



Efecto gastroprotector del extracto de *Hypericum perforatum* sobre la úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas

Merve Avcioğlu^{1*} ; Ferda Akar¹ .

¹Aydın Adnan Menderes University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Pharmacology and Toxicology, Aydın, Turkey.
*Correspondence merveavcioglu@gmail.com

Recibido: Marzo 2021; Aceptado: Diciembre 2021; Publicado: Mayo 2022.

RESUMEN

Objetivo. *Hypericum perforatum* L. (*H. perforatum*) es una hierba tradicional utilizada en el tratamiento de muchas enfermedades. El extracto de *H. perforatum* tiene efectos antimicrobianos, antioxidantes, antiinflamatorios, antiulcerosos y antidepresivos. La indometacina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. Puede causar daño oxidativo en el tejido del estómago. Para este propósito, se investigó la eficacia protectora del extracto de *H. perforatum* en un modelo de úlcera gástrica inducida por indometacina. **Materiales y métodos.** Se utilizaron sesenta ratas macho *albinas Wistar* y las ratas se dividieron en 6 grupos como control negativo, control positivo, *H. perforatum*, extracto de *H. perforatum*+indometacina 10/25, extracto de *H. perforatum*+indometacina 25/25, extracto de *H. perforatum*+indometacina 50/25. Se administraron por vía oral diferentes dosis de extracto de *H. perforatum* por sonda, y después de 5 minutos se indujo la úlcera gástrica con indometacina (25 mg/kg). Después de 6 horas, se sacrificaron las ratas. Se midieron los índices de úlceras para cada estómago. Se analizaron los niveles de glutatión (GSH), catalasa (CAT), malondialdehído (MDA) y superóxido dismutasa (SOD) en el tejido del estómago. **Resultados.** El extracto de *H. perforatum*+indometacina 50/25 aumentó la actividad de SOD y el nivel de GSH y disminuyó los niveles de MDA en la úlcera gástrica inducida por indometacina. Sin embargo, el índice de úlcera fue significativamente menor solo en el grupo que recibió el extracto de *H. perforatum*. **Conclusiones.** Este estudio indica que el extracto de *H. perforatum* puede tener como potencial agente alternativo en el tratamiento de la úlcera gástrica inducida por indometacina.

Palabras clave: Antioxidante; úlcera gástrica; *Hypericum perforatum*; indometacina; oxidante (Fuente: CAB Thesaurus).

ABSTRACT

Objective. *Hypericum perforatum* L. (*H. perforatum*) is a traditional herb used in the treatment of many diseases. *H. perforatum* extract has antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, antiulcerative and antidepressant effects. Indomethacin is a nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Como citar (Vancouver).

Avcioglu M, Akars F. Efecto gastroprotector del extracto de *Hypericum perforatum* sobre la úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas. Rev MVZ Córdoba. 2022; 27(2):e2355. <https://doi.org/10.21897/rmvz.2355>



©El (los) autor (es) 2022. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

It may cause oxidative damage in stomach tissue. For this purpose, the protective efficacy of *H. perforatum* extract was investigated in indomethacin-induced gastric ulcer model. **Materials and methods.** Sixty *Wistar albino* male rats were used and the rats were divided into 6 groups as negative control, positive control, *H. perforatum*, *H. perforatum* extract + indomethacin 10/25, *H. perforatum* extract + indomethacin 25/25, *H. perforatum* extract + indomethacin 50/25. Different doses of *H. perforatum* extract were administered orally by gavage, and after 5 minutes gastric ulcer was induced with indomethacin (25 mg/kg). After 6 hours, the rats were sacrificed. Ulcer indices were measured for each stomach. Superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and catalase (CAT) levels were analyzed in stomach tissue. **Results.** *H. perforatum* extract + indomethacin 50/25 increased SOD activity and GSH level and decreased MDA levels in indomethacin-induced gastric ulcer. However, the ulcer index significantly was lower only in the *H. perforatum* extract given group. **Conclusions.** This study indicate that *H. perforatum* extract may have as a potential alternative agent in treating indomethacin-induced gastric ulcer.

Keywords: Antioxidant; gastric ulcer; *Hypericum perforatum*; indomethacin; oxidant (Source: CAB Thesaurus).

INTRODUCCIÓN

La úlcera es una de las enfermedades más comunes del sistema digestivo causada por erosiones superficiales en la mucosa que ocurren debido a la alteración del equilibrio entre la capa protectora en el estómago y la liberación de ácido. Existen numerosas causas de úlceras, siendo los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) los más conocidos después de *Helicobacter pylori* (1). Los fármacos en cuestión tienen efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (2). Los efectos secundarios indeseables ocurren principalmente en el tejido gastrointestinal como úlceras si los AINE se utilizan durante un período prolongado y en dosis altas. Las úlceras ocurren debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandina E (PGE) que protege la mucosa gástrica (3).

La indometacina es un AINE derivado del ácido indol acético metilado. Es un fármaco con fuertes efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, ampliamente utilizado en el mundo. La indometacina inhibe fuertemente la síntesis de PG. La indometacina induce daño gástrico mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1), lo que conduce a una reducción de la secreción de PG en el tracto gastrointestinal. La inhibición de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) juega un papel en la lesión de la mucosa (4). La indometacina tiene muchos efectos secundarios en el sistema digestivo, causando náuseas, vómitos, exilio, dolor abdominal, úlcera y sangrado (2).

El género *Hypericum* pertenece a la familia *Clusiaceae* y a la subfamilia *Hypericaceae*. Hay más de 500 especies en todo el mundo

pertenecientes a este género (5). *Hypericum perforatum* L. es la especie más común entre las especies de *Hypericum*. Conocida como hierba de San Juan en el mundo, esta hierba se usa ampliamente como antiespasmódica, calmante, antiséptica y cicatrizante de heridas y quemaduras. Los estudios farmacológicos que involucran la hierba de San Juan y sus extractos han demostrado los efectos antimicrobianos, antivirales, antidepresivos, antiinflamatorios, antioxidantes, citotóxicos, analgésicos, antinociceptivos, cicatrizantes y anti-neurodegenerativos (6). Una gran cantidad de metabolitos secundarios se encuentran en las especies de *Hypericum*, como ácidos orgánicos, taninos, aminoácidos, aceites esenciales y otros componentes solubles en agua, principalmente nafrodiantrones, fluroglucinoles y flavonoides (7). Las especies de *Hypericum* tienen muchos efectos medicinales diferentes gracias a sus metabolitos secundarios. Numerosos experimentos han demostrado los efectos farmacológicos de los extractos de *Hypericum perforatum* (*H. perforatum*). El extracto alcohólico elaborado a partir de las secciones superiores de la planta ha mostrado efectos antiulcerosos y cicatrizantes (8). Las preparaciones tópicas de extractos de *H. perforatum* solos o en combinación con otros extractos de plantas han demostrado que *H. perforatum* muestra propiedades de cicatrización de heridas al mejorar la actividad fibroblástica y la síntesis de colágeno en ratones (8,9,10).

Estudios previos han demostrado la actividad antiulcerosa de *H. perforatum* contra el estrés por frío (11), el etanol (12) y la ligadura del píloro (13) inducida en modelos experimentales

de úlceras. Por lo tanto, nuestros objetivos en este estudio fueron evaluar los efectos del extracto de *H. perforatum* en la úlcera gástrica inducida por indometacina en términos de estado oxidativo / antioxidante en el tejido gástrico en ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las ratas se mantuvieron y utilizaron de acuerdo con las directrices de Animals in Research: Reporting *In Vivo* Experiments (ARRIVE). La autorización ética para el estudio experimental fue proporcionada por el Comité de Ética Animal de la Universidad de Aydın Adnan Menderes (2016/114).

Químicos. En los ensayos biológicos también se utilizaron indometacina (Endol, Deva, Turquía) y extracto de *H. perforatum* (Sigma 05295001, Kuelzheim, Alemania).

Animales y Protocolo Experimental. En nuestro estudio, se utilizaron 60 ratas albinas Wistar macho de 3 meses (con un peso de 250-350 g). Las ratas se obtuvieron de la instalación de producción animal experimental de la Facultad de Medicina, Aydın Adnan Menderes University, Turkey. Los animales se criaron en jaulas individuales, en condiciones estándar de temperatura, humedad y luz. Las ratas recibieron una dieta granulada estándar. Se ofreció alimento y agua *ad libitum* durante el experimento. Las ratas se sometieron a un período de adaptación de 2 semanas seguido de una asignación aleatoria a seis grupos experimentales, cada uno de los cuales constaba de 10 ratas de la siguiente manera: grupo de control negativo (ratas sanas y no tratadas), grupo de control positivo (25 mg/kg de indometacina), grupo de *H. perforatum* (25 mg/kg de extracto de *H. perforatum*), extracto de *H. perforatum* + indometacina grupo 10/25 (10 mg/kg de extracto de *H. perforatum* + 25 mg/kg de indometacina), extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25 grupo (25 mg/kg de extracto de *H. perforatum* + 25 mg/kg de indometacina) y el grupo de extracto de *H. perforatum* + indometacina 50/25 (50 mg/kg de extracto de *H. perforatum* + 25 mg/kg de indometacina). El extracto de *H. Perforatum* se obtuvo comercialmente. El extracto de *H. perforatum* es un extracto seco y contiene hipericina (0.30 mg/g) y pseudohipericina (0.99 mg/g). Como está en forma de extracto seco, se disolvió en etanol al 2% y se administró a ratas. Se disolvió indometacina en NaOH al 5% (Sigma 06203, República Checa). El extracto de

H. perforatum se disolvió en etanol al 2% (Sigma 32221, Alemania). La dosis de indometacina se seleccionó de estudios previos (14,15). El extracto y la indometacina se administraron en una sola dosis mediante sonda oral después de un período de ayuno de 24 h. Se administró indometacina a los animales 5 minutos después del extracto de *H. perforatum*. Todos los animales fueron sacrificados mediante dislocación cervical bajo anestesia general inducida por administración intraperitoneal de xilazina (Xylazinbio, Bioveta, República Checa) 5 mg/kg y ketamina (Ketasol, Richter Pharma AG, Austria) 50 mg/kg.

Evaluación Macroscópica De Úlceras Gástricas. Después de la eutanasia, se extrajeron los tejidos del estómago para evaluación macroscópica. Cada estómago se lavó con NaCl al 0.9% y las lesiones se examinaron macroscópicamente (14). Se fotografiaron las muestras de estómago. Las áreas de úlcera de cada muestra se midieron una a una usando el programa de computadora LabSens (LabSens versión 1.1) para fotografías usando papel milimétrico como escala. Los tejidos del estómago se almacenaron inmediatamente a -80°C (Nuair, NU 9668E, Japón) para su posterior análisis.

Análisis De Oxidantes/Antioxidantes Del Tejido Del Estómago. Para determinar los parámetros oxidantes y antioxidantes, los tejidos del estómago se homogeneizaron a 2000 rpm durante 1 min añadiendo solución salina tamponada con fosfato (PBS) 150 mM al 10% (pH 7,4) (Yellowline, OST basic, EEUU.). Los homogeneizados se centrifugaron a +4°C a 12000 rpm durante 10 min (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Alemania) y se almacenaron a -80°C (Nuair, NU 9668E, Japón) hasta que se analizaron los sobrenadantes. La actividad de SOD (16), la actividad de CAT (17), los niveles de GSH (18) y los niveles de MDA (19) se analizaron utilizando un espectrofotómetro UV (Shimadzu U1601, Kyoto, Japón).

Análisis estadístico. Se utilizó el programa SPSS (versión 22.0, NY, EE. UU.) para el análisis estadístico. El cumplimiento de los parámetros con la distribución normal se determinó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis según el tipo de datos a distribución normal con el fin de realizar una evaluación estadística entre los grupos. Se consideró significativa una probabilidad de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Índice de úlceras. El índice de úlceras de cada rata se tomó como la puntuación media de las úlceras. El porcentaje de inhibición (% I) se calculó según lo descrito por Nguielefack et al (20).

$$\%I = (\text{Área de la superficie de la úlcera de control} - \text{Área de la superficie de la úlcera del animal de prueba}) \times 100 / \text{Área de la superficie de la úlcera del control}$$

Los índices de úlceras de los grupos se muestran en la tabla 1. Los resultados mostraron que el grupo de extracto de *H. perforatum* + indometacina 50/25 tenía un índice de úlcera más alto en comparación con otros grupos, mientras que el grupo de control positivo, extracto de *H. perforatum* + indometacina 10/25 y extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25 tenía mayor úlcera índice que los grupos de control negativo y *H. perforatum* ($p=0.001$).

Marcadores de estrés oxidativo. Los resultados de los parámetros de estrés oxidante / antioxidante se muestran en la tabla 2. El grupo de control positivo tuvo niveles más bajos de SOD en comparación con otros grupos, mientras que el grupo de extracto de *H. perforatum* + indometacina 50/25 tuvo niveles más altos de SOD que otros grupos, excepto el grupo de extracto de *H. perforatum* + indometacina 10/25 ($p=0.001$). Los niveles de SOD aumentaron en los grupos que recibieron *H. perforatum*, extracto de *H. perforatum* + indometacina 10/25 y extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25 que los grupos de control positivo y negativo ($p=0.001$).

Tabla 1. Índice de úlcera gástrica de grupos experimentales inducidos por indometacina.

Grupos	Índice de úlceras
control negativo	0.00 ±0.00 ^c
control positivo	33.87 ±2.44 ^b
<i>H. perforatum</i>	0.00 ±0.00 ^c
Extracto de <i>H. perforatum</i> + indometacina 10/25	27.45 ±3.61 ^b
Extracto de <i>H. perforatum</i> + indometacina 25/25	33.29 ±3.86 ^b
Extracto de <i>H. perforatum</i> + indometacina 50/25	43.09 ±2.79 ^a
<i>p</i>	0.001

^{a b c}; Diferentes superíndices dentro de la misma columna indican diferencias estadísticamente significativas.

Los niveles de CAT fueron mayores en los grupos de control positivo, extracto de *H. perforatum* + indometacina 50/25 que en el control negativo, extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25 y grupos de *H. perforatum* ($p=0.009$).

Los niveles de GSH fueron mayores en el grupo de *H. perforatum* en comparación con otros tratamientos, mientras que el control positivo y el extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25 tuvieron niveles de GSH más bajos que otros grupos ($p=0.001$). Además, el extracto de *H. perforatum* + indometacina 10/25 tuvo mayores niveles de GSH que el control negativo y los grupos de extracto de *H. perforatum* + indometacina 50/25 ($p=0.001$).

Tabla 2. Niveles de parámetros de estrés oxidativo del tejido del estómago de rata.

Grupos	SOD (U/mg protein)	CAT (k/mg protein)	GSH (mg/g protein)	MDA (nmol/mg protein)
control negativo	9.37 ± 0.49 ^c	1.14 ± 0.27 ^b	9.20 ± 0.33 ^c	100.06 ± 14.24 ^b
control positivo	6.74 ± 0.26 ^d	1.72 ± 0.25 ^a	6.66 ± 0.39 ^d	146.38 ± 11.67 ^a
<i>H. perforatum</i>	12.07 ± 0.40 ^b	0.79 ± 0.06 ^{bc}	28.52 ± 2.31 ^a	63.48 ± 8.71 ^c
Extracto de <i>H. perforatum</i> + indometacina 10/25	14.50 ± 1.34 ^{ab}	1.09 ± 0.19 ^{ab}	18.02 ± 1.66 ^b	112.55 ± 7.87 ^b
Extracto de <i>H. perforatum</i> + indometacina 25/25	12.16 ± 0.99 ^b	0.72 ± 0.10 ^{bc}	9.59 ± 1.15 ^d	95.22 ± 5.76 ^b
Extracto de <i>H. perforatum</i> + indometacina 50/25	16.04 ± 1.40 ^a	1.46 ± 0.22 ^a	9.24 ± 0.67 ^c	115.74 ± 9.53 ^b
<i>p</i>	0.001	0.009	0.001	0.001

^{a,b,c,d}; En cada columna, las cifras con superíndices diferentes son significativamente diferentes.

El grupo de control positivo exhibió mayores niveles de MDA que otros grupos, mientras que los grupos de control negativo, extracto de *H. perforatum* + indometacina 10/25, extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25 y extracto de *H. perforatum* + indometacina 50/25 tuvieron mayores niveles de MDA que el grupo de *H. perforatum* ($p=0.001$).

DISCUSIÓN

La úlcera gástrica es una enfermedad común que afecta el sistema digestivo y se observa en el 10% de la población mundial (21). En un estómago sano, los factores protectores como la liberación de bicarbonato, la renovación celular y la cantidad de ácido y pepsina en el estómago están en equilibrio entre sí. Cuando se altera este equilibrio, se produce una úlcera gástrica (22).

Debido a las actividades antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los AINE, estos son reconocidos como la categoría de fármacos más favorecida en el mundo. El daño de la mucosa gástrica es el efecto adverso más común de estos fármacos (23). La disminución de la cantidad de PGE es uno de los mecanismos básicos de los AINE en el daño gástrico. Además, el daño gástrico puede ser causado por el aumento de la cantidad de radicales reactivos de oxígeno (ROS). El organismo sufre estrés oxidativo cuando los oxidantes aumentan o los antioxidantes son insuficientes. En consecuencia, el metabolismo celular se ve afectado seguido de degradación molecular y daño tisular (24).

Hoy en día, la importancia de las plantas gastroprotectoras está aumentando debido al creciente problema de la úlcera gástrica. *H. perforatum* es una hierba tradicional ampliamente utilizada debido a sus efectos positivos contra muchas enfermedades como bronquitis, diabetes, depresión, trastornos biliares, hemorroides, migraña, enfermedades del sistema urogenital y úlceras (25). La propiedad de cicatrización de heridas de *H. perforatum* es su característica más conocida. Al mismo tiempo, se han reportado propiedades hepatoprotectoras, anti-ulcerogénicas y antioxidantes (8). Un estudio informó que *H. perforatum* proporciona un efecto gastroprotector contra la úlcera gástrica inducida por etanol en ratones (25). En un estudio, en el que la indometacina indujo la úlcera gástrica, se informó que el aceite de *H. perforatum* mostró

propiedades antioxidantes (26). En un estudio diferente, se determinó que *H. perforatum* exhibió un efecto gastroprotector contra la úlcera gástrica causada por el estrés por frío en ratas Wistar (11). Además, se observó que el extracto de *H. perforatum* mejoró las lesiones gástricas en ratas Wistar expuestas a estrés por restricción hipotérmica (27). Existen estudios limitados sobre el efecto protector del extracto de *H. perforatum* sobre las úlceras gástricas inducidas por indometacina. Por lo tanto, el efecto del extracto de *H. perforatum* sobre la úlcera gástrica inducida por indometacina en ratas fue nuestro objetivo del estudio.

Los AINE son una de las principales causas de formación de úlceras gástricas después de *H. pylori*. En el modelo de úlcera creado con AINE, se ha informado que la sustancia denominada isobruceína B reduce los efectos de los leucocitos y, por lo tanto, proporciona un efecto protector (28). En el modelo de úlcera gástrica creado con alcohol etílico, se observó que la planta de *Caesalpinia pyramidalis* cultivada en Brasil proporciona un efecto gastroprotector (29).

La indometacina, uno de los AINE más comúnmente utilizados, inicia los radicales libres inducidos por el oxígeno y la peroxidación de lípidos con producción de ROS, por lo que desempeña un papel importante en el daño de la mucosa gástrica (30). En modelos de úlceras inducidas por indometacina, se ha informado que el extracto aceitoso de la poción de fruta de granada (*Momodica charantia* L.) proporciona un efecto gastroprotector (31). Un estudio que investiga el efecto gastroprotector del selenio contra el modelo de úlcera inducida por indometacina ha informado que reduce la formación de úlceras, la peroxidación de lípidos y la producción de ROS (32).

La SOD es un antioxidante que juega un papel en la prevención del daño oxidativo causado por los radicales libres en los organismos aeróbicos. Reduce la cantidad de radicales superóxido en la célula y convierte el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en un H_2O_2 reactivo más débil. Los estudios han informado que la planta de *Nigella sativa* (semilla negra) y el selenio aumentan las actividades de SOD y GSHPx (*Glutación peroxidasa*) en el tejido del estómago (32,33). En este estudio, cuando se compararon el grupo de indometacina y los otros grupos experimentales, se encontró que la actividad de SOD del grupo de indometacina era significativamente mayor. El aumento de la actividad de la SOD puede deberse al exceso

de producción de $O_2^{\cdot-}$ debido al estrés oxidativo provocado por la indometacina.

CAT es una enzima antioxidante que convierte H_2O_2 en H_2O . En el modelo de úlcera experimental inducida por indometacina, se informó que el licopeno, una sustancia antioxidante que se encuentra en el tomate (*Solanum lycopersicum*), disminuyó el nivel de la enzima CAT a una dosis de 100 mg/kg (34). En este estudio que realizamos, similar a los hallazgos de la literatura, se determinó que el nivel de la enzima CAT era alto en los grupos de úlceras. El nivel CAT del grupo de *H. perforatum* 25 mg/kg+ indometacina fue estadísticamente más bajo en comparación con el grupo de indometacina.

GSH juega un papel importante en la desintoxicación de H_2O_2 . La actividad de GSH para proteger la célula puede ser causada por una producción excesiva de $O_2^{\cdot-}$ o peróxidos. Los datos obtenidos de los estudios realizados indican que el nivel de GSH en el tejido gástrico disminuye debido a las úlceras. Se ha observado que los antioxidantes y los extractos de plantas juegan un papel importante en los valores de GSH del tejido gástrico (35,36). La alteración del equilibrio oxidante / antioxidante inducida por indometacina puede ser la razón de la disminución del nivel de GSH. En nuestro estudio, aunque no hubo diferencias entre el control positivo y el extracto de *H. perforatum* + indometacina 25/25, se encontró que el nivel de GSH era significativamente mayor en el extracto de *H. perforatum* + indometacina 10/25 y el extracto de *H. perforatum* + indometacina 50 / 25.

MDA es un producto tóxico de la peroxidación lipídica. El aumento del nivel de MDA indica el aumento del daño tisular. Hubo un aumento en los productos de peroxidación de lípidos asociados con el daño causado por los AINE al tejido del estómago (37). Por esta razón, se espera que los valores de MDA aumenten en el tejido gástrico en el modelo de úlcera creado con indometacina en estudios. En comparación

con el grupo de control, se observó que el nivel de MDA aumentó estadísticamente en el grupo de indometacina. Se observó que los niveles de MDA disminuyeron en los grupos que recibieron extracto de *H. perforatum* en comparación con el grupo de indometacina.

En conclusión, en este estudio, cuando se evaluaron los hallazgos macroscópicos, no se observó disminución en los grupos en los que se administró *H. perforatum* con fines protectores contra la úlcera gástrica.

Si se hubiera reducido la dosis de indometacina o se hubiera prolongado la duración de la administración del extracto de *H. perforatum*, se podría haber observado una mejoría macroscópica. Sin embargo, considerando los niveles de oxidante y antioxidante, el extracto de *H. perforatum* puede tener un efecto gastroprotector. Tanto el aumento de las actividades de SOD como la disminución de los niveles de MDA en los tres grupos de tratamiento mostraron que el extracto de *H. perforatum* tenía un efecto protector. Se determinó que el extracto de *H. perforatum* tiene un efecto protector, pero este efecto ocurre dependiendo de la dosis. Se necesitan nuevos estudios con diferentes dosis para comprender mejor las propiedades protectoras y terapéuticas del extracto de *H. perforatum* sobre la úlcera gástrica.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este proyecto fue apoyado por el Comité de Proyectos de Investigación Científica de la Universidad Aydın Adnan Menderes (VTF-17041). Los autores desean agradecer a Umair Ahsan (Universidad Burdur Mehmet Akif Ersoy, Turquía) por su valiosa ayuda.

REFERENCIAS

- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Physiology of Gastrointestinal Disorders. 11thed. Philadelphia: Saunders Company; 2006; 819-822. <https://www.moscomm.org/pdf/Guyton%20physiology.pdf>
- Kaya S. Veteriner Farmakoloji 5. Baskı Cilt 2, Kaya S, Piriñçi İ, Ünsal A, Traş B, Bilgili A, Akar F (eds) Medisan Yayınevi: Ankara; 2009.
- Kurumbail R, Kiefer JR, Marnett LJ. Cyclooxygenase enzymes: Catalysis and inhibition. Curr Opin Struct Biol. 2001; 11(6):752-760. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(01\)00277-9](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(01)00277-9)
- Suleyman H, Demircan B, Karagoz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. Pharmacol Rep. 2007; 59:247-258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17652824/>
- Baskose I, Savran A. A new species from southern Anatolia (Dedegöl Mountain Series — Çürük Mountain) in Turkey: *Hypericum bilgehan-bilgili* (Hypericaceae). Phytotaxa. 2018; 374(2):110-118. <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.374.2.2>
- Ersoy E, Özkan EE, Mat A. Pharmacological Activities of *Hypericum* Species in Light of New Studies. JARHS. 2019; 2(2):71-79. <https://doi.org/10.26650/JARHS2019-616370>
- Greeson J, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological and clinical literature. Psychopharmacology 2001; 153:402-414. <https://doi.org/10.1007/s002130000625>
- Öztürk N, Korkmaz S, Öztürk Y. Wound-healing activity of St. John's Wort (*L.*) on chicken embryonic fibroblasts. J Ethnopharmacol. 2007; 111:33-39. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.029>
- Prisacaru AI, Andritoiu C, Andriescu C. Evaluation of the wound-healing effect of a novel *Hypericum perforatum* ointment in skin injury. Rom J Morphol Embryol. 2013; 54(4):1053-1059. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24399001/>
- Kıyan S, Uyanıkgil Y, Altuncı YA, Çavuşoğlu T, Uyanıkgil EOC, Karabey F. Investigation of acute effects of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort-Kantaron) treatment in experimental thermal burns and comparison with silver sulfadiazine treatment, Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2015; 21: 323-336. <https://dx.doi.org/10.5505/tjtes.2015.63822>
- Arsić I, Žugić A, Antić DR, Zdunić G, Dekanski D, Marković G, Tadić V. *Hypericum Perforatum* L. Hypericaceae/Guttiferae Sunflower, Olive and Palm Oil Extracts Attenuate Cold Restraint Stress – Induced Gastric Lesions. Molecules 2010; 15:6688-6698. <https://doi.org/10.3390/molecules15106688>
- Karaboğa İ, Dökmeci AH, Ovalı MA, Yılmaz A. Etanol Uyarımlı Sıçan Akut Mide Mukoza Hasar Modelinde *Hypericum perforatum*'un Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. NKMJ 2017; 5(3):99-108. <https://dergipark.org.tr/tr/download/issue-full-file/33411>
- Abdel-Salam OME. Anti-Inflammatory, Antinociceptive and Gastric Effects of *Hypericum perforatum* in Rats. ScientificWorldJournal. 2005; 5:585-596. <https://doi.org/10.1100/tsw.2005.78>
- Odabaşoğlu F, Halici Z, Cakir A, Halici M, Aygun H. Beneficial effects of vegetable oils (corn, olive and sunflower oils) and α -tocopherol on anti-inflammatory and gastrointestinal profiles of indomethacin rats. Eur. J. Pharmacol. 2008; 591:300-306. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.06.075>
- Guidobono F, Pagani F, Ticozzi C, Sibilia V, Pecile A, Netti C. Protection by amylin of gastric erosions induced by indomethacin or ethanol in rats. Br J Clin Pharmacol 1997; 120(4): 581-6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0700941>
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem. 1988; 34:497-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349599/>

17. Aebi H. Catalase *in vitro* assay methods. *Methods in Enzymology*. 1984; 105:121-126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3)
18. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem*. 1969; 27(3):502-522. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(69\)90064-5](https://doi.org/10.1016/0003-2697(69)90064-5)
19. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979; 95:351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
20. Nguelefack TB, Feumebo CB, Ateufack G, Watcho P, Tatsimo S, Atsamo D, Tane P, Kaman-yi A. Anti-ulcerogenic properties of the aqueous and methanol extracts from the leaves of *Solanum torvum* Swartz (Solanaceae) in rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 119(1): 135-40. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.06.008>
21. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30: 578-582. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000125>
22. Kılıçarslan H, Kalyon S, Yenice N. Etiopathogenesis of Peptic Ulcer, *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2011; 27(2):65-69. <http://doi.org/10.5222/otd.2011.065>
23. Eminler AT, Uslan Mİ, Köksal AŞ, Parlak E. Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014; 18(3):333-338. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/53/pdf/100245.pdf>
24. Dündar Y, Aslan R. *Hekimlikte Oksidatif Stres*, Afyon Kocatepe Üniversitesi Yayınları: Ankara; 2000.
25. Zdunic G, Godevac D, Milenkovic M, Vucievic D, Savikin K, Menkovic N, et al. Evaluation of *Hypericum perforatum* oil extract for an antiinflammatory and gastroprotective activity in rats. *Phytotherapy Research*. 2009; 23(11):1559-1564. <https://doi.org/10.1002/ptr.2809>
26. Kurt H, Özbayer, C, Değirmenci İ, Burukoğlu D, Saadat SM, Üstüner MC, et al. İndomethazine Bağlı Oluşan Gastrik Mukozal Hasar Üzerine *Hypericum Perforatum* Yağının Koruyucu Etkisi. *Bozok Tıp Derg*. 2016; 6(3):46-52. <https://app.trdizin.gov.tr/makale/TWpVM05qQTFOU09/indomethazine-bagli-olusan-gastrik-mukozal-hasar-uzerine-hypericum>
27. Cayci MK, Dayioglu H. *Hypericum perforatum* extracts healed gastric lesions induced by hypothermic restraint stress in Wistar rats. *Saudi Med J*. 2009; 30(6):750-754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526154/>
28. Vieira SM, Silva RL, Lemos HP, Amorim RC, Silva EC, Reinach PS, Cunha FQ, Pohlit AM, Cunha TM. Gastro-protective effects of isobrucein B, a quassinoid isolated from *Picrolemma sprucei*. *Fitoterapia*. 2014; 95:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.02.008>
29. Diniz PB, Ribeiro AR, Estevam CS, Bani CC, Thomazzi SM. Possible mechanisms of action of *Caesalpinia pyramidalis* against ethanol-induced gastric damage. *J Ethnopharmacol*. 2015; 20(168):79-86. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.054>
30. Yoshiwaka T, Naito Y, Kishi A, Tomii T, Kaneko T, Iinuma S, et al. Role of active oxygen, lipid peroxidation and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut*. 1993; 34(6):732-737. <https://doi.org/10.1136/gut.34.6.732>
31. Dengiz GÖ, Gürsan N. Effects of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer models in rats. *Turk J Gastroenterol*. 2005; 16(2):85-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252198/>
32. Kim JH, Kim BW, Kwon HJ, Nam SW. Curative Effect of Selenium Against Indomethacin- Induced Gastric Ulcers in Rats. *Microbial Biotechnology*. 2011; 21(4):400-404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21532324/>

33. El-Masry TA, Elahwel AM, Emara AM. Study on treating ethanol-induced gastric lesions with omeprazole, *Nigella sativa* oil or both. *Toxicological and Environmental Chemistry*. 2010; 92:1765-1782. <https://doi.org/10.1080/02772241003730589>
34. Boyacioglu M, Kum C, Sekkin S, Yalinkilinc HS, Avci H, Epikmen ET, Karademir U. The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Clin Nutr*. 2016; 35:428-435. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.006>
35. Chattopadhyay I, Bandyopadhyay U, Biswas K, Maity P, Banerjee RK. Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radic Biol Med*. 2006; 40:1397-1408. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.016>
36. Lee IC, Baek HS, Kim SH, Moon C, Park SH, Kim SH, et al. Effect of diallyl disulfide on acute gastric mucosal damage induced by alcohol in rats. *Human and Experimental Toxicology*. 2014; 34(3):227-239. <https://doi.org/10.1177/0960327114537095>
37. Suleyman H, Cadirci E, Albayrak A, Polat B, Halici Z, Koc F, Hacimuftuoglu A, Bayir Y. Comparative study on the gastroprotective potential of some antidepressants in indomethacin-induced ulcer in rats. *Chem Biol Interact*. 2009; 180:318-324. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.03.002>