyal kalsiyumun alınımında önemli etkileri olduğu bildirilmiştir.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Kaempferol'ün antioksidant özellikleri, mitokondriyal solunum zincirinin fonksiyonel özelliklerini ve yapısını devam ettirmek için katkıda bulunabileceği bildirilmektedir¹⁴³(Şekil 20).¹⁴³



Şekil 20. Kaempferol'ün aromatik formülü

Quersitrin; birçok sebze ve meyvede bulunan ve doğal bir flavinoidtir. Quersitrinin rat serebral membranların otooksidasyon modelinde bir serbest radikal önleyici olduğu, antidepresan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.^{146, 147} Rat mesanesinde yapılan çalışmada quersitrin'in Electrical Field Stimulation (EFS) ile indüklemiş kontraksiyonları değiştirmedeği gösterilmiştir.¹⁴⁸ Quersitrin'in izole edilmiş beyin hücrelerinde, metilmerkürü ve kalsiyum ile oluşturulan serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etkileri olduğu, lipid peroksidasyonun bazal düzeylerini değiştirmedeği, beyin slaytlarında kalsiyum girişini blokladığı ifade edilmiştir^{149, 150}(Şekil 21).¹³⁵



Şekil 21. Quersitrin'in aromatik formülü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın tüm deneysel içerikli uygulamaları ve işlem basamakları Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 19.10.2009 tarih ve 1139 sayılı yazısında belirtilen Etik Kurul Raporunun 107 nolu kararı ile onaylandı. Çalışma, Atatürk Üniversitesi BAP birimi tarafından 2009/295 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

3.1. Kullanılan deney hayvanları

Bu çalışmada, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Araştırma merkezinden temin edilen, yaklaşık 220 gr ağırlığında, 8 haftalık, Sprague-Dawley tipi erişkin 96 adet erkek sıçanlar kullanıldı. Tüm hayvanlar, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık deney hayvanları ünitesi ortamında, % 55-60 nem oranı ve 22 °C oda sıcaklığında bakım ve standart palet yem ile beslenmeye tabii tutuldu. Deneyleler süresince Etik Kurul koşullarının sağlanmasına özen gösterilmiştir.

3.2. Kullanılan etken maddeler ve dozları

Etken maddelerin 1 ml'deki derişimleri, izole organ banyosu ortamında istenilen son doz derişimini sağlayacak biçimde düzenlendi.

Çalışmada kullandığımız etken maddeler;

Hiperisin (katalog no 56690, SigmaTM, USA); final konsantrasyonları 10⁻⁷M/ml, 10⁻⁶M/ml, 10⁻⁵M/ml ve 10⁻⁴M/ml olmak üzere 4 farklı doz, dimethyl sulphoxide (DMSO) da çözüdürülerek hazırlandı. ⁷

Kaempferol (katalog no 60010, SigmaTM, USA); final konsantrasyonları 10^{-7} M/ml, 10^{-6} M/ml, 10^{-5} M/ml ve 10^{-4} M/ml olmak üzere 4 farklı doz, dimethyl sulphoxide (DMSO) da çözündürülerek hazırlandı.⁷

Rutin (katalog no R5143, SigmaTM, USA); final konsantrasyonları 10^{-7} M/ml, 10^{-6} M/ml, 10^{-5} M/ml ve 10^{-4} M/ml olmak üzere 4 farklı doz, dimethyl sulphoxide (DMSO) da çözündürülerek hazırlandı.⁷

Quersitrin (katalog no Q3001, SigmaTM, USA); final konsantrasyonları 10^{-7} M/ml, 10^{-6} M/ml, 10^{-5} M/ml ve 10^{-4} M/ml olmak üzere 4 farklı doz, dimethyl sulphoxide (DMSO) da çözündürülerek hazırlandı.⁷

Histamin (katalog no H7250, SigmaTM, USA); H₂ reseptör agonisti olan histamin'in final konsantrasyonu 10^{-4} M/ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.¹⁵¹

Famotidin (katalog no F6889, SigmaTM, USA); H₂ reseptör antagonisti olan famotidin final konsantrasyonu 10^{-5} M/ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.⁵²

Bethanechol (katalog no B1636, SigmaTM, USA); muskarinik asetilkolin reseptör agonisti olan bethanechol'nin final konsantrasyonu 10^{-5} M/ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.⁵²

Atropin (katalog no A0132, SigmaTM, USA); muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti olan atropin final konsantrasyonu 10^{-6} M/ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.⁵²

Pentagastrin (katalog no C5259, SigmaTM, USA); CCK₂ reseptör agonisti olan pentagastrin'nin final konsantrasyonu 10^{-6} M/ml olmak üzere DMSO'da çözündürülerek hazırlandı.¹⁵¹

Proglumid (katalog no M006, SigmaTM, USA); CCK₂ reseptör antagonisti olan proglumid'nin final konsantrasyonu 10⁻⁵ M/ml olmak üzere distile suda çözündürülerek hazırlandı.¹⁵²

Eter; deney hayvanlarını uyutmak için kullanıldı.

Serozal solüsyon için kullanılan kimyasallar

NaCl (118 mM), KCl (4,8 mM), MgSO₄ (1,2 mM), KH₂PO₄ (1,14 mM), Na₂HPO₄ (15,9 mM), CaCl₂ (0,65 mM), glikoz (31,6 mM)¹⁵³

Mukozal solüsyon için kullanılan kimyasallar

NaCl (135 mM), KCl (4,8 mM), MgSO₄ (1,2 mM), CaCl₂ (1,3 mM), glikoz (31,6 mM)¹⁵³

3.3. Kullanılan alet ve malzemeler

İzole organ banyosu; mide dokularının canlı kalmasını sağlamak, mide asit sıvısı elde etmek için kullanıldı (Emka Technologies)

Buzdolabı; kimyasal maddelerin muhafaza edilmesi için kullanıldı.

Etüv; cam malzemelerin temizlendikten sonra kurutulması için kullanıldı.

Mikro pipetler; kimyasalların belirlenen dozda ortama vermek için kullanıldı.

pH metre; mideden elde edilen sıvının pH'ını ölçmek için kullanıldı (1131 Hanna Instruments model).

Peristaltik pompa; mide dokusu içerisine mukozal solüsyon (1 ml/dk) vermek için kullanıldı (Kendal KangarooTM 924).

Isıtmalı manyetik karıştırıcı; serozal ve kimyasal solüsyon için kullanılan kimyasalların hazırlanması için kullanıldı.

Makas; diseksiyon için kullanıldı.

Pens; diseksiyon için kullanıldı.

İp; midenin pilorus ve özefagus kısmına plastik kanüllerin bağlanması için kullanıldı.

Hassas terazi; kimyasal maddelerin ölçümü hassas bir şekilde ayarlamak için kullanıldı.

Erlen; kimyasal maddelerin hazırlanması için kullanıldı.

Petri; içinde serozal solüsyon bulunan petri kabı, midenin pilorus ve özefagus kısmına plastik kanülleri bağlamak için kullanıldı.

3.4. Deney grupları

Çalışmada, kantaronda bulunan kaempferol, quersitrin, rutin ve hiperisin olmak üzere dört farklı etken madde kullanıldı. Dört farklı deney grubu oluşturuldu.

I. Grup (Kaempferol Grubu): Bu grup histamin grubu (histamin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine kaempferol uygulaması), bethanechol grubu (bethanechol ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine kaempferol uygulaması) ve pentagastrin grubu (pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine kaempferol uygulaması) olarak üç gruptan ibarettir. Bu grupların her biri de A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Histamin grubuna ait A alt grubu histaminle birlikte proglumid ve atropinin de beraberliğinde oluşturulan grubu, B alt grubu ise histaminle birlikte famotidin, proglumid ve atropinin (bütün antagonistler) beraberliğinde oluşturulan grubu tanımlamaktadır. Histamin grubunun A ve B alt grupları içerisinde ise kaempferol'ün sıfır dozu (A) ve dört farklı dozunun bulunduğu gruplar (B, C, D ve E) oluşturulmuştur. Benzer şekilde I. Grup içerisinde bethanechol grubu ve pentagastrin grubu da alt gruplara ayrılarak deneysel prosedür oluşturuldu. Ayrıca I. Grupta hiçbir uyaran olmaksızın bazal mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün farklı dozunun etkisini belirlemek için ayrı bir grup da oluşturuldu (bazal pH grubu, Tablo 2).

II. Grup (Quersitrin Grubu): Bu grup histamin grubu (histamin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine quersitrin uygulaması), bethanechol grubu (bethanechol ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine quersitrin uygulaması) ve pentagastrin grubu (pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine quersitrin uygulaması) olarak üç gruptan ibarettir. Bu grupların her biri de A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Histamin grubuna ait A alt grubu histaminle birlikte proglumid ve atropinin de beraberliğinde oluşturulan grubu, B alt grubu ise histaminle birlikte famotidin, proglumid ve atropinin (bütün antagonistler) beraberliğinde oluşturulan grubu tanımlamaktadır. Histamin grubunun A ve B alt grupları içerisinde ise quersitrin'in sıfır dozu (A) ve dört farklı dozunun bulunduğu gruplar (B, C, D ve E) oluşturulmuştur. Benzer şekilde II. Grup içerisinde bethanechol grubu ve pentagastrin grubu da alt gruplara ayrılarak deneysel prosedür oluşturuldu. Ayrıca II. Grupta hiçbir uyaran olmaksızın bazal mide asit sekresyonu üzerine quersitrin'in farklı dozunun etkisini belirlemek için ayrı bir grup da oluşturuldu (bazal pH grubu, Tablo 3).

III. Grup (Rutin Grubu): Bu grup histamin grubu (histamin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine rutin uygulaması), bethanechol grubu (bethanechol ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine rutin uygulaması) ve pentagastrin grubu (pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine rutin uygulaması) olarak üç gruptan ibarettir. Bu grupların her biri de A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Histamin grubuna ait A alt grubu histaminle birlikte proglumid ve atropinin de beraberliğinde oluşturulan grubu, B alt grubu ise histaminle birlikte famotidin, proglumid ve atropinin (bütün antagonistler) beraberliğinde oluşturulan grubu tanımlamaktadır. Histamin grubunun A ve B alt grupları içerisinde ise rutin'in sıfır dozu (A) ve dört farklı dozunun bulunduğu gruplar (B, C, D ve E) oluşturulmuştur. Benzer şekilde III. Grup

içerisinde bethanechol grubu ve pentagastrin grubu da alt gruplara ayrılarak deneysel prosedür oluşturuldu. Ayrıca III. Grupta hiçbir uyarıcı olmaksızın bazal mide asit sekresyonu üzerine rutin'in farklı dozunun etkisini belirlemek için ayrı bir grup da oluşturuldu (bazal pH grubu, Tablo 4).

IV. Grup (Hiperisin Grubu): Bu grup histamin grubu (histamin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisin uygulaması), bethanechol grubu (bethanechol ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisin uygulaması) ve pentagastrin grubu (pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisin uygulaması) olarak üç gruptan ibarettir. Bu grupların her biri de A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Histamin grubuna ait A alt grubu histaminle birlikte proglumid ve atropinin de beraberliğinde oluşturulan grubu, B alt grubu ise histaminle birlikte famotidin, proglumid ve atropinin (bütün antagonistler) beraberliğinde oluşturulan grubu tanımlamaktadır. Histamin grubunun A ve B alt grupları içerisinde ise hiperisin'in sıfır dozu (A) ve dört farklı dozunun bulunduğu gruplar (B, C, D ve E) oluşturulmuştur. Benzer şekilde IV. Grup içerisinde bethanechol grubu ve pentagastrin grubu da alt gruplara ayrılarak deneysel prosedür oluşturuldu. Ayrıca IV. Grupta hiçbir uyarıcı olmaksızın bazal mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in farklı dozunun etkisini belirlemek için ayrı bir grup da oluşturuldu (bazal pH grubu, Tablo 5).

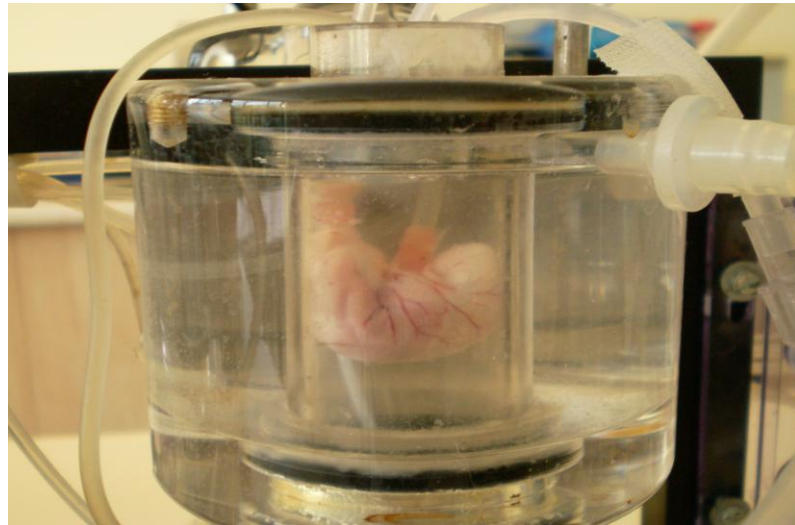
3.5. Rat midesinin izole organ preparatı olarak hazırlanması

Deneye başlamadan 24 saat önce ratlar aç bırakıldı ancak su içmelerine müsaade edildi. Eter ile sedasyon sağlandı. Hayvanlar servikal dislokasyonla sakrifiye edilip, orta hattan abdomen açıldı ve mide çıkartıldıktan sonra içinde serozal solüsyon bulunan petri kabına alındı ve çevresinde bulunan bağ dokular temizlendi.



Şekil 22. Kanülleri bağlanmış mide preparatı

Daha sonra mide içi, mukozal solüsyon ile yıkandı. Ardından, 2 mm çapında 2 adet plastik kanül, pilorus ve özefagus kısmına bağlandı ⁵² (Şekil 22). Daha sonra mide, içerisinde serozal solüsyonun bulunduğu (mM: NaCl 118, KCl 4,8, MgSO₄ 1,2, KH₂PO₄ 1,14, Na₂HPO₄ 15,9, CaCl₂ 0,65, glikoz 31,6,) 20 ml lik organ banyosuna alındı (Şekil 23). Serozal solüsyonun pH'sı daha önce NaOH ile 7,00 ayarlandı. Organ banyosu ortamının ısısı denemeler süresince 37 °C de sabit tutuldu. Organ banyosu ortamı % 95 O₂ ve % 5 CO₂ oranında gaz karışımı olan gaz ile gazlandırıldı. ¹⁵³



Şekil 23. Kanülleri bağlanmış ve izole organ banyosuna alınmış mide preparatı

3.6. Mide salgısının elde edilmesi

Mide, özafagal kanülden pilorik kanüle doğru dakikada 1 ml mukozal solüsyon ile peristaltik pompa yardımıyla perfüze edildi. Mukozal solüsyonun pH'sı daha önce HCl ile 5,00 ayarlandı. Mide dokusunun ortama uyumunu sağlamak ve bazal asit çıkışı elde etmek için 40-50 dk inkübe edildi. Bu süre içinde midenin serozal kısmını kaplayan organ banyosu sıvısı (serozal solusyon) dört defa değiştirilerek midenin serozal tarafı yıkandı. Aynı zamanda midenin mukozal kısmı da mukozal solusyonla dört defa yıkandı. Daha sonra mide asit salgısını parakrin, hormonal ve nöronal yoldan uyaran ve bloke eden ajanlar eşliğinde kantaron bileşiklerinin (hiperisin, rutin, kaempferol, quersitrin) dörder farklı dozunun (10^{-7} M/ml, 10^{-6} M/ml, 10^{-5} M/ml ve 10^{-4} M/ml) verdiği cevaplarla elde edilen pH değerleri, bazal pH ile karşılaştırılarak Δ pH lardaki değişiklikler belirlendi.

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler serozal tarafa ilave edildi. Mide asit salgısını parakrin yoldan uyarmak için histamin (10^{-4} M/ml), hormonal yoldan mide asit salgısını uyarmak için pentagastrin (10^{-6} M/ml), nöronal yoldan mide asit salgısını uyarmak için bethanechol (10^{-5} M/ml) kullanıldı. Parakrin yolun antagonisti olarak famotidin (10^{-5} M/ml), hormonal yolun antagonist olarak proglumid (10^{-5} M/ml), nöronal yolun antagonist olarak atropin (10^{-6} M/ml) kullanıldı. Bu süreçle beraber tablo 6 da gösterildiği gibi kantaron bileşiklerinin belirlenen dozları agonist ve antagonistlerle birlikte ortama ilave edilerek mide salgısıyla beraber elde edilen mide sıvının pH sı belirlenerek Δ pH lar hesaplandı.

3.7. Mide salgısının asiditesinin ölçülmesi ve Δ pH nın hesaplanması

Elde edilen mide içeriğinin pH sı (1131 Hanna Instruments model) pH metre ile ölçülerek belirlendi. Daha sonra Δ pH lar aşağıda belirtilen formülle hesaplandı (I).

ΔpH deneylerden elde edilen pH değerleri ile bazal pH değerleri arasındaki farkı ifade etmektedir. ΔpH verileri istatistikî değerlendirmeye tabi tutuldu.

$$\Delta\text{pH} = \bar{X}_{\text{pH1}} - \bar{X}_{\text{pH0}} \quad (I)$$

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

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

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 17 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde One Way ANOVA da Tukey testi uygulandı. Değerler, ortalama \pm SEM olarak verildi. $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Tablo 2. I. Grup (Kaempferol Grubu)

I. Grup (Kaempferol Grubu)	Bazal pH grubu n=8	Kaempferol 10^{-7} M Kaempferol 10^{-6} M, Kaempferol 10^{-5} M Kaempferol 10^{-4} M		
	Histamin grubu n=8	A Grubu (proglomid+atropin varlığında)	B Grubu (proglomid+atropin+famotidin varlığında)	
		A: Histamin B: Histamin+Kaempferol 10^{-7} M C: Histamin+Kaempferol 10^{-6} M D: Histamin+Kaempferol 10^{-5} M E: Histamin+Kaempferol 10^{-4} M	A: Histamin B: Histamin+Kaempferol 10^{-7} M C: Histamin+Kaempferol 10^{-6} M D: Histamin+Kaempferol 10^{-5} M E: Histamin+Kaempferol 10^{-4} M	
	Bethanechol grubu n=8	A Grubu (proglomid+famotidin varlığında)	B Grubu (proglomid+famotidin+atropin varlığında)	
		A: Bethenechol B: Bethenechol+Kaempferol 10^{-7} M C: Bethenechol+Kaempferol 10^{-6} M D: Bethenechol+Kaempferol 10^{-5} M E: Bethenechol+Kaempferol 10^{-4} M	A: Bethenechol B: Bethenechol+Kaempferol 10^{-7} M C: Bethenechol+ Kaempferol 10^{-6} M D: Bethenechol+ Kaempferol 10^{-5} M E: Bethenechol+ Kaempferol 10^{-4} M	
	Pentagastrin grubu n=8	A Grubu (atropin+famotidin varlığında)	B Grubu (atropin+famotidin+proglomid varlığında)	
		A: Pentagastrin B: Pentagastrin+Kaempferol 10^{-7} M C: Pentagastrin+Kaempferol 10^{-6} M D: Pentagastrin+Kaempferol 10^{-5} M E: Pentagastrin+Kaempferol 10^{-4} M	A:Pentagastrin B:Pentagastrin+ Kaempferol 10^{-7} M C:Pentagastrin+ Kaempferol 10^{-6} M D:Pentagastrin+ Kaempferol 10^{-5} M E:Pentagastrin+ Kaempferol 10^{-4} M	

Tablo 3. II. Grup (Quersitrin Grubu)

II. Grup (Quersitrin Grubu)	Bazal pH grubu n=8	Quersitrin 10^{-7} M Quersitrin 10^{-6} M Quersitrin 10^{-5} M Quersitrin 10^{-4} M	
	Histamin grubu n=8	A Grubu (proglomid+atropin varlığında)	B Grubu (proglomid+atropin+famotidin varlığında)
		A: Histamin B: Histamin+Quersitrin 10^{-7} M C: Histamin+Quersitrin 10^{-6} M D: Histamin+Quersitrin 10^{-5} M E: Histamin+Quersitrin 10^{-4} M	A: Histamin B: Histamin+Quersitrin 10^{-7} M C: Histamin+Quersitrin 10^{-6} M D: Histamin+Quersitrin 10^{-5} M E: Histamin+Quersitrin 10^{-4} M
	Bethanechol grubu n=8	A Grubu (proglomid+famotidin varlığında)	B Grubu (proglomid+famotidin+atropin varlığında)
A: Bethenechol B: Bethenechol+Quersitrin 10^{-7} M C: Bethenechol+Quersitrin 10^{-6} M D: Bethenechol+Quersitrin 10^{-5} M E: Bethenechol+Quersitrin 10^{-4} M		A: Bethenechol B: Bethenechol+Quersitrin 10^{-7} M C: Bethenechol+Quersitrin 10^{-6} M D: Bethenechol+Quersitrin 10^{-5} M E: Bethenechol+Quersitrin 10^{-4} M	
Pentagastrin grubu n=8	A Grubu (atropin+famotidin varlığında)	B Grubu (atropin+famotidin+proglomid varlığında)	
	A: Pentagastrin B: Pentagastrin+Quersitrin 10^{-7} M C: Pentagastrin+Quersitrin 10^{-6} M D: Pentagastrin+Quersitrin 10^{-5} M E: Pentagastrin+ Quersitrin 10^{-4} M	A:Pentagastrin B:Pentagastrin+Quersitrin 10^{-7} M C:Pentagastrin+Quersitrin 10^{-6} M D:Pentagastrin+Quersitrin 10^{-5} M E:Pentagastrin+Quersitrin 10^{-4} M	

Tablo 4. III. Grup (Rutin Grubu)

III. Grup (Rutin Grubu)	Bazal pH Grubu n=8	Rutin 10 ⁻⁷ M Rutin 10 ⁻⁶ M Rutin 10 ⁻⁵ M Rutin 10 ⁻⁴ M	
	Histamin grubu n=8	A Grubu (proglomid+atropin varlığında)	B Grubu (proglomid+atropin+famotidin varlığında)
		A: Histamin B: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁷ M C: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁶ M D: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁵ M E: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁴ M	A: Histamin B: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁷ M C: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁶ M D: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁵ M E: Histamin+ Rutin 10 ⁻⁴ M
	Bethanechol grubu n=8	A Grubu (proglomid+famotidin varlığında)	B Grubu (proglomid+famotidin+atropin varlığında)
		A: Bethenechol B: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁷ M C: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁶ M D: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁵ M E: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁴ M	A: Bethenechol B: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁷ M C: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁶ M D: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁵ M E: Bethenechol+ Rutin 10 ⁻⁴ M
	Pentagastrin grubu n=8	A Grubu (atropin+famotidin varlığında)	B Grubu (atropin+famotidin+proglomid varlığında)
		A: Pentagastrin B: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁷ M C: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁶ M D: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁵ M E: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁴ M	A: Pentagastrin B: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁷ M C: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁶ M D: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁵ M E: Pentagastrin+ Rutin 10 ⁻⁴ M

Tablo 5. IV. Grup.(Hiperisin Grubu)

IV. Grup.(Hiperisin)	Bazal pH Grubu n=8	Hiperisin 10^{-7} M Hiperisin 10^{-6} M Hiperisin 10^{-5} M Hiperisin 10^{-4} M	
	Histamin grubu n=8	A Grubu (proglomid + atropin varlığında)	B Grubu (proglomid+atropin+famotidin varlığında)
		A: Histamin B: Histamin+Hiperisin 10^{-7} M C: Histamin+Hiperisin 10^{-6} M D: Histamin+Hiperisin 10^{-5} M E: Histamin+Hiperisin 10^{-4} M	A: Histamin B: Histamin+Hiperisin 10^{-7} M C: Histamin+Hiperisin 10^{-6} M D: Histamin+Hiperisin 10^{-5} M E: Histamin+Hiperisin 10^{-4} M
	Bethanechol grubu n=8	A Grubu (proglomid+famotidin varlığında)	B Grubu (proglomid+famotidin+atropin varlığında)
		A: Bethenechol B: Bethenechol+Hiperisin 10^{-7} M C: Bethenechol+Hiperisin 10^{-6} M D: Bethenechol+Hiperisin 10^{-5} M E: Bethenechol+Hiperisin 10^{-4} M	A: Bethenechol B: Bethenechol+Hiperisin 10^{-7} M C: Bethenechol+Hiperisin 10^{-6} M D: Bethenechol+Hiperisin 10^{-5} M E: Bethenechol+Hiperisin 10^{-4} M
	Pentagastrin grubu n=8	A Grubu (atropin +famotidin varlığında)	B Grubu (atropin+famotidin+proglomid varlığında)
		A: Pentagastrin B: Pentagastrin+Hiperisin 10^{-7} M C: Pentagastrin+Hiperisin 10^{-6} M D: Pentagastrin+Hiperisin 10^{-5} M E: Pentagastrin+Hiperisin 10^{-4} M	A:Pentagastrin B:Pentagastrin+Hiperisin 10^{-7} M C:Pentagastrin+Hiperisin 10^{-6} M D:Pentagastrin+Hiperisin 10^{-5} M E:Pentagastrin+Hiperisin 10^{-4} M

Tablo 6. Deneysel protokol (Histamin için)*

Zaman	Prosedür	Reaksiyon	Test Dögüsü
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.	
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.	
	İlaç uygulaması	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 + 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 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

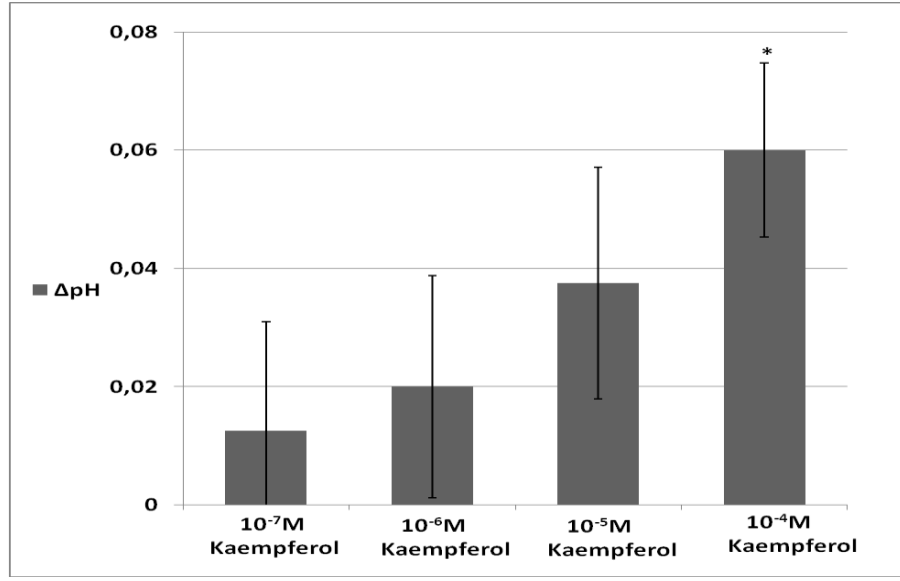
4. BULGULAR

4.1. Kaempferol'ün Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Kaempferol'ün 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonlarında, bazal mide asit sekresyonlarına kıyasla istatistiksel olarak belirgin bir artışın olduğu görüldü ($p < 0,05$). Çalışmalarımızda histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün etkisi incelendiği için, bu uyarıların bazal mide asit sekresyonuna olan etkilerinin istatistiksel bulguları tablo ve grafiklerde gösterilmedi.

4.1.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

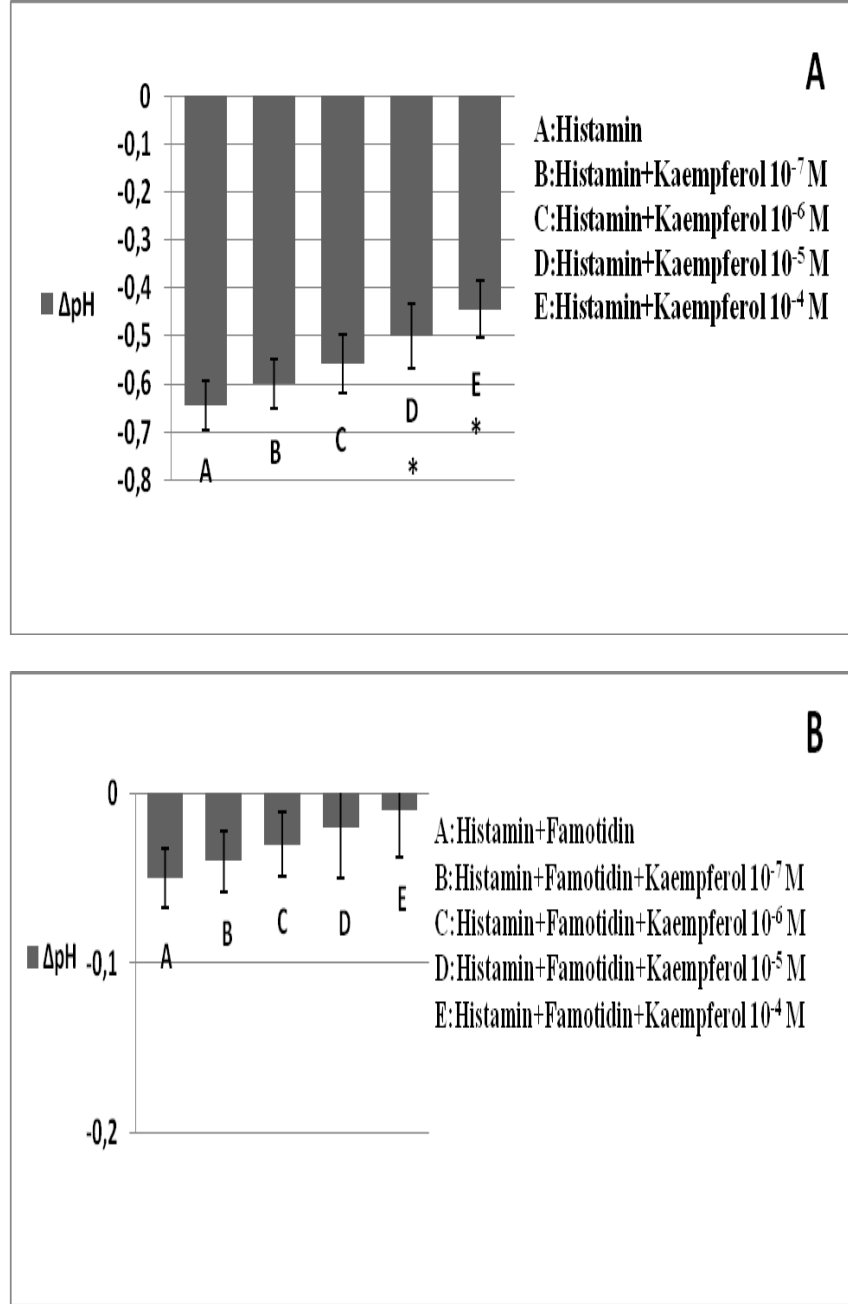
In vitro rat midesinde bazal mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M dozlarının etkilerine bakıldı. Kaempferol'ün 10^{-4} M dozu, izole edilmiş rat midesinde, bazal mide asit sekresyonunu istatistiksel olarak azaltırken ($p < 0,05$), 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M dozlarının bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 24 ve Tablo 19).



Şekil 24 I. Grubun bazal pH grubu; izole edilmiş rat midesinde kaempferol'ün bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama ± SEM, bazal pH ile kaempferol arasındaki farklar $p < 0,05^*$)

4.1.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Kaempferol'ün 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histaminin 10^{-4} M dozu, proglumid ve atropin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, Şekil 25A da görüldüğü gibi B alt grubu (histamin+kaempferol 10^{-7} M) ve C alt grubunda (histamin+kaempferol 10^{-6} M) değişmezken, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu D alt grubu (histamin+kaempferol 10^{-5} M) ve E alt grubunda (histamin+kaempferol 10^{-4} M) istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görüldü ($p < 0,05$, Şekil 25A ve Tablo 7A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 25B ve Tablo 7B).



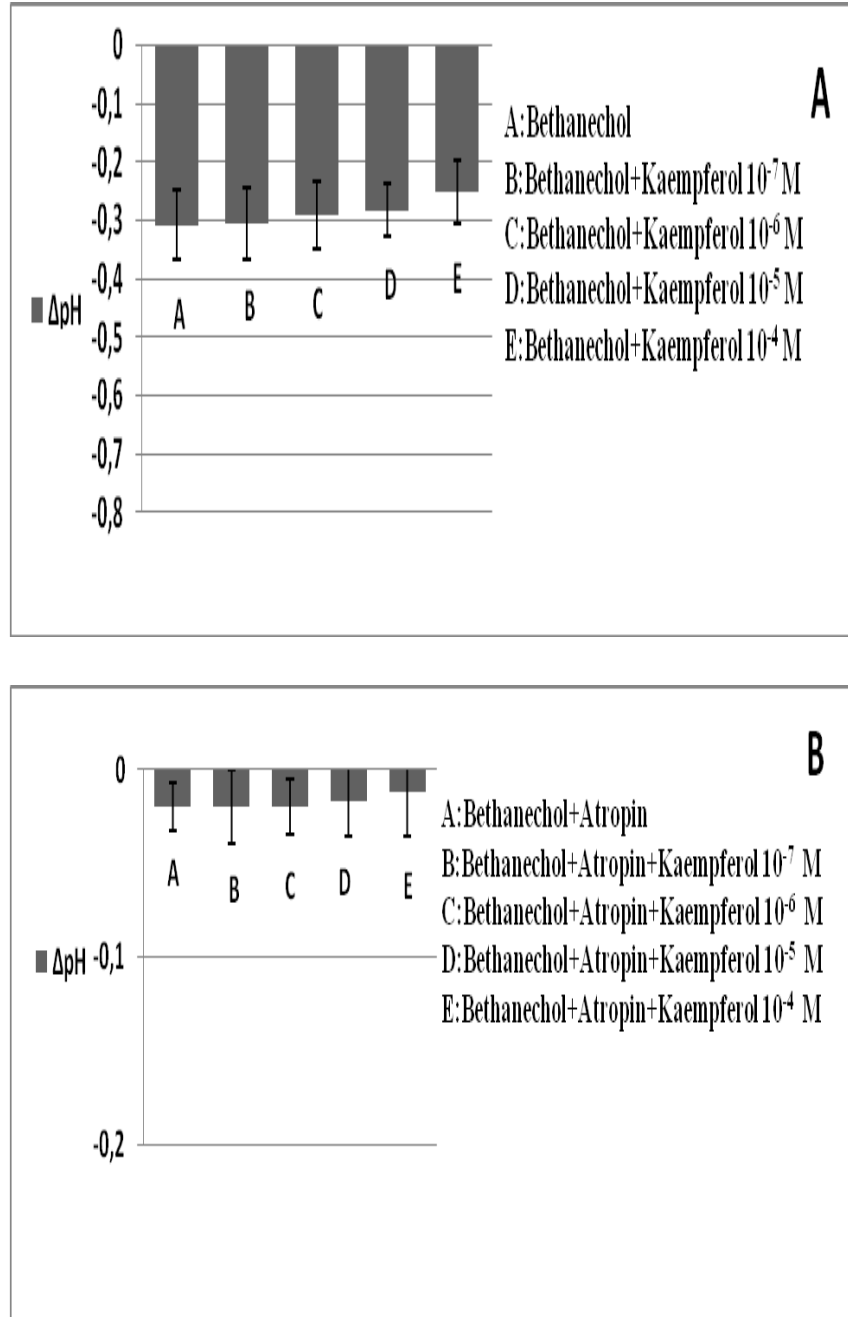
Şekil 25 I. Grubun Histamin grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve atropin varlığında kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, A alt grubu ile D alt grubu ve A alt grubu ile E alt grubu arasındaki farklar $p < 0,05^*$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

4.1.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

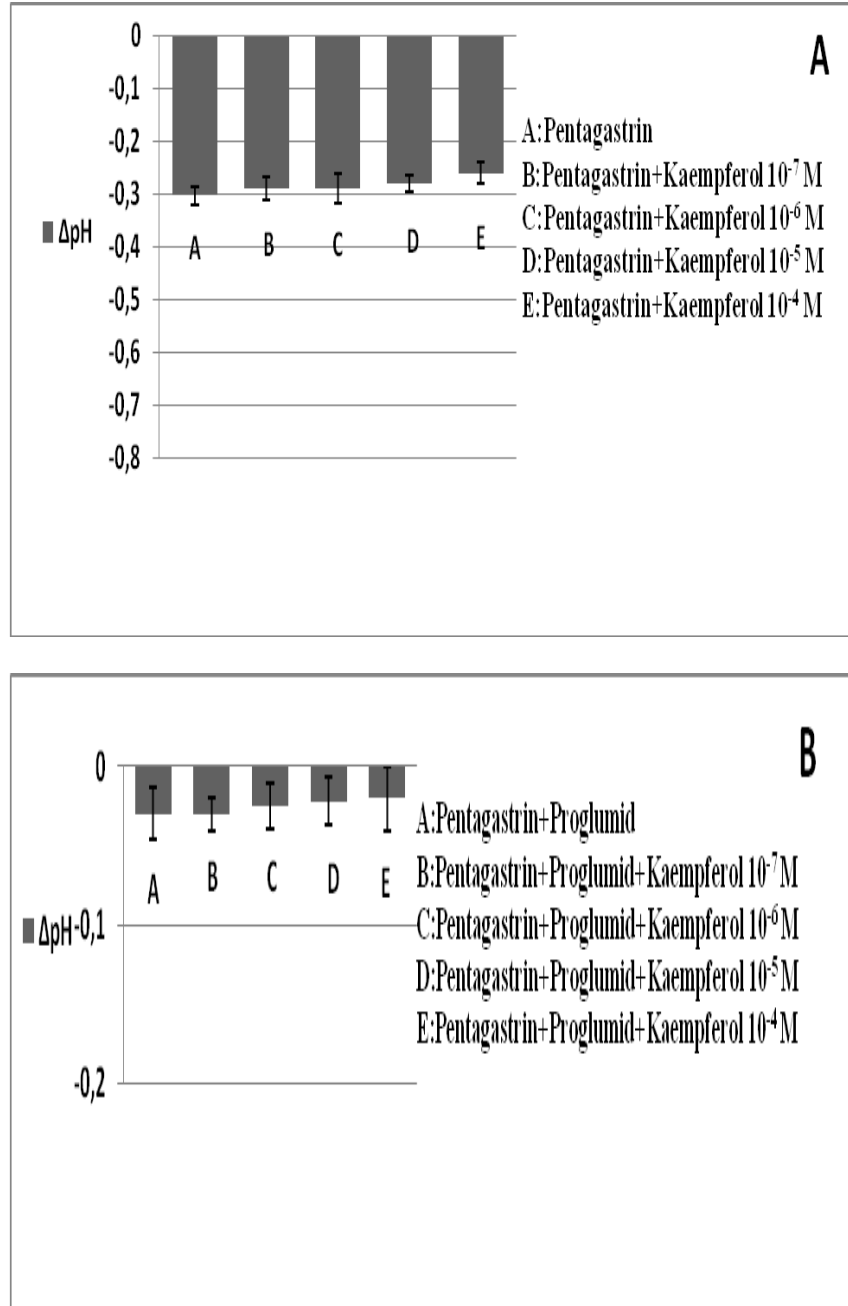
Bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $10^{-4}M$ 'lük dozlarının etkisi incelendi. Bethanechol $10^{-5}M$ dozu, proglumid ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu, kaempferol'ün hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 26A ve Tablo 8A). Ayrıca, proglumid, atropin ve famotidin varlığında, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 26B ve Tablo 8B).

4.1.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Kaempferol'ün Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Kaempferol'ün $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $10^{-4}M$ 'lük dozlarının pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Pentagastrin $10^{-6}M$ dozu, atropin ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, kaempferol'ün hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 27A ve Tablo 9A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine kaempferol'ün etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 27B ve Tablo 9B).



Şekil 26 I. Grubun Bethanechol grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve famotidin varlığında kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).



Şekil 27 I. Grubun Pentagastrin grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, p > 0,05). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, p > 0,05).

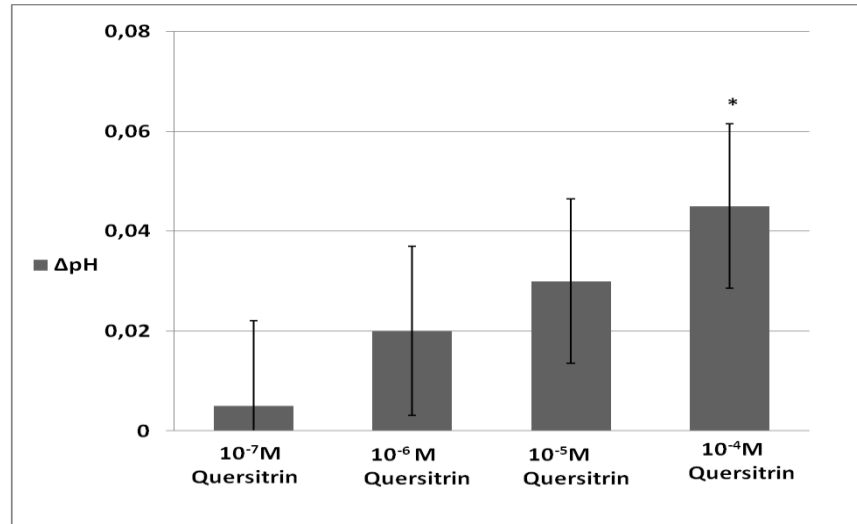
4.2. Quersitrin'in Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Quersitrin'in 10⁻⁷M, 10⁻⁶M, 10⁻⁵M, 10⁻⁴M'lük dozlarının mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit

sekresyonlarında, bazal mide asit sekresyonlarına kıyasla istatistiksel olarak belirgin bir artışın olduğu görüldü ($p < 0,05$). Çalışmalarımızda histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine quersitrin'in etkisi incelendiği için, bu uyarıların bazal mide asit sekresyonuna olan etkilerinin istatistiksel bulguları tablo ve grafiklerde gösterilmedi.

4.2.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

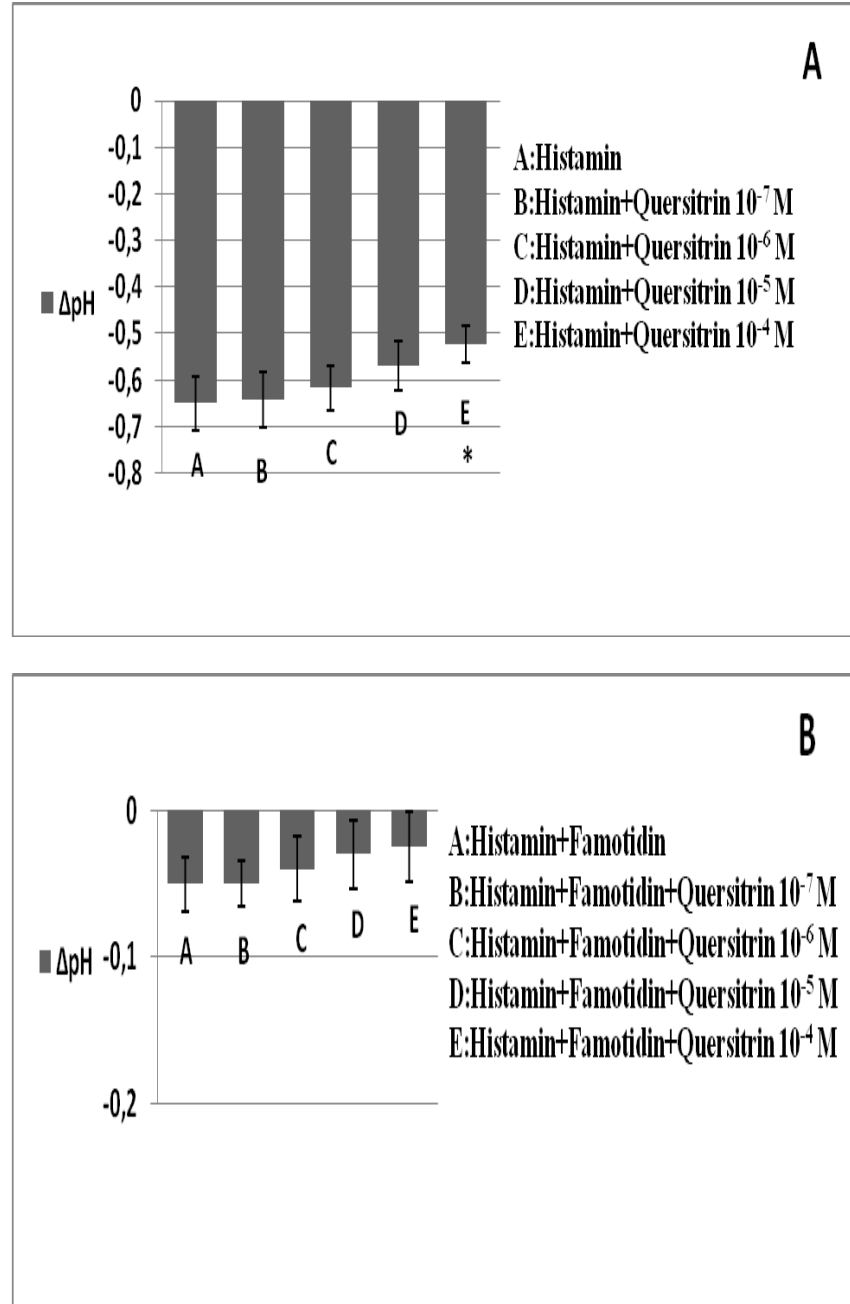
In vitro rat midesinde bazal mide asit sekresyonu üzerine quersitrin'in $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $10^{-4}M$ dozlarının etkilerine bakıldı. Quersitrin'in $10^{-4}M$ dozu izole edilmiş rat midesinde, bazal mide asit sekresyonunu istatistiksel olarak azaltırken ($p < 0,05$), diğer dozlarının bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 28 ve Tablo 19).



Şekil 28 II. Grubun bazal pH grubu; İzole edilmiş rat midesinde quersitrin'in bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama \pm SEM, bazal pH ile quersitrin arasındaki farklar $p < 0,05^*$)

4.2.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Quersitrin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin 10^{-4} M dozu, proglumid ve atropin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, Şekil 29A da görüldüğü gibi B alt grubu (histamin+quersitrin 10^{-7} M), C alt grubu (histamin+quersitrin 10^{-6} M) ve D alt grubunda (histamin+quersitrin 10^{-5} M) değişmezken, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu E alt grubunda (histamin+quersitrin 10^{-4} M) istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görüldü ($p < 0,05$, Şekil 29A ve Tablo 10A). Ayrıca, proglumid, atropin ve famotidin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine quersitrin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 29B ve Tablo 10B).



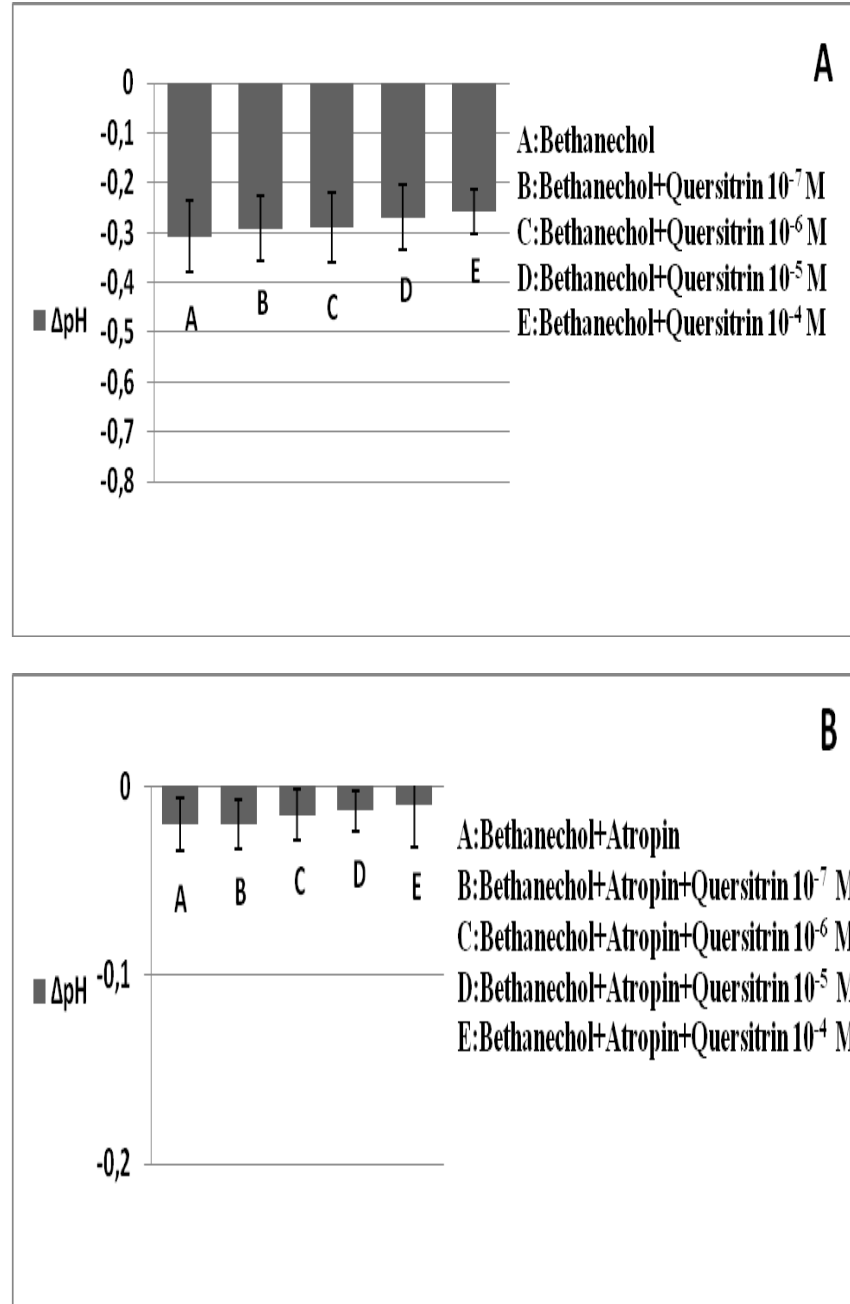
Şekil 29 II. Grubun Histamin grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve atropin varlığında quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, A alt grubu ile E alt grubu arasındaki farklar $p < 0,05^*$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$).

4.2.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

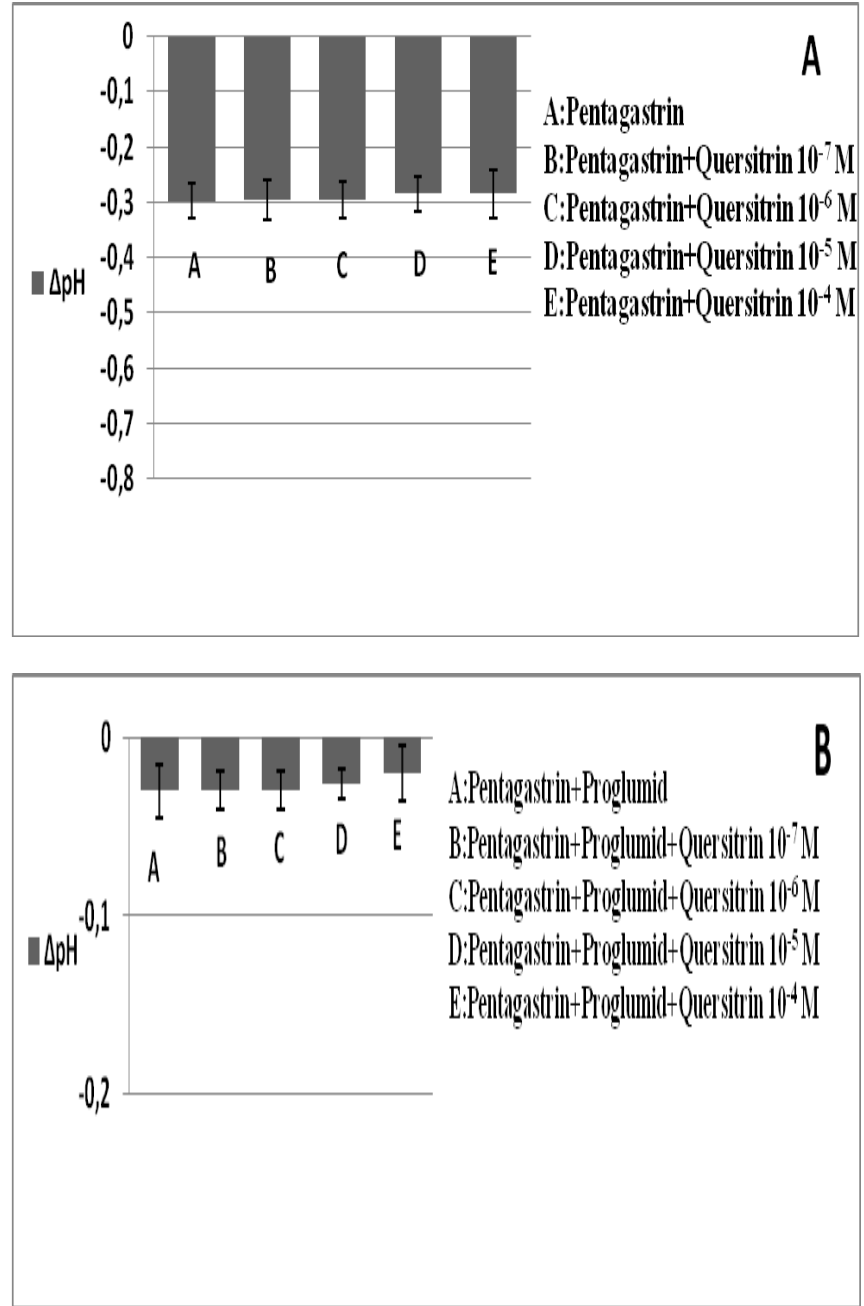
Quersitrin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Bethanechol 10^{-5} M dozu, proglumid ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu, quersitrin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 30A ve Tablo 11A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine quersitrin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 30B ve Tablo 11B).

4.2.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Quersitrin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Quersitrin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Pentagastrin 10^{-6} M dozu, atropin ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, quersitrin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 31A ve Tablo 12A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine, quersitrin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 31B ve Tablo 12B).



Şekil 30 II. Grubun Bethanechol grubu; A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve famotidin varlığında quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, p > 0,05). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine'in etkisi (n=4, ortalama ± SEM, p > 0,05).



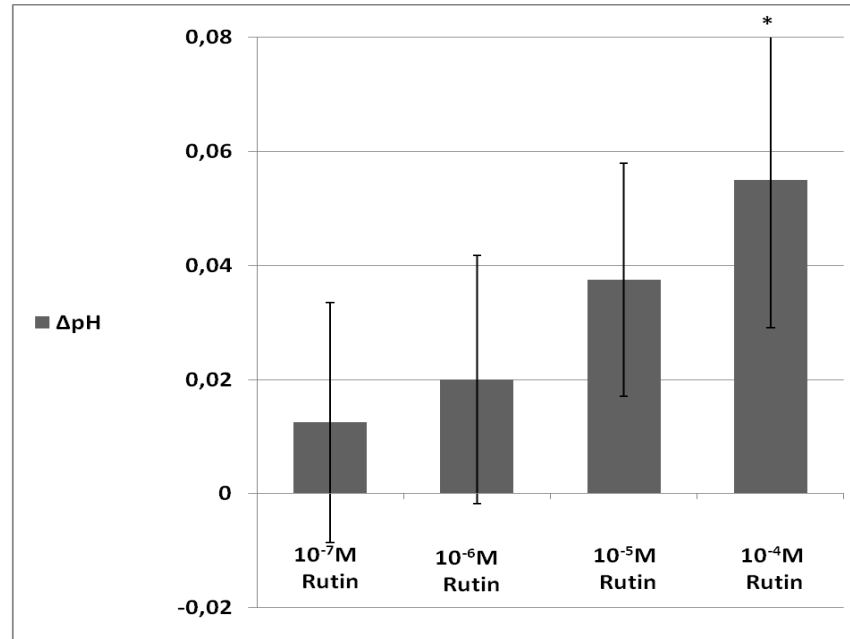
Şekil 31 II. Grubun Pentagastrin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde atropin ve famotidin varlığında quercitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında quercitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

4.3. Rutin'in Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Rutin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonlarında, bazal mide asit sekresyonlarına kıyasla istatistiksel olarak belirgin bir artışın olduğu görüldü ($p < 0,05$). Çalışmalarımızda histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine rutin'in etkisi incelendiği için, bu uyarıların bazal mide asit sekresyonuna olan etkilerinin istatistiksel bulguları tablo ve grafiklerde gösterilmedi.

4.3.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

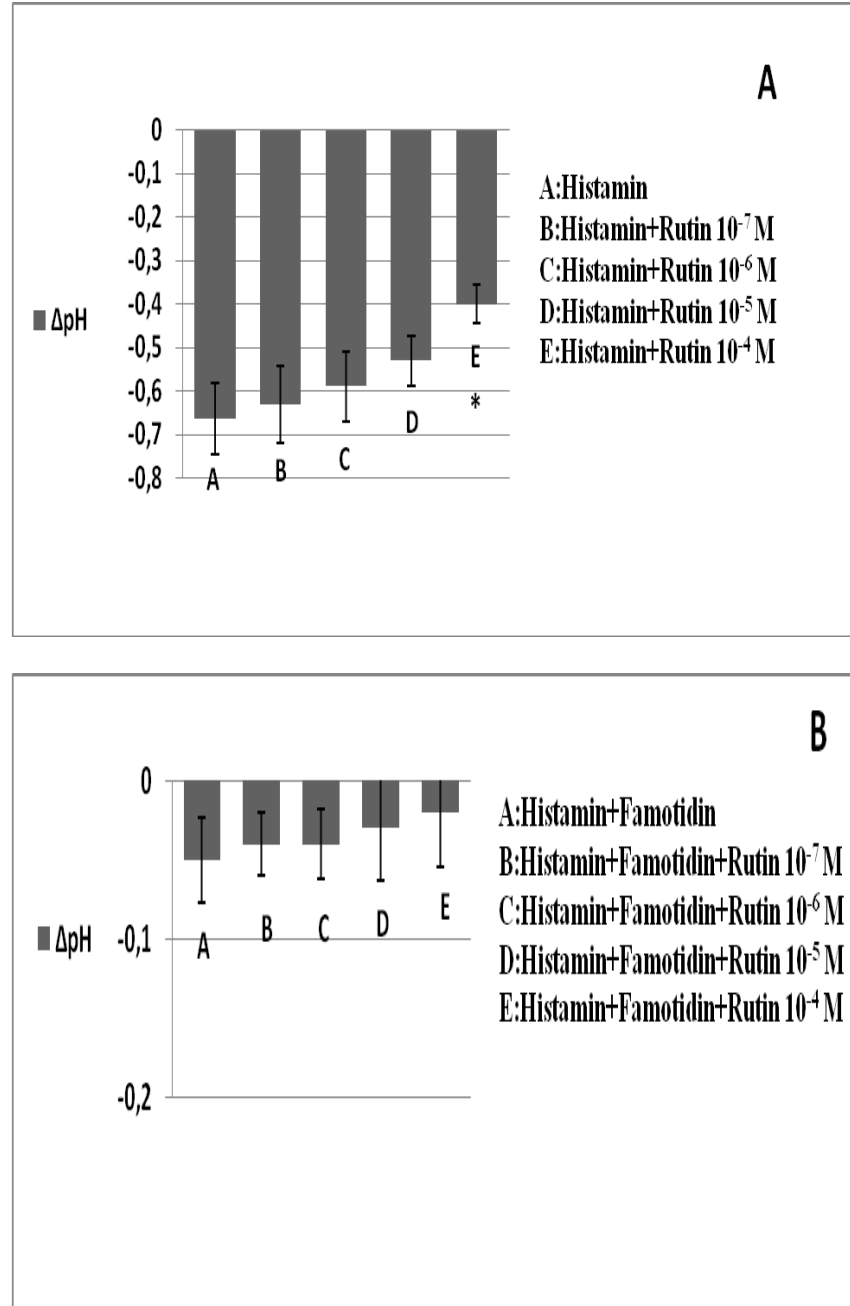
In vitro rat midesinde bazal mide asit sekresyonu üzerine rutin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M dozlarının etkilerine bakıldı. Rutin'in 10^{-4} M dozu izole edilmiş rat midesinde, bazal mide asit sekresyonunu istatistiksel olarak azaltırken ($p < 0,05$), diğer dozlarının bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 32 ve Tablo 19).



Şekil 32 III. Grubun bazal pH grubu; İzole edilmiş rat midesinde rutin'in bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama ± SEM, bazal pH ile rutin arasındaki farklar P < 0,05*)

4.3.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Rutin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin 10^{-4} M dozu, proglumid ve atropin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, Şekil 33A da görüldüğü gibi B alt grubu (histamin+rutin 10^{-7} M), C alt grubu (histamin+rutin 10^{-6} M) ve D alt grubunda (histamin+rutin 10^{-5} M) değişmezken, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu E alt grubunda (histamin+rutin 10^{-4} M) istatistiksel olarak önemli düzeyde azaldığı görüldü ($p < 0,05$, Şekil 33A ve Tablo 13A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine rutin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 33B ve Tablo 13B).



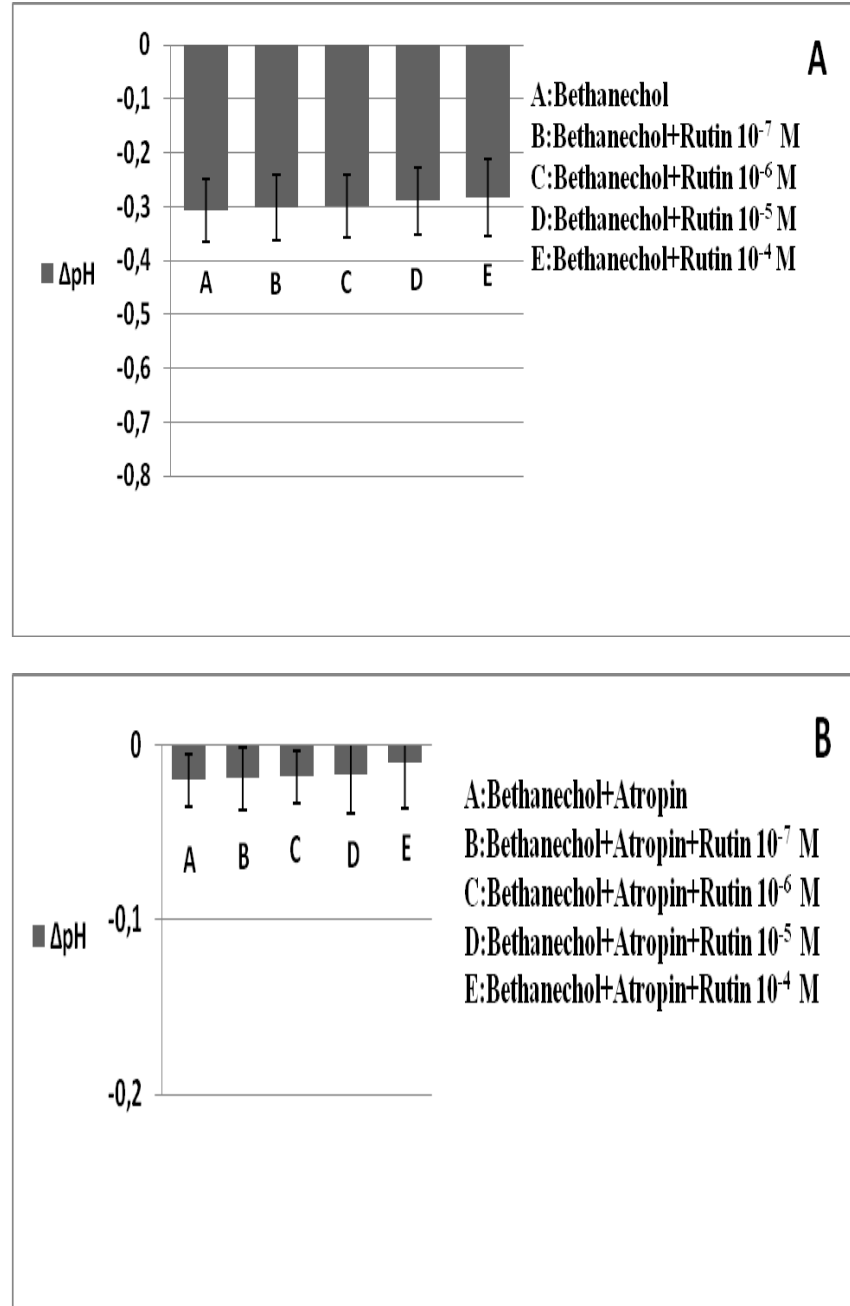
Şekil 33 III. Grubun Histamin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve atropin varlığında rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, A alt grubu ile E alt grubu arasındaki farklar $p < 0,05^*$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama ± SEM, $p > 0,05$).

4.3.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

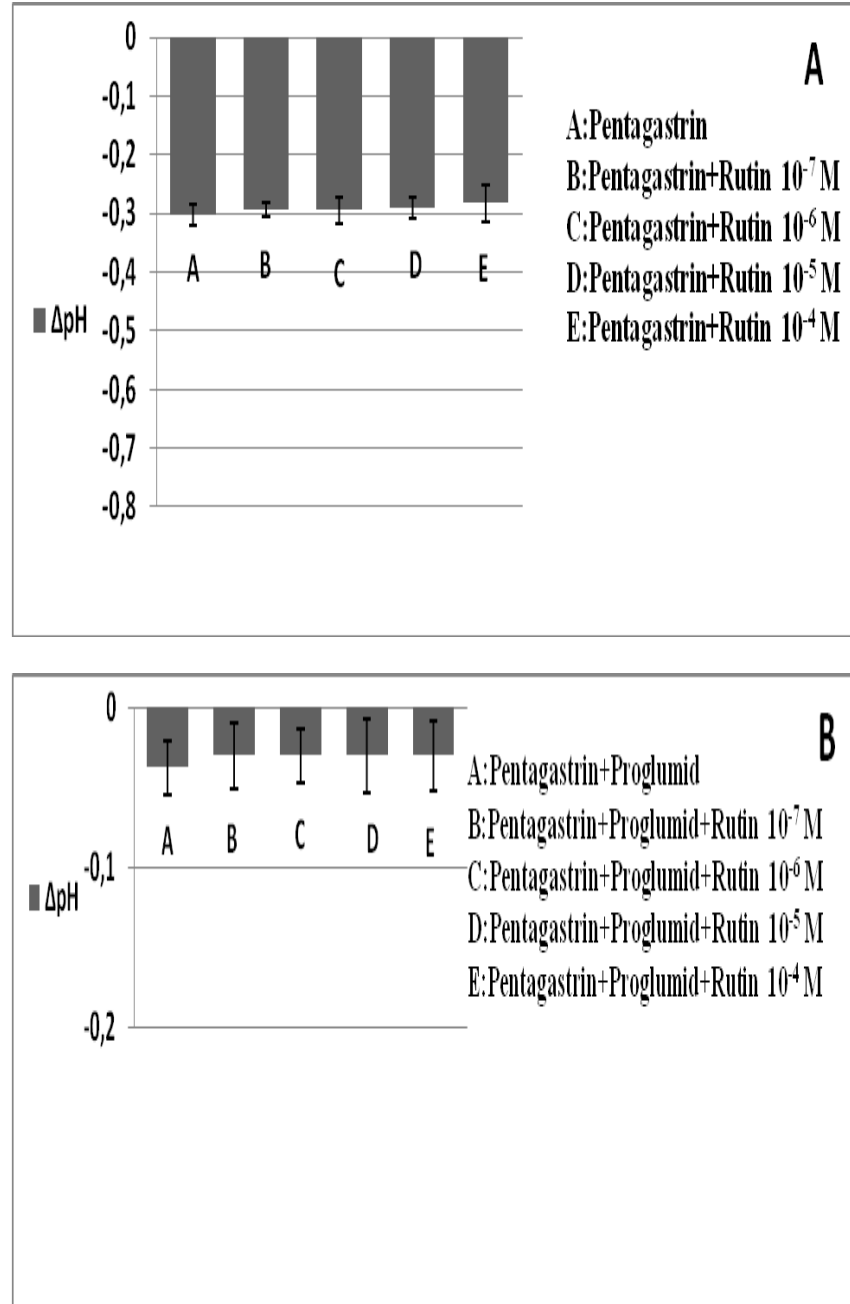
Rutin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Bethanechol 10^{-5} M dozu, proglumid ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu, rutin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 34A ve Tablo 14A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine rutin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 34B ve Tablo 14B).

4.3.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Rutin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Rutin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Pentagastrin 10^{-6} M dozu, atropin ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, rutin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 35A ve Tablo 15A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine rutin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 35B ve Tablo 15B).



Şekil 34 III. Grubun Bethanechol grubu A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve famotidin varlığında rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, p > 0,05). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, p > 0,05).



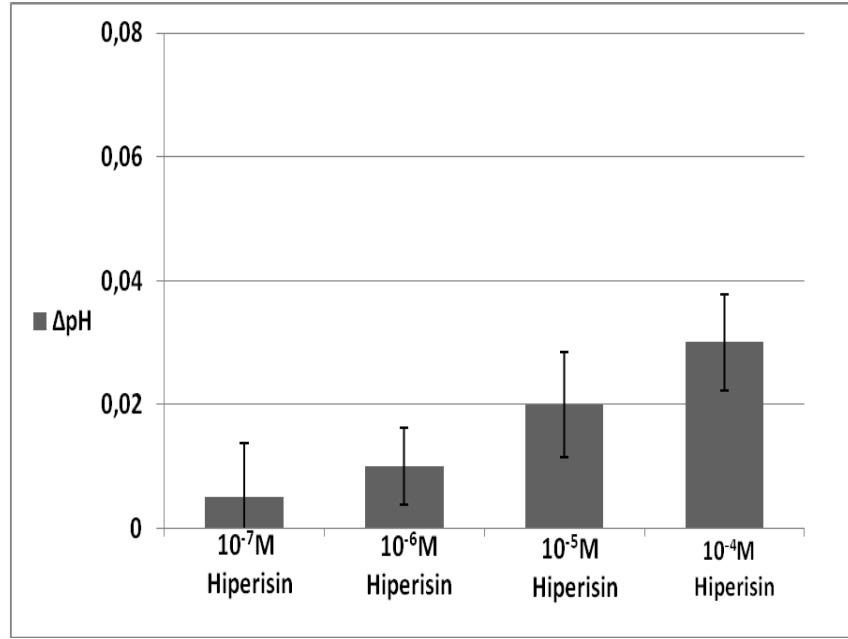
Şekil 35 III. Grubun Pentagastrin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde atropin ve famotidin varlığında rutin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında rutin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

4.4. Hiperisin'in Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Hiperisin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonlarında, bazal mide asit sekresyonlarına kıyasla istatistiksel olarak belirgin bir artışın olduğu görüldü ($p < 0,05$). Çalışmalarımızda histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi incelendiği için, bu uyarıların bazal mide asit sekresyonuna olan etkilerinin istatistiksel bulguları tablo ve grafiklerde gösterilmedi.

4.4.1. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Bazal Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

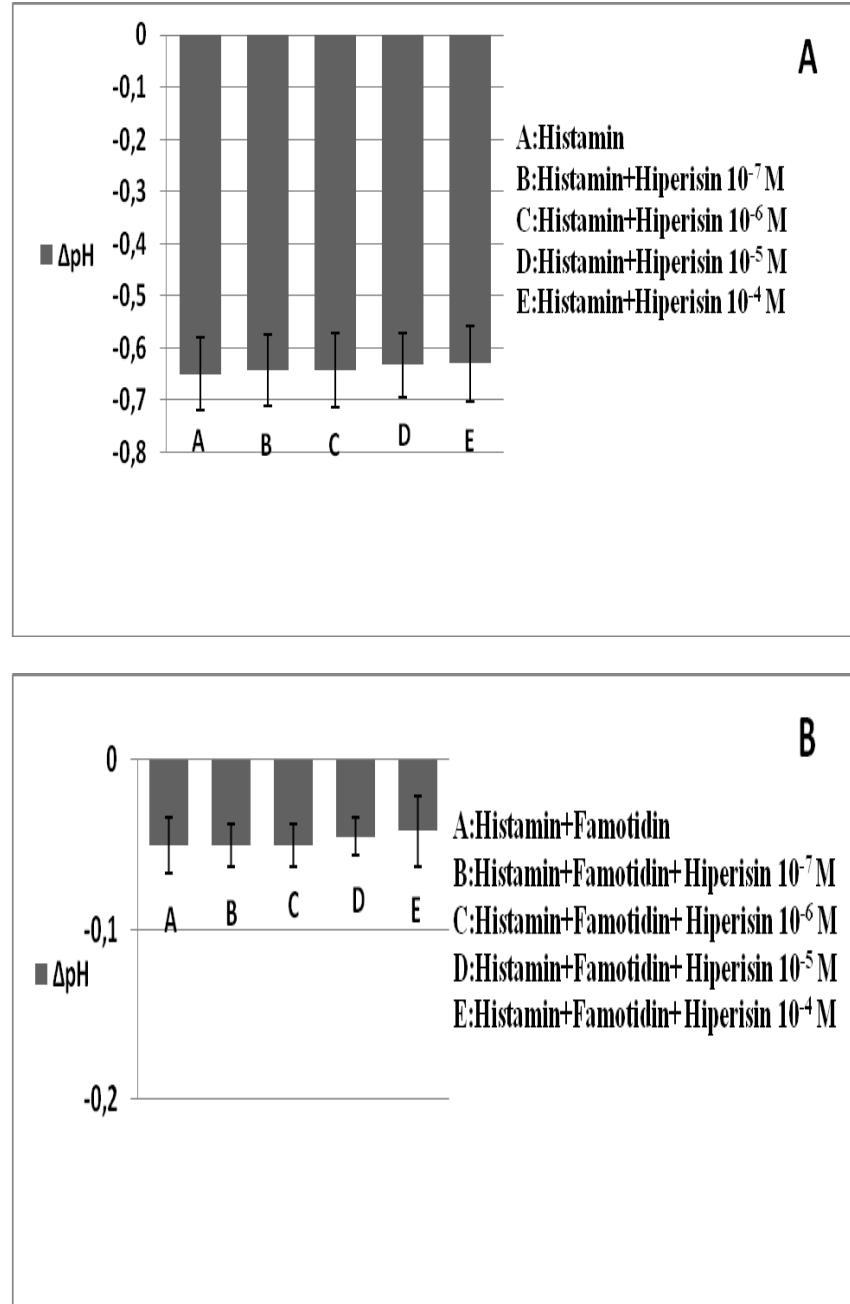
In vitro rat midesinde bazal mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M dozlarının etkilerine bakıldı. Hiperisin'in izole edilmiş rat midesinde, 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M dozlarının bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 36 ve Tablo 19).



Şekil 36 IV. Grubun bazal pH grubu; İzole edilmiş rat midesinde hiperisin'in bazal mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=8, ortalama ± SEM, p > 0,05).

4.4.2. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Histamin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Hiperisin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Histamin 10^{-4} M dozu, proglumid ve atropin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, hiperisin'in 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 37A ve Tablo 16A). Ayrıca, proglumid, atropin ve famotidin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p > 0,05, Şekil 37B ve Tablo 16B).



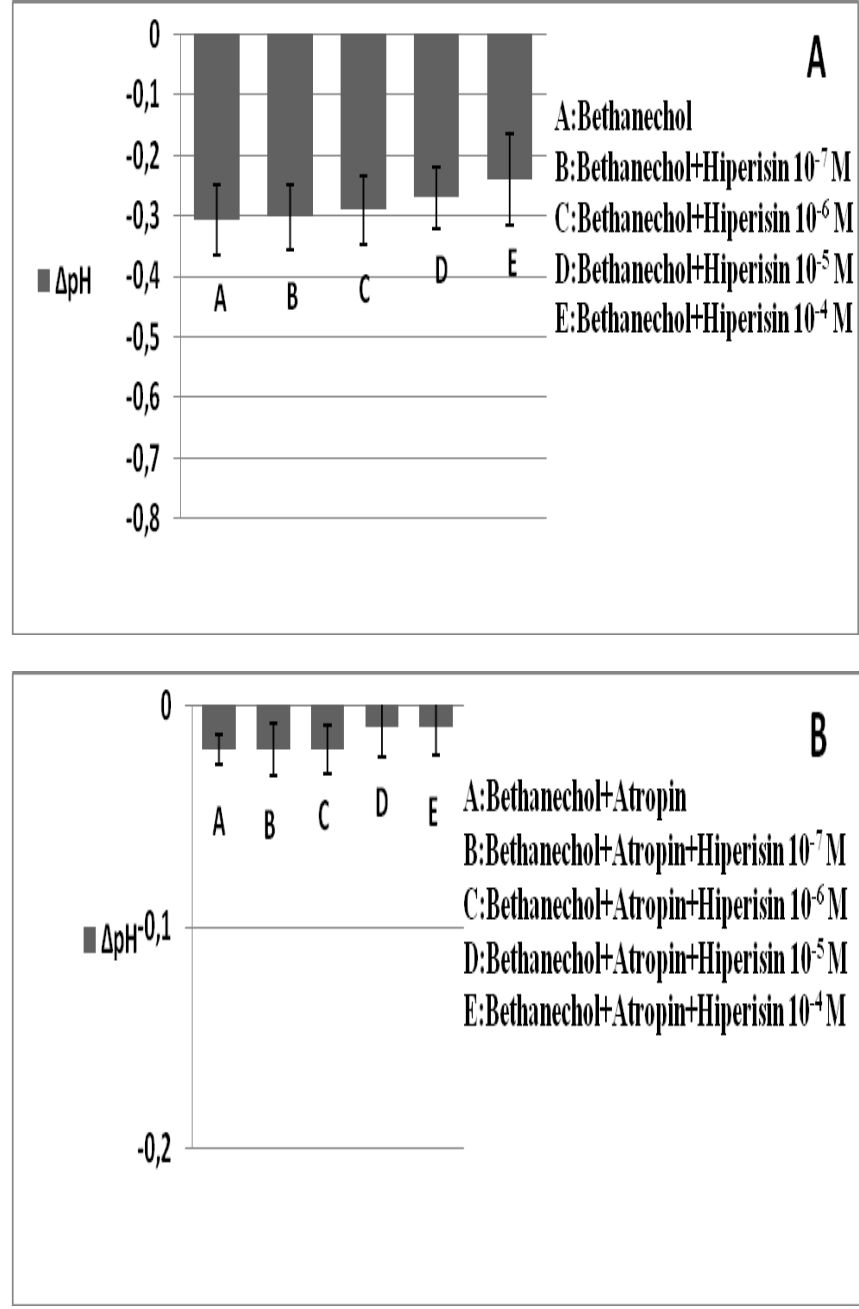
Şekil 37 IV. Grubun Histamin grubu A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve atropin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

4.4.3. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Bethanechol ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

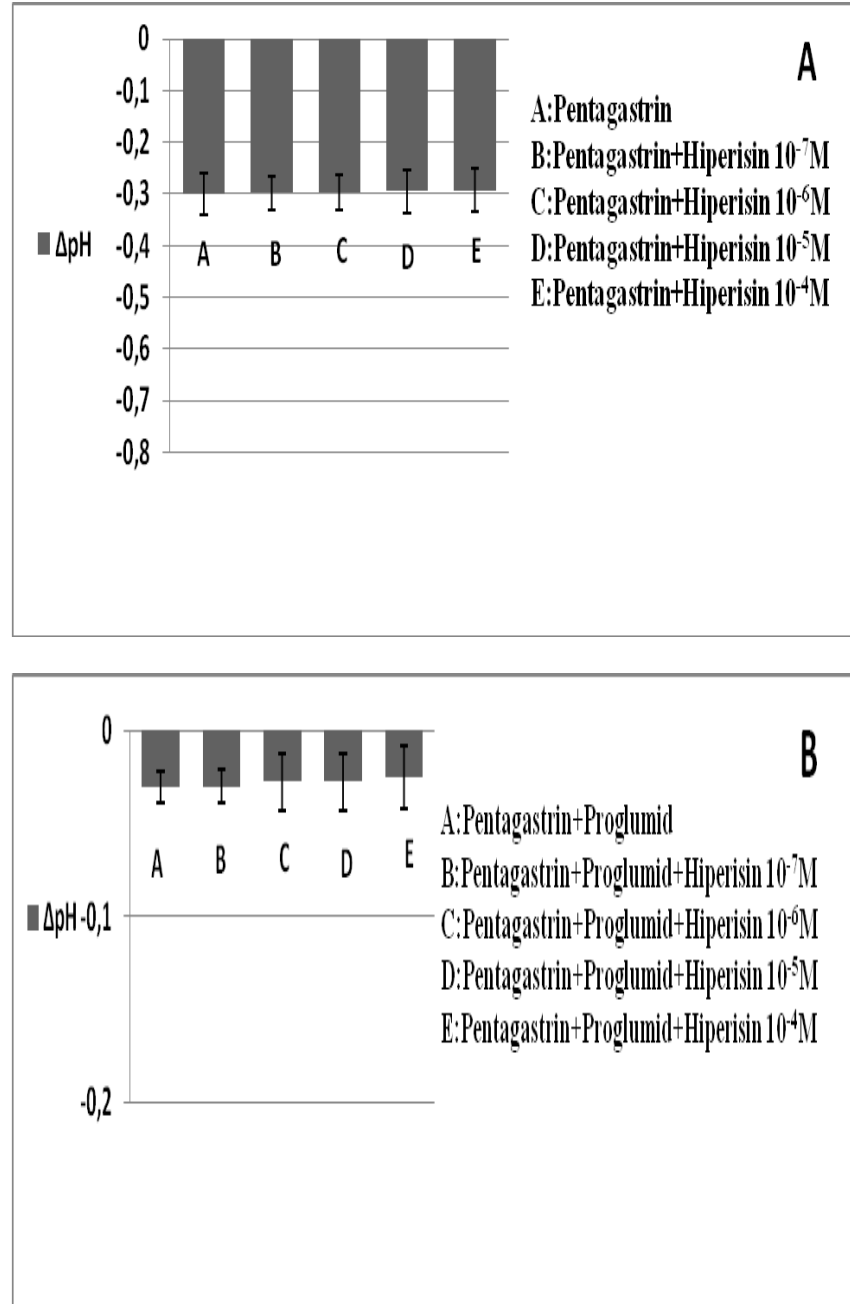
Hiperisin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Bethanechol 10^{-5} M dozu, proglumid ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu, hiperisin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 38A ve Tablo 17A). Ayrıca proglumid, atropin ve famotidin varlığında bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine hiperisin'in etkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 38B ve Tablo 17B).

4.4.4. İzole Edilmiş Rat Midesinde Hiperisin'in Pentagastrin ile Uyarılmış Mide Asit Sekresyonu Üzerine Etkisi

Hiperisin'in 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, 10^{-4} M'lük dozlarının pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi incelendi. Pentagastrin 10^{-6} M dozu, atropin ve famotidin varlığında mide asit sekresyonunda bir artışa neden oldu. Pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu, hiperisin'in hiçbir dozu ile değişmedi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$, Şekil 39A ve Tablo 18A). 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 39B ve Tablo 18B).



Şekil 38 IV. Grubun Bethanechol grubu A: İzole edilmiş rat midesinde proglumid ve famotidin varlığında hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş rat midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).



Şekil 39 IV. Grubun Pentagastrin grubu A: İzole edilmiş sıçan midesinde atropin ve famotidin varlığında hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$). B: İzole edilmiş sıçan midesinde proglumid, atropin ve famotidin varlığında hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (n=4, ortalama \pm SEM, $p > 0,05$).

Tablo 7. Kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, $p < 0,05^*$)

A	Bazal pH	Histamin	His+Kaem $10^{-7}M$	His+Kaem $10^{-6}M$	His+Kaem $10^{-5}M$	His+Kaem $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,60 ± 0,04	3,96 ± 0,04	4,00 ± 0,04	4,04 ± 0,03	4,10 ± 0,04	4,16 ± 0,02
ΔpH	0	-0,64 ± 0,05 ^a	-0,60 ± 0,05 ^{abc}	-0,56 ± 0,06 ^{abc}	*-0,50 ± 0,06 ^{bc}	*-0,44 ± 0,05 ^{bc}
B	Bazal pH	His+Fam	His+Fam+Kaem $10^{-7}M$	His+Fam+Kaem $10^{-6}M$	His+Fam+Kaem $10^{-5}M$	His+Fam+Kaem $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,60±0,04	4,55 ± 0,05	4,56 ± 0,04	4,57 ± 0,04	4,58 ± 0,06	4,59 ± 0,01
ΔpH	0	-0,05 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	-0,03 ± 0,01	-0,02 ± 0,02	-0,01 ± 0,02

Tablo 8. Kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$)

A	Bazal pH	Bethanechol	Bet+Kaem $10^{-7}M$	Bet+Kaem $10^{-6}M$	Bet+Kaem $10^{-5}M$	Bet+Kaem $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,56±0,05	4,24 ± 0,02	4,25 ± 0,02	4,26 ± 0,03	4,28 ± 0,04	4,32 ± 0,02
Δ pH	0	-0,32 ± 0,06	-0,31 ± 0,06	-0,30 ± 0,05	-0,28 ± 0,04	-0,24 ± 0,05
B	Bazal pH	Bet+Atr	Bet+Atr+Kaem $10^{-7}M$	Bet+Atr+Kaem $10^{-6}M$	Bet+Atr+Kaem $10^{-5}M$	Bet+Atr+Kaem $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,56±0,05	4,54 ± 0,05	4,54 ± 0,04	4,55 ± 0,05	4,55 ± 0,04	4,55 ± 0,06
Δ pH	0	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,01 ± 0,01	-0,01 ± 0,01	-0,01 ± 0,02

Tablo 9. Kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pentagastrin n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Kaem 10 ⁻⁷ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Kaem 10 ⁻⁶ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Kaem 10 ⁻⁵ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Kaem 10 ⁻⁴ M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,58±0,05	4,28 ± 0,06	4,29 ± 0,07	4,29 ± 0,07	4,30 ± 0,05	4,32 ± 0,07
Δ pH	0	-0,30 ± 0,01	-0,29 ± 0,02	-0,29 ± 0,02	-0,28 ± 0,01	-0,26 ± 0,02
A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+ Kaem 10 ⁻⁷ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Pro+Kaem 10 ⁻⁶ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+Kaem 10 ⁻⁵ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+Kaem 10 ⁻⁴ M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,58±0,05	4,55 ± 0,05	4,56 ± 0,05	4,56 ± 0,06	4,56 ± 0,04	4,56 ± 0,05
Δ pH	0	-0,03 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,02

Tablo 10. Quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, p < 0,05*)

A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Histamin n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Querc 10 ⁻⁷ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Querc 10 ⁻⁶ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Querc 10 ⁻⁵ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Querc 10 ⁻⁴ M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,57±0,06	3,92 ± 0,05	3,93 ± 0,05	3,96 ± 0,05	4,00 ± 0,03	4,05 ± 0,02
ΔpH	0	-0,65 ± 0,05 ^a	-0,64 ± 0,05 ^{abc}	-0,61 ± 0,04 ^{abc}	-0,57 ± 0,05 ^{abc}	*-0,52 ± 0,03 ^{bc}
B	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Querc 10 ⁻⁷ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Querc 10 ⁻⁶ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Querc 10 ⁻⁵ M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Querc 10 ⁻⁴ M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,57±0,06	4,53 ± 0,05	4,53 ± 0,06	4,54 ± 0,04	4,55 ± 0,05	4,55 ± 0,04
Δ pH	0	-0,04 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	-0,03 ± 0,02	-0,02 ± 0,02	-0,02 ± 0,02

Tablo 11. Quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH	Bethanechol	Bet+Querc 10 ⁻⁷ M	Bet+Querc 10 ⁻⁶ M	Bet+Querc 10 ⁻⁵ M	Bet+Querc 10 ⁻⁴ M
	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,54±0,05	4,23 ± 0,02	4,25 ± 0,02	4,25 ± 0,02	4,27 ± 0,03	4,28 ± 0,04
Δ pH	0	-0,31 ± 0,07	-0,29 ± 0,06	-0,29 ± 0,07	-0,27 ± 0,06	-0,26 ± 0,04
B	Bazal pH	Bet+Atr	Bet+Atr+Querc 10 ⁻⁷ M	Bet+Atr+Querc 10 ⁻⁶ M	Bet+Atr+Querc 10 ⁻⁵ M	Bet+Atr+Querc 10 ⁻⁴ M
	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,54±0,05	4,51 ± 0,04	4,51 ± 0,04	4,52 ± 0,05	4,52 ± 0,06	4,53 ± 0,04
Δ pH	0	-0,03 ± 0,01	-0,03 ± 0,01	-0,02±0,01	-0,02±0,01	-0,01 ± 0,02

Tablo 12. Quersitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH	Pentagastrin	Pen+Querc 10 ⁻⁷ M	Pen+Querc 10 ⁻⁶ M	Pen+ Querc 10 ⁻⁵ M	Pen+ Querc 10 ⁻⁴ M
	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,57±0,04	4,28 ± 0,01	4,28 ± 0,01	4,29 ± 0,03	4,30 ± 0,04	4,30 ± 0,04
Δ pH	0	-0,29 ± 0,03	-0,29 ± 0,03	-0,28 ± 0,03	-0,27 ± 0,03	-0,27 ± 0,04
A	Bazal pH	Pen+Pro	Pen+Pro+Querc 10 ⁻⁷ M	Pen+Pro+Querc 10 ⁻⁶ M	Pen+Pro+Querc 10 ⁻⁵ M	Pen+ Pro+Querc 10 ⁻⁴ M
	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$	n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,57±0,04	4,53 ± 0,04	4,53 ± 0,04	4,53 ± 0,04	4,54 ± 0,03	4,54 ± 0,03
Δ pH	0	-0,04 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	-0,03 ± 0,001	-0,02 ± 0,01

Tablo 13. Rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, $p < 0,05^*$)

A	Bazal pH	Histamin	His+Rutin $10^{-7}M$	His+Rutin $10^{-6}M$	His+Rutin $10^{-5}M$	His+Rutin $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,55±0,05	3,88 ± 0,06	3,92 ± 0,08	3,96 ± 0,06	4,04 ± 0,04	4,15 ± 0,05
ΔpH	0	-0,67 ± 0,08 ^a	-0,63 ± 0,08 ^{abc}	-0,59 ± 0,08 ^{abc}	-0,51 ± 0,05 ^{abc}	*-0,40 ± 0,04 ^{bc}
B	Bazal pH	His+Fam	His+Fam+Rutin $10^{-7}M$	His+Fam+Rutin $10^{-6}M$	His+Fam+Rutin $10^{-5}M$	His+Fam+Rutin $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,55±0,05	4,49 ± 0,04	4,50 ± 0,04	4,50 ± 0,04	4,52 ± 0,03	4,54 ± 0,05
ΔpH	0	-0,06 ± 0,02	-0,05 ± 0,01	-0,05 ± 0,02	-0,03 ± 0,03	-0,02 ± 0,03

Tablo 14. Rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, $p > 0,05$)

A	Bazal pH	Bethanechol	Bet+Rutin $10^{-7}M$	Bet+Rutin $10^{-6}M$	Bet+Rutin $10^{-5}M$	Bet+Rutin $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,56±0,04	4,23 ± 0,02	4,24 ± 0,03	4,24 ± 0,02	4,26 ± 0,02	4,27 ± 0,03
ΔpH	0	-0,33 ± 0,05	-0,32 ± 0,06	-0,32 ± 0,05	-0,30 ± 0,06	-0,29 ± 0,07
B	Bazal pH	Bet+Atr	Bet+Atr+Rutin $10^{-7}M$	Bet+Atr+Rutin $10^{-6}M$	Bet+Atr+Rutin $10^{-5}M$	Bet+Atr+Rutin $10^{-4}M$
	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$	$n=4$ $\bar{X} \pm SE$
pH	4,56±0,04	4,54 ± 0,04	4,54 ± 0,04	4,54 ± 0,03	4,54 ± 0,03	4,55 ± 0,04
ΔpH	0	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,02	-0,01 ± 0,02

Tablo 15. Rutin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pentagastrin n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Rutin 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Rutin 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Rutin 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Rutin 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,54±0,03	4,23 ± 0,03	4,23 ± 0,02	4,23 ± 0,04	4,24 ± 0,04	4,25 ± 0,01
Δ pH	0	-0,31 ± 0,01	-0,31 ± 0,01	-0,31 ± 0,02	-0,30 ± 0,01	-0,29 ± 0,03
A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+Rutin 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Pro+Rutin 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+Rutin 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Pro+Rutin 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,54±0,03	4,51 ± 0,03	4,51 ± 0,03	4,52 ± 0,03	4,52 ± 0,03	4,52 ± 0,03
Δ pH	0	-0,03 ± 0,01	-0,03 ± 0,02	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,02	-0,02 ± 0,02

Tablo 16. Hiperisin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve atropin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Histamin n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Hyp 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Hyp 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Hyp 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Hyp 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,55±0,04	3,89 ± 0,04	3,91 ± 0,03	3,91 ± 0,03	3,92 ± 0,04	3,93 ± 0,03
ΔpH	0	-0,66 ± 0,06	-0,64 ± 0,06	-0,64 ± 0,07	-0,63 ± 0,06	-0,62 ± 0,07
B	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Hyp 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Hyp 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Hyp 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	His+Fam+Hyp 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,55±0,04	4,50 ± 0,04	4,51 ± 0,04	4,51 ± 0,05	4,51 ± 0,05	4,52 ± 0,03
Δ pH	0	-0,05 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	-0,04 ± 0,02	-0,03 ± 0,02

Tablo 17. Hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (proglumid ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bethanechol n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Hyp 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Hyp 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Hyp 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Hyp 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,52±0,03	4,21 ± 0,01	4,22 ± 0,01	4,23 ± 0,02	4,25 ± 0,01	4,28 ± 0,01
Δ pH	0	-0,31 ± 0,05	-0,30 ± 0,05	-0,29 ± 0,04	-0,27 ± 0,06	-0,24 ± 0,07
B	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Atr n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Atr+Hyp 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Atr+Hyp 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Atr+Hyp 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Bet+Atr+Hyp 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,52±0,03	4,50 ± 0,04	4,50 ± 0,05	4,50 ± 0,05	4,51 ± 0,05	4,51 ± 0,04
Δ pH	0	-0,02 ± 0,006	-0,02 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	-0,01 ± 0,01	-0,01 ± 0,01

Tablo 18. Hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi (atropin ve famotidin varlığında: A, proglumid, atropin ve famotidin varlığında: B, n=4, p > 0,05)

A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pentagastrin n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Hyp 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Hyp 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Hyp 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Hyp 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,50±0,03	4,20 ± 0,07	4,21 ± 0,06	4,21 ± 0,06	4,22 ± 0,07	4,22 ± 0,07
Δ pH	0	-0,30 ± 0,03	-0,29 ± 0,03	-0,29 ± 0,03	-0,28 ± 0,04	-0,28 ± 0,04
A	Bazal pH n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+Hyp 10⁻⁷M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Pro+Hyp 10⁻⁶M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+Pro+Hyp 10⁻⁵M n=4 $\bar{X} \pm SE$	Pen+ Pro+Hyp 10⁻⁴M n=4 $\bar{X} \pm SE$
pH	4,50±0,03	4,48 ± 0,03	4,48 ± 0,03	4,48 ± 0,02	4,49 ± 0,02	4,49 ± 0,02
Δ pH	0	-0,02 ± 0,008	-0,02 ± 0,009	-0,02 ± 0,01	-0,01 ± 0,01	-0,01 ± 0,01

Tablo 19. Kaempferol, quersitrin, rutin ve hiperisin'in bazal asit mide sekresyonu üzerine etkisi (n=8, Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen değerler arasındaki fark anlamlıdır, p < 0,05*)

Kaempferol		Bazal pH n=8 $\bar{X} \pm SE$	Kaempferol 10⁻⁷M $\bar{X} \pm SE$	Kaempferol 10⁻⁶M $\bar{X} \pm SE$	Kaempferol 10⁻⁵M $\bar{X} \pm SE$	Kaempferol 10⁻⁴M $\bar{X} \pm SE$
	pH	4,60 ± 0,04	4,61 ± 0,03	4,62 ± 0,06	4,64 ± 0,05	4,66 ± 0,04
	ΔpH	0 ^a	0,01 ± 0,01 ^{abc}	0,02 ± 0,01 ^{abc}	0,04 ± 0,01 ^{abc}	*0,06 ± 0,01 ^{bc}
Quersitrin		Bazal pH n=8 $\bar{X} \pm SE$	Quersitrin 10⁻⁷M $\bar{X} \pm SE$	Quersitrin 10⁻⁶M $\bar{X} \pm SE$	Quersitrin 10⁻⁵M $\bar{X} \pm SE$	Quersitrin 10⁻⁴M $\bar{X} \pm SE$
	pH	4,55 ± 0,03	4,56 ± 0,02	4,57 ± 0,03	4,58 ± 0,03	4,59 ± 0,03
	Δ pH	0 ^a	0,01 ± 0,01 ^{abc}	0,02 ± 0,01 ^{abc}	0,03 ± 0,03 ^{abc}	*0,04 ± 0,02 ^{bc}
Rutin		Bazal pH n=8 $\bar{X} \pm SE$	Rutin 10⁻⁷M $\bar{X} \pm SE$	Rutin 10⁻⁶M $\bar{X} \pm SE$	Rutin 10⁻⁵M $\bar{X} \pm SE$	Rutin 10⁻⁴M $\bar{X} \pm SE$
	pH	4,58 ± 0,05	4,59 ± 0,07	4,60 ± 0,06	4,62 ± 0,07	4,63 ± 0,06
	Δ pH	0 ^a	0,01 ± 0,02 ^{abc}	0,02 ± 0,02 ^{abc}	0,04 ± 0,03 ^{abc}	*0,05 ± 0,03 ^{bc}
Hiperisin		Bazal pH n=8 $\bar{X} \pm SE$	Hiperisin 10⁻⁷M $\bar{X} \pm SE$	Hiperisin 10⁻⁶M $\bar{X} \pm SE$	Hiperisin 10⁻⁵M $\bar{X} \pm SE$	Hiperisin 10⁻⁴M $\bar{X} \pm SE$
	pH	4,58 ± 0,05	4,59 ± 0,05	4,59 ± 0,05	4,60 ± 0,06	4,61 ± 0,05
	Δ pH	0	0,01 ± 0,008	0,01 ± 0,006	0,02 ± 0,008	0,03 ± 0,007

5. TARTIŞMA

Antioksidan, antiinflammatuvar, anti-ülserojenik ve antidepresan rollerinden dolayı kantaron bitkisi üzerinde yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kantaron'un çeşitli biyolojik etkilere sahip kimyasal bileşikler içerdiği rapor edilmiştir. Bunlar arasında en önemli olanları kaempferol, quersitrin, rutin ve hiperisin'dir.⁵ Yapılan çalışmalarda kantaronun gastrointestinal fonksiyonlar üzerine birçok etkisi olduğu bildirilmektedir.⁷ Kantaron ekstraktının mide duvarındaki düz kas hücrelerinde bulunan Ca^{+2} kanallarını etkileyerek mide motilitesini azalttığı ve bu azalmaya bağlı olarak gastrik boşalmayı yavaşlattığı rapor edilmiştir.⁷⁻¹⁰ Abdel-Salam¹⁵⁴ yaptığı çalışmada pilorusu bağlanmış ratlarda kantaron ekstraktının mide asit sekresyonunu azalttığını rapor etmiştir. 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.

Midede hidroklorik asit üretimi ve sekresyonuna ile ilgili olarak genel kanaat ve kabul edilen görüş; bu sürecin üç yol üzerinden olduğu şeklindedir. Bu yollar; histamin ile parakrin uyarılma, asetilkolin ile nöronal uyarılma ve gastrin ile hormonal uyarılmadır.^{23, 24, 40, 50}

Yaptığımız çalışmada, izole edilmiş rat midesinde histamin (parakrin yol, H_2 reseptör agonisti), bethanechol (nöronal yol, muskarinik reseptör agonisti) ve pentagastrin (hormonal yol, CCK_2 reseptör agonisti) ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine kaempferol, rutin, quersitrin ve hiperisin'in farklı dozlarının etkilerini ayrı ayrı inceledik. Yaptığımız araştırmada mide asit salgısına neden olan bilinen mekanizmalar üzerine, kantaron bileşiklerinin muhtemel etkileri ve bu etkilerin hangi yollar üzerinden

meydana getirildiği aydınlatılmaya çalışıldı. Ayrıca uyarılmış mide asit salgısı üzerine etkili olan kantaron bileşiklerinin hangi dozlarda etkili olduklarını belirlemeye çalıştık.

İzole edilmiş rat midesinde kaempferol'ün histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; histamin midenin mukazal yüzeyinde bulunan ECL (enterokromaffin) hücreleri tarafından salgılanır ve parietal hücreler üzerinde bulunan H_2 reseptörlerine bağlanarak adenilat siklazın aktivasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak cAMP oluşumu artar.^{46, 55} Artan cAMP, H^+ , K^+ -ATP az'ın aktivasyonuna neden olur.²⁸ Sonuçta parietal hücrelerden kanalikuliye yüksek konsantrasyonda salınan H^+ ve Cl^- , HCl şeklinde birleşir ve asit oluşur.

İzole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde histaminle uyarılmış mide asit salgısı üzerine kaempferol'ün etkisini incelenirken mide asit salgısına sebep olan hormonal ve nörojenik mekanizmalar sırasıyla proglumid ve atropin ile bloke edildi (Şekil 40). İn vitro ortamda standart bazal mide asit salgısı belirlendikten sonra histaminin 10^{-4} M lük dozu ile rat midesi uyarıldı. Histaminle uyarılmış rat midesinden elde edilen pH değeri bazal pH değerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Deney sonuçlarımız, kaempferol'ün 10^{-5} M ve 10^{-4} M dozlarının (I Gruba ait histamin grubunun A grubunun D ve E alt grupları), histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu (I Gruba ait histamin grubunun A grubunun A alt grubu) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını gösterdi (Şekil 25A ve Tablo 7A). Kaempferol'ün bu etkisi için muhtemel birkaç mekanizma söz konusu olabilir.

İ; enterochromaffin hücrelerinin üzerinde bulunan reseptörler aracılığıyla histamin salınımı üzerine etki;

İİ; H^+ , K^+ -ATPaz ve intraselüler düzenleyici faktörler üzerine etki

10^{-4} M histamin deney prosedürü içerisinde verilerek histaminle uyarılma (parakrin uyarı) deneysel olarak gerçekleştirildi. Deneme sırasında M_3 ve CCK_2 reseptörleri bloke edildiğinden, gerek ECL hücrelerinden histamin salgısı gerekse parietal hücrelerden bu reseptörler aracılığı ile HCl salgısının önüne gelmiş oldu. Yalnızca ortama deneysel olarak verilen histaminin parietal hücreler üzerindeki H_2 reseptörleri üzerine etkili olmasına fırsat verildi. Bu nedenle enterokromaffin hücrelerinin üzerinde bulunan reseptörler aracılığıyla histamin salgılanmasını kaempferol'ün etkilemesinden söz edilemez (Şekil 40).

Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna kaempferol'ün etkisi, atropin, proglumid ve H_2 reseptörleri blokörü olan famotidin varlığında da incelendi (Şekil 43). Parietal ve ECL hücreleri üzerindeki bütün reseptörük yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu bazal pH düzeyine yakın bir değerde kaldı. Mide asit sekresyonunu inhibe eden antagonistlerin, bazal pH üzerine etkisine bakıldığında herhangi bir etkinin görülmediği rapor edilmiştir.¹⁵¹ Bu deneme grubunda kaempferol'ün oluşturduğu cevaplarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (I Gruba ait histamin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 25B ve Tablo 7B), Dolayısıyla, kaempferol'ün intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

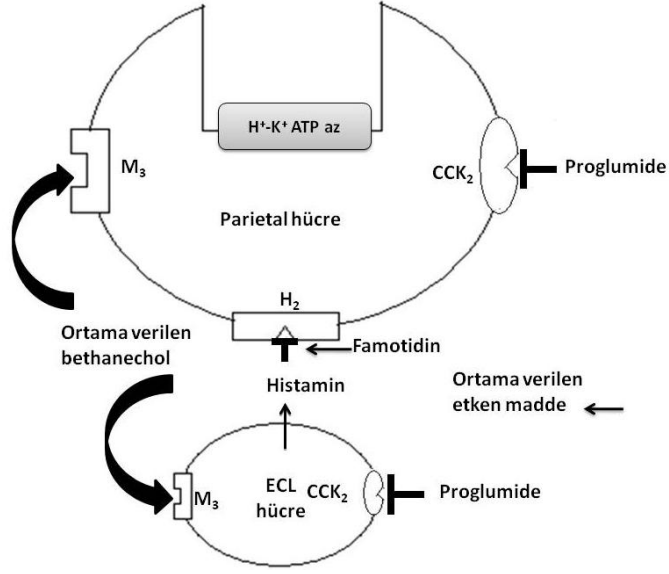
Parietal ve ECL hücrelerinin üzerinde bulunan nöronal ve hormonal mekanizmalara ait yollar kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra, kaempferol'ün histaminle uyarılmış mide asit sekresyonunun baskılanmasına neden olan etkisi, ECL hücreleri ve parietal hücre içi mekanizmalara kaempferol'ün etkili olmadığı

düşünüldüğünde, parietal hücreler üzerinde bulunan H_2 reseptörlerini etkileyerek mide asit salgısını azaltmış olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir (Şekil 40).

Somatostatinin, gastrointestinal kanal üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi vardır. Gastrin, sekretin, kolesistokinin, vazoaaktif intestinal peptid, glukagon, motilin ve insülin sekresyonunu somatostatin tarafından inhibe edilir.⁴³ Midenin antral ve fundus bölgesinde lokalize olan D hücrelerinden salgılanan somatostatin, aynı zamanda mide asit sekresyonu üzerine de inhibitör bir etkiye sahiptir.⁵² Somatostatinin mide asit sekresyonu üzerinde olan inhibitör etkisi G hücrelerinden gastrin salınımının inhibisyonu yoluyla gerçekleşir.³⁹ Somatostatin tarafından G hücrelerinden gastrin salınımının inhibisyonu, CCK_2 reseptörlerini uyaracak gastrinin üretilmeyişi anlamına gelmektedir. Dolayısıyla, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda, somatostatinin in vitro şartlarda muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir. İn vitro yapılan çalışmalarda, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunun, somatostatin uygulaması ile değişmediği rapor edilmiştir.⁵²

İzole edilmiş rat midesinde kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; kolinerjik bir ajan olan bethanechol, parietal hücreler üzerinde bulunan M_3 muskarinik reseptörlerine bağlanarak asit salgısını direkt olarak uyarır. Diğer taraftan bethanechol enterokromaffin hücrelerinde bulunan M_3 muskarinik reseptörlerini de uyararak histamin salınımına neden olur ve histamin, parietal hücreler üzerindeki H_2 reseptörlerine bağlanarak asit salgısını uyarır.^{23, 24} Asit salgısının nörojenik (M_3 muskarinik) yoldan uyarılması, intraselüler kalsiyum salınımına ve inositol trisphosphate üretimiyle fozfolipaz C aktivasyonuna neden olur.^{23, 24} H^+ , K^+ -ATP az'ın aktivasyonu artar.²⁸ Sonuçta parietal hücrelerden kanalikuliye yüksek konsantrasyonda salınan H^+ ve Cl^- , HCl şeklinde birleşir ve asit oluşur.

İzole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine kaempferol'ün etkisini incelenirken, mide asit salgısına sebep olan hormonal ve parakrin mekanizmalar sırasıyla proglumid ve famotidin ile bloke edildi (Şekil 41). Deney sonuçlarımızda, kaempferol'ün bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmediği için, kaempferol'ün parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan M₃ muskarinik reseptörleri üzerinde de muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir. (I Gruba ait bethanechol grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 26A ve Tablo 8A). Ayrıca, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna kaempferol'ün etkisi, proglumid, famotidin ve muskarinik reseptör antagonisti olan atropin varlığında da incelendi (Şekil 43). Bütün reseptörik yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra mide asit salgısı bazal düzeyde yakın bir değerde kalırken, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı kaempferol'ün oluşturduğu cevaplarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (I Gruba ait bethanechol grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 26B ve Tablo 8B). Dolayısıyla, kaempferol'ün bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonunda, intraselüler mekanizmalar ve H⁺, K⁺-ATP az üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

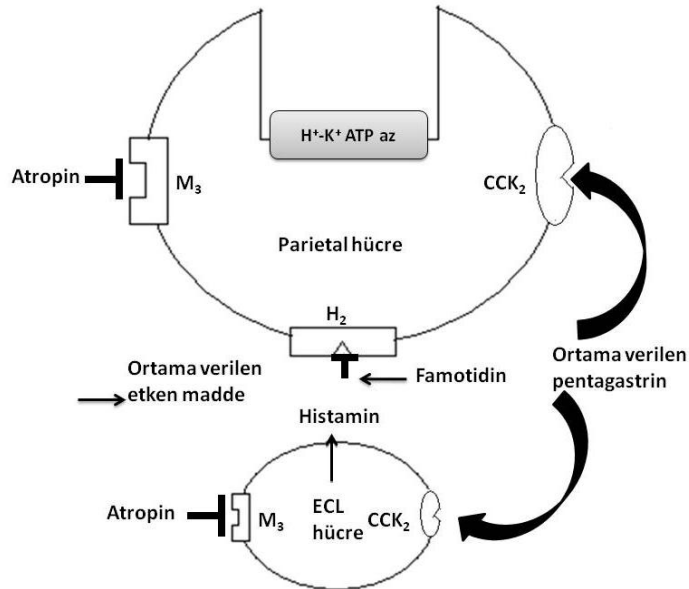


Şekil 41. Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber proglumid ve famotidin varlığında bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu

İzole edilmiş rat midesinde kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; çalışmamızda pentagastrin, mide asit sekresyonunu hormonal uyarıcı olarak kullanıldı. Pentagastrin, gastrin hormonuna benzer bir pentapeptiddir. Parietal ve enterokromaffin hücreleri üzerinde bulunan CCK_2 (kolesistokinin, gastrin reseptörü) reseptörleri yoluyla etkisini gösterir.^{25, 26} Gastrin veya pentagastrin, mide asit sekresyonunu 2 yoldan uyarır. 1) Parietal hücrelerin üzerinde bulunan CCK_2 reseptörleri üzerine direkt bir etki, 2) Enterokromaffin hücreler üzerinde bulunan CCK_2 reseptörlerini etkileyerek histamin salgılanmasına neden olur. Daha sonra histamin, parietal hücrelerin üzerinde bulunan H_2 reseptörlerine bağlanarak asit salgısını uyarır.²⁵

İzole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine kaempferol'ün etkisi incelenirken, mide asit salgısına sebep olan nöronal ve parakrin mekanizmalar sırasıyla atropin ve famotidin ile bloke edildi (Şekil 42). Deney sonuçlarımızda, kaempferol'ün pentagastrin (hormonal yol) ile

uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmediği için, parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan CCK_2 reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir. (I Gruba ait pentagastrin grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 27A ve Tablo 9A). Ayrıca, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna kaempferol'ün etkisi atropin, famotidin ve CCK_2 reseptör antagonisti olan proglumid varlığında da incelendi (Şekil 43). Bütün reseptörük yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra bazal pH değerine yakın bir asit salgısı elde edilirken, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı kaempferol'ün oluşturduğu cevaplarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (I Gruba ait pentagastrin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 27B ve Tablo 9B). Dolayısıyla, kaempferol'ün pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda, intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.



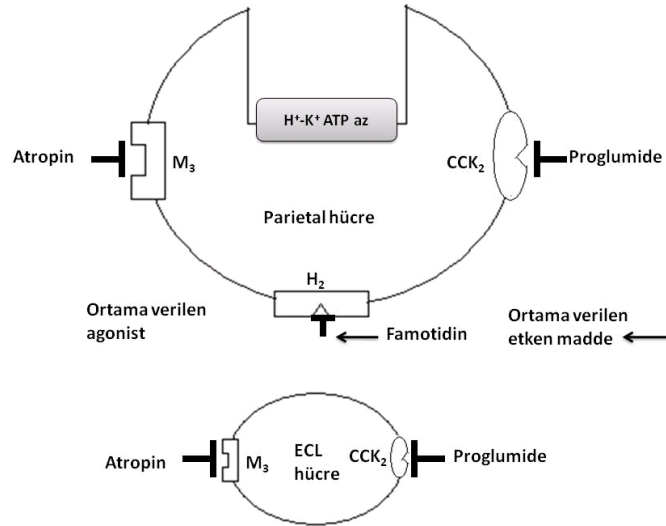
Şekil 42. Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber atropin ve famotidin varlığında pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu

İzole edilmiş rat midesinde quersitrin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, rat midesinde histaminle uyarılmış mide asit salgısı üzerine quersitrin'in etkisini incelemek için mide asit salgısına sebep olan hormonal ve nörojenik yollar kendi antagonistleri bloke edildi (Şekil 40). Bulgularımız, quersitrin'in 10^{-4} M dozunun, (II Gruba ait histamin grubunun A grubunun E alt grubu) histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu (II Gruba ait histamin grubunun A grubunun A alt grubu) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını gösterdi (Şekil 29A ve Tablo 10A).

Quersitrin'in histaminle uyarılmış mide asit salgısını azaltıcı etkisi için, enterokromaffin hücrelerinin üzerinde bulunan reseptörler yoluyla histamin salınımı üzerine etkili olduğu düşünülebilir. Fakat deneylerimizde, parietal hücreler ve enterokromaffin hücrelerin üzerinde bulunan M_3 reseptörleri ve CCK_2 reseptörleri kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 40). Dolayısıyla histaminle uyarılmış mide asit sekresyonunda quersitrin'in, enterokromaffin hücrelerin üzerinde bulunan M_3 ve CCK_2 reseptörlerine muhtemel etkisi engellenerek, enterokromaffin hücreleri üzerine olacak muhtemel etkisi ortadan kaldırılmış oldu. Zaten ortama uyarıcı olarak histamin dışardan verildiği için, ECL hücrelerinin histamin salgılaması ya da salgılamamasının parakrin yolun uyarılması ya da uyarılmaması noktasında önemli bir problem oluşturmamaktadır.

İkinci olarak, quersitrin'in bu etkisi için, H^+ , K^+ -ATPaz ve intraselüler düzenleyici faktörler üzerine etkili olabileceği ihtimali söz konusu olabilir. Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna quersitrin'in etkisi, bilinen bütün antagonistlerin varlığında da incelendiğinde; (Şekil 43) histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı quersitrin'in oluşturduğu cevaplarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gözlemlendi. (II Gruba ait histamin grubunun B grubunun alt

grupları, Şekil 29B ve Tablo 10B), Dolayısıyla, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda quersitrin'in, intraselüler ve H^+ , K^+ -ATP az gibi mekanizmalar üzerinde bir etki oluşturarak mide asit sekresyonunda bir değişikliğe neden olmadığı düşünülmektedir.



Şekil 43. Ortama verilen etken madde (kaempferol, quersitrin, rutin, hiperisin) ile beraber proglumid, atropin ve famotidin varlığında agonistler ile (histamin, bethanechol ve pentagastrin) uyarılmış mide asit sekresyonunda parietal ve ECL hücrelerinin konumu.

Quersitrin'in etkisi için üçüncü olarak, parietal hücreler üzerinde bulunan H_2 reseptörleri üzerine bir etkiden söz edilebilir. Quersitrin'in histaminle uyarılmış mide asit sekresyonunun azalmasına neden olan etkisinin; quersitrin'in yukarıda bahsedilen mekanizmalara muhtemel etkilerinin olamayacağı da dikkate alındığında, parietal hücreler üzerinde bulunan H_2 reseptörlerini etkileyerek mide asit salgısını azaltmış olabileceği ihtimalini artırmaktadır.

Somatostatinin mide asit sekresyonu üzerinde olan inhibitör etkisi G hücrelerinden gastrin salınımının inhibisyonu yoluyla gerçekleşir.³⁹ Dolaylı olarak somatostatin ECL hücrelerinin uyarılmasını ve histamin salgılamasını engelleyerek parietal hücrelerin bu yolla uyarılmasının önüne geçer. Ancak ortama dışardan histamin

verilerek parietal hücrelerin uyarılması zaten gerçekleştirilmektedir. Ayrıca ortama proglumid ve atropin vererek ECL hücreleri üzerindeki CKK_2 ve M_3 reseptörleri bloke edildiği için somatostatinin muhtemel G hücrelerinden salgılayacağı gastrinin ECL hücrelerini etkilemesi ihtimali ortadan kaldırılmıştır. Bu yüzden histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna, somatostatinin muhtemel bir etkiye sahip olmayacağı düşünülmektedir. Komasa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *in vitro* olarak histaminle uyarılmış mide asit salgılanması üzerine somatostatinin bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir.⁵²

İzole edilmiş rat midesinde quersitrin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, rat midesinde kolinerjik reseptör agonisti olan bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine quersitrin'in etkisi incelendi. Bu etki incelenirken mide asit salgısına sebep olan hormonal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 41). Deney sonuçlarımızda, quersitrin'in bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlam belirlenemedi ($p>0,05$). Bu nedenle quersitrin'in parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan M_3 reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir (II Gruba ait bethanechol grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 30A ve Tablo 11A). Ayrıca, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna quersitrin'in etkisi, bütün antagonistlerin varlığında da incelendi (Şekil 43). Bütün reseptörik yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı quersitrin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (II Gruba ait bethanechol grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 30B ve Tablo 11B). Dolayısıyla, bethanechol ile uyarılmış mide asit

sekresyonunda quersitrin'in, intraselüler ve H^+ , K^+ -ATP az gibi mekanizmalar üzerinde bir etki oluşturarak mide asit sekresyonunda bir değişikliğe neden olmadığı düşünülmektedir.

İzole edilmiş rat midesinde quersitrin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, rat midesinde CCK_2 reseptör agonisti olan pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine quersitrin'in etkisi incelendi. Bu etki incelenirken, mide asit salgısına sebep olan nöronal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 42). Deney sonuçlarımızda, quersitrin'in pentagastrin (hormonal yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmediği buna binaen parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan CCK_2 reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir (II Gruba ait pentagastrin grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 31A ve Tablo 12A). Ayrıca, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna quersitrin'in etkisi bütün antagonistlerin varlığında da incelendi (Şekil 43). Bütün yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı quersitrin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (II Gruba ait pentagastrin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 31B ve Tablo 12B). Bu yüzden pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda quersitrin'in, intraselüler ve H^+ , K^+ -ATP az gibi mekanizmalar üzerinde bir etki oluşturarak mide asit sekresyonunda bir değişikliğe neden olmadığı düşünülmektedir.

İzole edilmiş rat midesinde rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, rat midesinde histaminle uyarılmış mide asit salgısı üzerine rutin'in etkisi incelendi. Mide asit salgısına sebep olan

hormonal ve nörojenik mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 40). Bulgularımız, rutin'in 10^{-4} M dozunun (III Gruba ait histamin grubunun A grubunun E alt grubu) histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu (III Gruba ait histamin grubunun A grubunun A alt grubu) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığını gösterdi (Şekil 33A ve Tablo 13A). Shin ve arkadaşları¹³⁷ pilorusu bağlanmış ratlarda rutin'in mide asit sekresyonunu azalttığını rapor etmişlerdir. Fakat rutin'in hangi yol ya da yollar üzerinden asit sekresyonunu azalttığı gösterilmemiştir. Çalışmamızda rutin, histamin ile uyarılmış asit sekresyonunu azaltırken, pentagastrin ve bethanechol ile uyarılmış asit sekresyonunda değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna olan baskılayıcı etkisi, mide asit salgılanmasında söz konusu olan temel mekanizmaların ışığı altında aşağıdaki gibi değerlendirilebilir.

Mide asit salgılanmasında temel mekanizmalardan biri olan; ECL hücrelerinden histamin salınımı üzerine, rutin'in herhangi bir etkisinin olup olmadığı düşünülebilir. Enterokromaffin hücrelerden histamin salgılanması hücre duvarı üzerinde lokalize olan M_3 ve CCK_2 reseptörlerinin uyarılması ile gerçekleşir.^{23, 24} Rutin'in enterokromaffin hücreleri üzerine olabilecek muhtemel etkisinin bu reseptörler üzerinden olması beklenir. Deney düzeneğinde parietal hücrelerde histaminle uyarılmış mide asit salgısını incelerken enterokromaffin hücreleri üzerinde bulunan M_3 ve CCK_2 reseptörleri kendi antagonistleri ile bloke edildi. Bu nedenle rutin'in enterokromaffin hücrelerini etkileyerek bu hücrelerden histamin salgılanmasını etkilemesi ihtimalinin önüne geçildiği için rutin'in histaminle uyarılmış mide asit salgılanmasındaki baskılayıcı etkisinin ECL hücrelerinin bir fonksiyonu sonucu olmadığı düşünülmektedir (Şekil 40).

Histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna rutin'in etkisi, parietal hücreler üzerindeki bütün reseptörik yollar kapatılarak da incelendi (Şekil 43). Bütün reseptörik

yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı rutin'in oluşturduğu cevaplarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (III Gruba ait histamin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 33B ve Tablo 13B). Bu farkın olmayışı, rutin'in etkisinin bloke edilmiş reseptörlerin bir ya da birkaçı üzerinden etkili olma ihtimalini güçlendirmektedir. Dolayısıyla, rutin'in intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerinden muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

Yukarıda söz edilen temel asit salgı mekanizmalarından ECL hücreleri ve parietal hücre içi mekanizmalarına rutin'in etkili olmadığını söyleyebiliriz. Bu durumda rutin'in histaminle uyarılmış mide asit sekresyonunun azalmasına neden olan etkisinin parietal hücreler üzerinde bulunan H_2 reseptörlerini etkileyerek mide asit salgısını azaltmış olabileceği ihtimalini artırmaktadır.

İzole edilmiş rat midesinde rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine rutin'in etkisi incelenirken, mide asit salgısına sebep olan hormonal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 41). Deney sonuçlarımızda, rutin'in bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Bunun için rutin'in parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan M_3 muskarinik reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir (III Gruba ait bethanechol grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 34A ve Tablo 14A). Ayrıca, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna rutin'in etkisi, bütün reseptörük yollar bloke edilerek de incelendi (Şekil 43). Bütün yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra bethanechol ile

uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı rutin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (III Gruba ait bethanechol grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 34B ve Tablo 14B). Dolayısıyla, rutin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonunda, intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerine muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

İzole edilmiş rat midesinde rutin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine rutin'in etkisini incelenirken, mide asit salgısına sebep olan nöronal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 42). Deney sonuçlarımızda, rutin'in pentagastrin (hormonal yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan CCK_2 reseptörleri üzerinde rutin'in muhtemel bir etkiye sahip olmadığı kanaatine varıldı (III Gruba ait pentagastrin grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 35A ve Tablo 15A). Ayrıca, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna rutin'in etkisi bütün reseptörük yollar bloke edilerek de incelendi (Şekil 43). Bütün reseptörük yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı rutin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (III Gruba ait pentagastrin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 35B ve Tablo 15B). Dolayısıyla, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda rutin'in, intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı sonucu ortaya çıkmıştır.

İzole edilmiş rat midesinde hiperisin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, rat midesinde H_2 reseptör agonisti

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 (Şekil 40). Deney bulgularımızda, hiperisin'in histamin (parakrin yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmediği, buna binaen parietal hücreleri üzerinde bulunan H_2 reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir (IV Gruba ait histamin grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 37A ve Tablo 16A). Ayrıca, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna hiperisin'in etkisi bütün antagonistlerin varlığında da incelendi (Şekil 43). 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 (IV Gruba ait histamin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 37B ve Tablo 16B). Bu yüzden histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunda hiperisin'in, intraselüler ve H^+ , K^+ -ATP az gibi mekanizmalar üzerinde bir etki oluşturarak mide asit sekresyonunda bir değişikliğe neden olmadığı düşünülmektedir.

İzole edilmiş rat midesinde hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, rat midesinde bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisin'in etkisini incelenirken, mide asit salgısına sebep olan hormonal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 41). Deney sonuçlarımızda, hiperisin'in bethanechol (nörojenik yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Bu yüzden rutin'in parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan M_3 muskarinik reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir (IV Gruba ait bethanechol grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 38A ve Tablo 17A).

Ayrıca, bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna hiperisin'in etkisi, bütün reseptörük yollar bloke edilerek de incelendi (Şekil 43). Bütün yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı hiperisin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (IV Gruba ait bethanechol grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 38B ve Tablo 17B). Dolayısıyla, hiperisin'in bethanechol ile uyarılmış mide asit sekresyonunda, intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

İzole edilmiş rat midesinde hiperisin'in pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine etkisi; izole organ banyosunda, in vitro ortamda, rat midesinde pentagastrin ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine hiperisin'in etkisini incelenirken, mide asit salgısına sebep olan nöronal ve parakrin mekanizmalar kendi antagonistleri ile bloke edildi (Şekil 42). Deney sonuçlarımızda, hiperisin'in pentagastrin (hormonal yol) ile uyarılmış mide asit salgısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi görülmedi. Bu nedenle parietal ve ECL hücreleri üzerinde bulunan CCK_2 reseptörleri üzerinde muhtemel bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir (IV Gruba ait pentagastrin grubunun A grubunun alt grupları, Şekil 39A ve Tablo 18A). Ayrıca, pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna hiperisin'in etkisi bütün reseptörük yollar bloke edilerek de incelendi (Şekil 43). Bütün yollar (parakrin, nöronal ve hormonal yollar) kendi antagonistleri ile bloke edildikten sonra pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonuna karşı hiperisin'in oluşturduğu cevaplarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (IV Gruba ait pentagastrin grubunun B grubunun alt grupları, Şekil 39B ve Tablo 18B). Dolayısıyla, pentagastrin ile uyarılmış mide asit

sekresyonunda hiperisin'in, intraselüler mekanizmalar ve H^+ , K^+ -ATP az üzerinde muhtemel direkt bir etkiye sahip olmadığı düşünülmektedir.

Kantaronun önemli bileşiklerinden olan ve çalışmamızda ele aldığımız kaempferol, rutin ve quersitrin'in ortak özelliği flavonoid grubundan kimyasal bileşikler olmasıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda flavonoidlerin antiülser özellik göstererek gastrointestinal sistemi etkilediği, midenin farklı ülserojenik ajanlarla indüklenmesiyle oluşan gastrik lezyonlarının flavonoid grubu içerisinde olan rutin ve quercetin tarafından azaltıldığı ve önlendiği gösterilmiştir.¹²⁴⁻¹²⁶ Asit salınımının ve pepsin aktivitesinin artması, mukus ve bikarbonat salınımının azalması, gastrik duvarın kasılabilirliğinin artması ve gastrik mukozal kan akışının azalması patojenik gastrik ülserasyon faktörleri olarak kabul edilmektedir.³⁹ Ayrıca serbest radikallerin oluşması, ülserlerin gelişmesinde ve gastrik mukozanın tahribinde etkin rol oynadığı rapor edilmiştir.¹³³ Yapılan çalışmalarda flavonoidlerin serbest radikallerin özellikle OH ve $O^{\cdot-}$ radikallerinin temizlenmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir.^{125, 126, 133} Çalışmalarımızın başlangıcında kantaron bileşiklerinin (Hiperisin, kaempferol, quersitrin ve rutin'in) bazal mide asit salgısı üzerine olan etkilerine bakıldı. İn vitro şartlarda gerçekleştirdiğimiz deneylerde bazal mide asit salgısına hiperisin'in herhangi bir etkisi görülmedi. Ancak elde edilen bulgular bazal mide asit salgısını kaempferol, quersitrin ve rutin'in $10^{-4}M$ lük dozlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı belirlendi (Şekil 24, Şekil 28, Şekil 32, Tablo 19). Mide asit salgısı üzerine olan bu etkinin bilinen mide asit salgısını uyaran mekanizmaların hangisi ya da hangileri üzerinden muhtemel bir baskılama ya da engelleme ile gerçekleştirildiğini anlamak için yaptığımız deneylerde kantaron bileşiklerinden flavonoid grubundan olan kaempferol, quersitrin ve rutin'in histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu azalttığını, mide asit

salgısında rol oynayan nöronal ve hormonal mekanizmalar üzerine kaempferol, quersitrin ve rutin'in belirgin etkilerinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bunun yanında kantaron bileşiklerinden hiperisin'in mide asit salgılanmasına karşı bilinen yollar üzerinden herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü. Kantaronun flavonoid grubuna ait kaempferol, quersitrin ve rutin'in mide asit salgısı üzerine olan baskılayıcı etkilerinin yalnız histaminle uyarılmış mide asit salgısı üzerine oluşu göze çarpan önemli bir sonuç olarak değerlendirildi. Yukarıda ifade edilen flavonoid grubuna ait bu maddelerin bir takım yollar üzerinden yapmış oldukları gastroprotektif etkilerini, aynı zamanda mide asit salgısını baskılayarak da yaptıkları düşünülmektedir. Abdel-Salam¹⁵⁴ yaptığı çalışmada pilorusu bağlanmış ratlarda 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.

Sonuç olarak, kaempferol, quersitrin ve rutin, histamin ile uyarılmış mide asit sekresyonunu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltırken, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlendi. Hiperisin'in ise, histamin, bethanechol ve pentagastrin ile uyarılmış mide asit sekresyonu üzerine herhangi bir etkisi görülmedi.

Elde ettiğimiz bulguların, kantaron ve bileşikleri ile yapılacak farmakolojik araştırmalara temel oluşturarak literatüre katkıda bulunacağı ve daha ileride yapılacak çalışmalara yön vereceği düşünülmektedir. Ayrıca elde edilen sonuçların, araştırmacılara ve konu ile ilgili sektörlere aydınlatıcı bilgi sağlayacak nitelikte bulgular oluşturduğu düşünülmektedir. Bununla beraber kantaron bileşiklerinin söz konusu biyolojik etkilerinin moleküler düzeyde ve farklı teknikler kullanılarak daha detaylı incelenmesine de ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Büyük B. Sıçan fetüslerinde kantaron (*Hypericum perforatum*) otunun karaciğere etkisi. Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2009
2. Linde KG, Ramirez CD, Mulrow AP, Hammer WW, Melchart D. St. John's wort for depression-an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *Brit Med* 1996; J. 313:253-258.
3. Desmet PA, Mohen WA. St. John's Wort as an antidepressant. *Brit Med J* 1996; 313:241-242.
4. Kaçar O, Azkan N. Sarı Kantaron'da (*Hypericum perforatum* L.) hiperisin ve üst drog herba verimi ile bazı morfolojik ve agronomik özellikler arasındaki ilişkiler. *Uludag Üniv Zir Fak Derg* 2004; 18(2): 109-122.
5. Hölzl J, Ostrowski E. Johanniskraut (*Hypericum perforatum* L.) HPLC-Analyse der Wichtigen Inhaltsstoffe und deren Variabilität in einer Population. *Deutsch Apoth Ztg* 1987; 23: 1227-1230
6. Duke JA. *Handbook of Medicinal Herbs*. CRC, Boca Raton, Florida 1985; s.242.
7. Capasso R, Borrelli F, Aviello G, Capasso F, Angelo A. Izzo. Inhibitory effect of the herbal antidepressant St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on rat gastric motility. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 376:407-414.
8. Koch E, Chatterjee SS. Hyperforin stimulates intracellular calcium mobilisation and enhances extracellular acidification in DDT1-MF2 smooth muscle cells. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34:S70-S73.
9. Read NW, Houghton LA. Physiology of gastric emptying and pathophysiology of gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 359-373.

10. Mennini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sci* 2004; 75: 1021–1027.
11. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Ankara: 14 Baskı, 2008: 863-876.
12. Kara S, Dirgenali F, Okkesim Ş. Diyabetli hastalarda düzensiz mide ritimlerinin dalgacık dönüşümü kullanılarak teşhisi. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, BİYOMUT İstanbul – Türkiye 2005.
13. Özer F. Sindirim Fizyolojisi. Ankara, 1981: 29-51.
14. Elaine N. Marieb. *Human Physiology*. Third Edition, 1991.
15. Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol* 2003; 94: 1602–1618.
16. Henry P, Parkman, Michael P. Jones. Tests of gastric neuromuscular function. *Gastroenterology* 2009; 136:1526–1543.
17. Karataş C. Klasik ve çapraz gastrojejunostomi yapılan ratlarda mide boşaliminin karşılaştırılması. TC. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
18. Junquiera LC, Corneiro J, Keley RO, *Basic Histology* (7th ed.) Ed. Aytekin Y. , Barış Kitabevi, İstanbul, 1993; s: 346-356
19. Bölükbaşı F. Isı ve Çevre Fizyolojisi. Ankara, 1989: 132-166.
20. Saunders WB. *International Edition. Text/Atlas of Histology*. 1988.
21. Gürer AO. Anterior veya Posterior Gastrojejunostomi Yapılan Ratlarda Yüksek Kalorili Enteral Nutrisyonun Mide Boşalımına Etkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2005.

22. Schubert ML, Shamburek R. Control of acid secretion. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 1–25.
23. Kajimura M, Reuben MA, Sachs G. The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells is the m₃ subtype. *Gastroenterology* 1992; 103:870–875.
24. Bitziou E, Hare DO, Patel BA. Simultaneous detection of pH changes and histamine release from oxyntic glands in isolated stomach. *Anal Chem* 2008; 80, 8733–8740.
25. Hirsch AB, McCuen RW, Arimura A, Schubert ML. Adrenomedulin stimulates somatostatin and thus inhibits histamine and acid secretion in the fundus of the stomach. *Regul Pept* 2003;110: 189–195.
26. Gower WR, Premaratne S, McCuen RW, Arimura A, McAfee Q, Schubert ML. Gastric atrial natriuretic peptide regulates endocrine secretion in antrum and fundus of human and rat stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G638–G645.
27. Mitchell L. Schubert. Gastrik sekresyon. *Current Opinion in Gastroenterology Türkçe Baskı Cilt 2, Sayı 3, 2009; 120-126.*
28. Prinz C, Kajimura M, Scott DR, Mercier F, Helander HF, Sachs G. Histamine secretion from rat enterochromaffinlike cells. *Gastroenterology* 1993;105:449–461.
29. Chen D, Zhao CM, Lindström E, Håkanson R. Rat stomach ECL cells: update of biology and physiology. *Gen Pharmacol* 1999; 32: 413–422.
30. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 1980; 5: 1–20.

31. Ternaux JP, Falempin M, Palouzier B, Chamoin MC, Portalier P. Presence of cholinergic neurons in the vagal afferent system: biochemical and immunohistochemical approaches. *J Auton Nerv Syst* 1989; 28: 233-242.
32. Dockray GJ, Vaillant C, Walsh JH. The neuronal origin of bombesin-like immunoreactivity in the rat gastrointestinal tract. *Neuroscience* 1979; 4: 1561-1568.
33. Sternini C. Vagal Afferent Innervation Of The Enteric Nervous System. In: Ritter S, Ritter RC, Barnes CD. editors. *Neuroanatomy And Physiology Of Abdominal Vagal Afferents*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1992; 135-156.
34. James GC. *Textbook of Veterinary Physiology*. 1992, 254-255.
35. Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 9. Baskı 2. Cilt. Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. Ankara, 2005.
36. Ganong WF. *Tıbbi Fizyoloji*. 2. Cilt, 17. Baskı, İstanbul, 1996; 590-593.
37. Guyton CA, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevleri Ltd. Şti, 1996; 795.
38. Lloyd, KCK, Debas, HT, Peripheral regulation of gastric acid secretion. In: *Physiology Of The Gastrointestinal Tract*, Johnson, LR, Christensen, J, Jackson, MJ, Jacobson, ED, Walsh, JH (Eds). Raven Press, New York 1994.
39. Çaycı MK. *Hypericum perforatum ve Tarantula cubensis Özütlерinin Sıçanlarda Oluşturulan Deneysel Mide Mukozası Hasarına Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi*. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı Dumlupınar Üniversitesi, Doktora Tezi, 2006.
40. Demir A, Onat AO, Dönder E. Peptik ülser tedavisinde omeprazol. *T Klin Tıp Bil* 1991;11: 490-496.

41. Andrews PLR. Vagal afferent innervation of the gastrointestinal tract. *Prog Brain Res* 1986; 67-65.
42. Bilgin HM. Mide asit sekresyonu ve müküs miktarının düzenlenmesinde ghrelin'in rolü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Diyarbakır, 2005.
43. Bolkenk S. Gastrik Asit Sekresyonu İnhibisyonunun Gastrin ve Somatostatin Hücreleri Üzerindeki Etkisinin Nonradyoaktif İn Situ Hibridizasyon ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Üniversitesi, Doktora Tezi, 1996.
44. Stepan V, Sugano K, Yamada T, Park J, Dickinson CJ. Gastrin biosynthesis in canine G cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 282:G766–G775.
45. Shulkes A, Baldwin G. Biology and pathology of non-amidated gastrins. *Scand J Clin Lab Invest* 2001; 61: 123–128.
46. Soll AH. Potentiating interactions of gastric stimulants on (14C)- aminopyrine accumulation by isolated canine parietal cells. *Gastroenterology* 1982; 83: 216–223.
47. Geibel J, Abraham R, Modlin I, Sachs G. Gastrin-stimulated changes in Ca²⁺ concentration in parietal cells depends on adenosine 3',5'- cyclic monophosphate levels. *Gastroenterology* 1995; 109:1060–1067.
48. Kulaksiz H, Arnold R, Göke B, Maronde E, Meyer M, Fahrenholz F, Forssmann WG, Eissele R. Expression and cell-specific localization of the cholecystokinin B/gastrin receptor in the human stomach. *Cell Tissue Res* 2000; 299:289–298.

49. Tari A, Kamiyasu T, Yonei Y, Hamada M, Sumii M, Sumii K, Kajiyama G, Dimaline R. Role of gastrin/CCK-B receptor in the regulation of gastric acid secretion in rat. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1901–1907.
50. Mitchell LS, David AP. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology* 2008; 134:1842–1860.
51. Foucaud M, Archer-Lahlou E, Marco E, Tikhonova IG, Maigret B, Escricut C, Langer I, Fourmy D. Insights into the binding and activation sites of the receptors for cholecystokinin and gastrin. *Regul Peptides* 2008; 145: 17-23.
52. Komasa M, Horie S, Watanabe K, Murayama T. Antisecretory effect of somatostatin on gastric acid via inhibition of histamine release in isolated mouse stomach. *Eur J Pharmacol* 2002;452:235– 243.
53. Vuyyuru L, Harrington L, Arimura A, Schubert ML. Reciprocal inhibitory paracrine pathways link histamine and somatostatin secretion in the fundus of the stomach. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1997; 273:G106–G111.
54. Vuyyuru L, Schubert ML, Harrington L, Arimura A, Makhlof GM. Dual inhibitory pathways link antral somatostatin and histamine secretion in human, dog, and rat stomach. *Gastroenterology* 1995; 109: 1566–1574.
55. Chew CS, Hersey SJ, Sachs G, Berglindh T. Histamine responsiveness of isolated gastric glands. *Am J Physiol* 1980; 238: G312-G320.
56. Lindström E, Hakanson R. Prostaglandins inhibit secretion of histamine and pancreastatin from isolated rat stomach ECL cells. *Br J Pharmacol* 1998; 124:1307–1313.

57. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: The H⁺-K⁺-ATPase. *Annual Review of pharmacology and Toxicology* 1995; 35, 277–305.
58. Spicer Z, Miller ML, Andringa A, Riddle TM, Duffy JJ, Doetschman T, Shull GE. Stomachs of mice lacking the gastric H,K-ATPase subunit have achlorhydria, abnormal parietal cells, and ciliated metaplasia. *J Biol Chem* 2000; 275: 21555–21565.
59. Asano S, Kawada H, Kimura T, Grishin AV, Caplan MJ, Takeguchi N. The roles of carbohydrate chains of the subunit on the functional expression of gastric H,K-ATPase. *J Biol Chem* 2000; 275:8324–8330.
60. Forte JG, Ly B, Rong QF, Ogihara S, Ramilo M, Agnew B, Yao X. State of actin in gastric parietal cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274:C97–C104.
61. Okamoto CT, Duman JG, Tyagarajan K, McDonald KL, Jeng YY, McKinney J, Forte TM, Forte JG. Clathrin in gastric acid secretory (parietal) cells: biochemical characterization and subcellular localization. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: C833–C851.
62. Leonard RJ. *Essential Medical Physiology*. Third Edition, 2003
63. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiological Reviews* 1995; 75, 155– 189.
64. Hung PD, Schubert ML, Mihas AA, Zollinger-Ellison syndrome *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003; 6: 163–170.
65. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmüller T, Lewington V, Scarpa A, Sundin A, Perren A, Gross D, Connor JM, Pauwels S, Klöppel G. Gastrinoma (duodenal and pancreatic), *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173–182.

66. Özdemir R. Gastroskopi Yapılan Hastaların Dışkı Örneklerinde Tedavi Öncesi ve Sonrası H. Pylori Antijeninin Elisa Yöntemi İle Araştırılması. T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırması Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
67. Verotta L. Hypericum perforatum, a source of neuroactive lead structures. *Current Topics Med Chem* 2003; 3: 187–201
68. Witchl M. Hypericum perforatum L. Das Johanniskraut. *Z. f. Phytotherapie* 1986; 3: p.87-90.
69. Zeybek N, Zeybek U. Farmasötik Botanik. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1994; No:2, İzmir, 201 s.
70. Aydın S. Hypericum perforatum'un Hepatoprotektif Etkileri. Anadolu Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi 1990, Eskişehir.
71. Davis PH. Flora of Turkey and east Aegean islands. V.2, Edinburg Univ. Pres, Edinburg, 1967; p.400.
72. Dugoua JJ, Mills E, Peri D, Koren G. Safety and efficacy of St John's wort (Hypericum) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2006; 13: 268-276.
73. Baytop T. Türkiye'de bitkiler ile tedavi. İst. Üniv. Yayınları. No.3255, İstanbul, 1984; p.185.
74. Baytop T. Türkiye'nin tıbbi ve zehirli bitkileri. İst. Üniv. Yayınları. No. 1039 İstanbul,1963.
75. Frances C. Hypericum, historic study of Hypericum. In: The history medicinal and aromatic plants, Hamdard Foundation, Karachi, Pakistan, 1982, p.100.

76. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically Active and Other Chemical Constituents of the Herb from *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:p.129-134.
77. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's Wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 583–600.
78. Butterweck V, Petereit F, Winterhoff H, Nahrstedt A. Solubilised Hypericin and Pseudohypericin from *Hypericum perforatum* Exert Antidepressant Activity in The Forced Swimming Test. *Planta Med* 1998; 64: 291-294.
79. Briskin DP. Medicinal Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health. *Plant Physiol.* 2000; 124:507-514.
80. Grünwald J. The World Market for *Hypericum* Products. *Nutraceuticals World* 1999; May/June, p. 22-25.
81. Buchner A. Buchner's Report. *Pharm* 1830; 34: 217.
82. Roth L. *Hypericum, Hypericin: Botanik, Inhaltsstoffe, Wirkung.* Vol Ecomed, 1990 Landsberg/Lech
83. Brockmann H, Sanne W. Pseudohypericin, ein neuer *Hypericum*-Farbstoff. *Naturwissenschaften* 1953; 40: 461.
84. Cameron D, Ravery WD. Pseudohypericin and other phenanthroperlyne quinones. *Aust J Chem* 1976; 29: 1523–1533.
85. Çubukçu B. Türk Kodeksleri ve Bitkisel İlaç Ham maddeleri (Monografi), Geleneksel ve Folklorik Droğlar Dergisi Cilt 2 (1), İstanbul Üniversitesi Geleneksel İlaçlar Araştırma ve Uygulama Merkezi, İstanbul, 1995.

86. Bhattacharya SK, Chakrabarti A, Chatterjee SS. Activity profiles of two Hyperforin-containing Hypericum extracts in behavioral models, *Pharmacopsychiatry* 1998; 31, 22–29.
87. Panocka I, Perfumi M, Angeletti S, Ciccocioppo R, Massi M. Effects of Hypericum perforatum extract on ethanol intake, and on behavioral despair: a search for the neurochemical systems involved, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2000; 66, 105–111.
88. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature, *Psychopharmacol* 2001; 153, 402–414.
89. Volz HP. Controlled clinical trials of Hypericum extracts in depressed patients an overview, *Pharmacopsychiatry* 1997; 30, 2: 72–6.
90. Wheatley D. Hypericum extract–Potential in the treatment of depression, *CNS Drugs* 1998; 9, 431–440.
91. Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice, *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55, 1033–1044.
92. Şerbetçi T. *Hypericum scabrum* L. türünün aktif bileşenleri yönünden değerlendirilmesi. İstanbul Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi ABD. Yüksek Lisans Tezi 2002, İstanbul.
93. Anton R. ESCOP Monographs-on The Medicinal Uses of Plant Drugs Centre for Complementary Health Studies, University of Exeter, United Kingdom, 1996-1997.
94. Bisset NG, Wicht M. Herbal Drugs and Phyopharmaceuticals. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1984; 273-275.

95. Bombardelli E, Morazzoni P. *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia* 1995; 66(1):43-68.
96. Barbafallo, C, Chisari G. Antimicrobial activity of three *Hypericum* species. *Fitoterapia* 1987; 58: 175-177.
97. Teucher E. *Pharmazeutische Biologie*. Fried. Vieweg&Sohn, Braunschweig. 1990; pp.250-293.
98. Melzer R, Fricke U, Hölzl J, Prodehl R, Zylka J. Procyanidins from *Hypericum perforatum*: Effects on isolated guinea pig hearts. *Planta Med* 1989; 55: 655-656.
99. Yücel NK. Kantaron otundan (*Hypericum perforatum* L.) elde edilen hyperisin maddesinin insan lenfosit kültürlerinde kardeş kromatid değişimi (kcd) üzerine etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İsparta, 2006.
100. Hostettmann K, Wolfender JL. Phytochemistry. In: “St. John’s wort and its active principles in depression and anxiety” (Müller WE, Ed.). Birkhauser Verlag, Germany, 2005.
101. Guedes RC, Eriksson LA. Theoretical study of hypericin. *J of Photochem and PhotobiolA. Chemistry* 2005; 172; 293-299.
102. Tolonen A, Uusitalo J, Hohtola A, Jalonen J. Determination of naphthodianthones and phloroglucinols from *Hypericum perforatum* extracts by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rap Comm Mass Spectrom* 2002; 16: 396–402.
103. Elgin GE, İnce İ, Ertaş H. *H. perforatum*, *H. Triquetrifolium*, *H. Empetrifolium* bitkilerinde hypericin miktarının YBSK metodu ile tayini. XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Özetleri, İstanbul, 2000; 167-171.

104. Walker L, Sirvent T, Gibson D, Vance N. Regional Differences in Hypericin and Pseudohypericin Concentrations and Five Morphological Traits Among *Hypericum perforatum* Plants in the Northwestern United States. *Canadian Journal of Botany* 2001; 79 (10): p.1248-1.
105. Southwell IA, Campbell MH. Hypericin Content Variation in *Hypericum perforatum* in Australia. *Phytochemistry* 1991; 30: 475-478.
106. Meral G. İzmir ve Çevresinde Doğal Yayılış Gösteren Bazı *Hypericum L.* Türleri Üzerinde Araştırmalar., Ege Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi İzmir, 64 s. 2000.
107. Çakmak EH, Bayram E. Muğla Orijinli Sarı Kantaron (*H. Perforatum L.*) Populasyonlarının Bazı Agronomik ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi. *Ege Univ. Ziraat Fak Derg* 2003; 40(1):57-64.
108. Üstün Ç. Santral Sinir Sistemine Etkili Tıbbi Bitkilerin Tarihsel Süreç İçinde ve Günümüz Tedavisindeki Yeri (78 inci lit). Ege Üniv. Sağlık Bilimleri Enst. 1998, İzmir.
109. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxydase by hypericin. *Planta Med* 1984; 50: 272–274.
110. Yetkin G. Türkiye’de satılan ticari kantaron yağı üzerinde fitoterapik yönden araştırmalar. Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Ens. Farmakognozi Anabilim Dalı 2008, Ankara.
111. Erdelmeier CAJ, Klessing K, Renzl S, Hauer H. New hyperforin analogues from *Hypericum perforatum* and a stable dicyclohexylammonium salt of hyperforin. In: 2000 Years of Natural Products Research – Past, Present and Future, Luijendijk TJC, Verpoorte R, (Eds.), p. 432, 1999.

112. Chatterjee SS, Bhattacharya SK, Wonnemann M, Singer A, Muller WE. Hyperforin as a possible antidepressant component of hypericum extracts. *Life Sci* 1998; 65; 2395-2405.
113. Muller WE. Current St John's wort research from mode of action to clinical efficacy. *Pharmacol Res* 2003; 47; 101-109.
114. Roz N, Rehavi M. Hyperforin inhibits vesicular uptake of monoamines by dissipating pH gradient across synaptic vesicle membrane. *Life Sci* 2003; 73: 461-70.
115. Eckert GP, Keller JH, Jourdan C, Karas M, Volmer DA, Schubert-Zsilavecz M, Muller WE. Hyperforin modifies neuronal membrane properties in vivo. *Neurosci Lett* 2004; 367; 139-143.
116. Chatterjee S, Fillippov V, Lishko P, Maximyuk O, Noldner M, Krishtal O. Hyperforin attenuates various ionic conductance mechanisms in the isolated hippocampal neurons of rat. *Life Sci* 1999; 65; 2395-2405.
117. Harborne JB, Baxter H. *Handbook of Natural Flavonoids*; Wiley: Chichester, UK, 1999; p. 2.
118. Williams CA, Grayer RJ. Anthocyanins and other flavonoids. *Nat Prod Rep* 2004; 21, 539-573.
119. Critchfield JW, Butera ST, Folks TM. Inhibition of HIV activation in latently infected cells by flavonoid compounds. *AIDS Res Hum Retrovir* 1996; 12, 39-46.
120. Cheong H, Ryu SY, Oak MH, Cheon SH, Yoo GS, Kim KM. Studies of structure activity relationship for the anti-allergic actions. *Arch. Pharmacol Res* 1998; 21, 478-480.

121. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96, 67-202.
122. Lima JT, Almeida JRGS, Barbosa-Filho JM, Assis TS, Silva MS, Dacunha EVL, Braz-Filho R, Silva BA. Spasmolytic action of diplotropin, a furanoflavan from *Diplotropis ferruginea* Benth., involves calcium blockade in ginea-pig ileum. *Z Naturforsch B* 2005; 60, 1-8.
123. Di Carlo G, Autore G, Izzo AA, Maiolino P, Mascolo N, Viola P, Diurno MV, Capasso F. Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45, 1054-1059.
124. La Casa C, Villegas I, Alarcon De La Lastra C, Motilva V, Martin Calero MJ. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *J Ethnopharmacol* 2000; 71, 45-53.
125. Baumann J, Wurm G, Bruchhausen F. Prostaglandin synthetase inhibition by flavonoids and phenylic compounds in relation to their oxygen-scavenging properties. *Arch Pharm Weinheim* 1980; 313: 330.
126. Cavallini L, Bindoli A, Siliprandi N. Comparative evaluation of antiperoxidative action of silymarin and other flavonoids. *Pharmacol Res Commun* 1978; 10: 133.
127. Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 1999; 64: 337-353.
128. Silva BA, ACP Dias, F Ferreres, JO Malva and CR Oliveira. Neuroprotective effect of *H. perforatum* extracts on β -amyloid-induced neurotoxicity. *Neurotox Res* 2004; 6, 119-130.

129. Dajas F, F Rivera-Megret, F Blasina, F Arredondo, JA Abin- Carriquiry, G Costa, C Echeverry, L Lafon, H Heizen, M Ferreira and A Morquio. Neuroprotection by flavonoids. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36, 1613-1620.
130. Ihme N, Kieseletter H, Hoffman KH, Birk A, Muller A, Grutzner KI. Leg edema protection from a buckwheat herb tea in patients with chronic venous insufficiency. A single-center, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50, 443– 447.
131. Izzo AA, Di Carlo G, Mascolo N, Capasso F, Autore G. Antiulcer effects of flavonoids. Role of endogenous PAF. *Phytother Res* 1994; 8, 179–181.
132. Pe´rez-Guerrero C, Marti´n MJ, Marhuenda E. Prevention by rutin of gastric lesions induced by ethanol in rats: role of prostaglandins. *Gen Pharmacol* 1994; 25, 575–580.
133. Negre´-Salvayre A, Affany A, Hariton CR. Additional antilipoperoxidant activities of alpha-tocopherol and ascorbic acid on membrane-like systems are potentiated by rutin. *Pharmacology* 1991; 42, 262–272.
134. Oomah BD, Mazza G. Flavonoids and antioxidative activities in buckwheat. *J. Agric Food Chem* 1996; 44, 1746–1750.
135. Kelly SLM, Guilherme END, Meri EFP, Ânderson LF, Alba RSB, Clélia AHL, José MBF and Leônia MB. Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules* 2009; 14, 979-1012
136. Pisha E, Pezzuto JM. Fruits and vegetables containing compounds that demonstrate pharmacological activity in humans. In *Economic and Medical Plant Research*, Vol. 6; Wagner, H., Hikino, H., Farnsworth, N. R., Eds.; Academic Press: London, UK, 1994; pp 189-233.

137. Shin YK, Sohn UD, Choi MS, Kum C, Sim SS, Lee MY. Effects of rutin and harmaline on rat reflux oesophagitis. *Autonomic & Autacoid Pharmacology* 2002; 22, 47–55.
138. Nguyen TT, Tran E, Ong CK, et al. Kaempferol-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells is mediated by activation of MEK-MAPK. *J Cell Physiol* 2003; 197:110–21.
139. Shen SC, Lin CW, Lee HM, Chien LL, Chen YC. Lipopolysaccharide plus 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetate induction of migration and invasion of glioma cells in vitro and in vivo: differential inhibitory effects of flavonoids. *Neuroscience* 2006; 140:477–89.
140. Bestwick CS, Milne L, Pirie L, Duthie SJ. The effect of short-term kaempferol exposure on reactive oxygen levels and integrity of human (HL-60) leukaemic cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740: 340 – 9.
141. Ravid A, Rucker D, Machlenkin A, Rotem C, Hochman A, Kessler-Icekson G, Liberman UA, Koren R. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances the susceptibility of breast cancer cells to doxorubicin-induced oxidative damage. *Cancer Res* 1999;59: 862–7.
142. Wang J, Fang F, Huang Z, Wang Y, Wong C. Kaempferol is an estrogen-related receptor α and γ inverse agonist. *Febs Letters* 2009; 583; 643-647.
143. Silva B, Oliveira PJ, Dias A, Malva JO. Quercetin, Kaempferol and Biapigenin from *Hypericum perforatum* are Neuroprotective Against Excitotoxic Insults. *Neurotoxicity Research* 2008; VOL. 13(3,4). pp. 265-279.
144. Jovanovic SV, Simic MG. Antioxidants in nutrition. *Ann. NY Acad. Sci* 2000; 899, 326-334.

145. Zheng J, Ramirez VD. Inhibition of mitochondrial proton F₀F₁-ATPase/ATP synthase by polyphenolic phytochemicals. *Br J Pharmacol* 2000; 130, 1115-1123.
146. Saija A, Scalese M, Lanza M, Marzullo D, Bonina F, Castelli F. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 481–6.
147. Butterweck V, Christoffel V, Nahrstedt A, Petereit F, Spengler B, Winterhoff H: Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models. *Life Sci* 2003; 73: 627–639.
148. Capasso R, Borrelli F, Capasso F, Mascolo N, Izzo AA. Inhibitory Effect Of The Antidepressant St. John's Wort (*Hypericum Perforatum*) On Rat Bladder Contractility In Vitro. *Urology* 2004; 64: 168–172.
149. Wagner C, Vargas AP, Roos DH, Morel A F, Farina M, Nogueira CW, Aschner M, Rocha JB. Comparative study of quercetin and its two glycoside derivatives quercitrin and rutin against methylmercury (MeHg)-induced ROS production in rat brain slices. *Arch Toxicol* 2010; 84: 89–97.
150. Meotti FC, Fachinetto R, MaY LC, Missau FC, Pizzolatti MG, Rocha JB, Santos AR. Antinociceptive action of myricitrin: involvement of the K⁺ and Ca²⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 2007; 567: 198–205.
151. Black JW, Shankley NP. The isolated stomach preparation of the mouse: a physiological unit for pharmacological analysis. *Br J Pharmacol* 1985; 86, 571-579.

152. Hahne WF, Jensen RT, Lemp GF, Gardner JD. Proglumide and benzotript: Members of a different class of cholecystokinin receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci Cell Biology* 1981; vol.78, No. 10, pp. 6304-6308.
153. Borrelli F, Tavares IA. Effect of nimesulide on gastric acid secretion in the mouse stomach in vitro. *Life Sci* 2003; 72, 885–896.
154. Abdel-Salam OM. Anti-inflammatory, antinociceptive, and gastric effects of *Hypericum perforatum* in rats. *Sci World J* 2005; 5: 586–595.