

**BAZI BİTKİ EKSTRELERİNİN
KARACİĞER ÜZERİNE ETKİSİNİN
IN VIVO ARAŞTIRILMASI**

**Aylin Şöhret ÇALIŞKAN
Yüksek Lisans Tezi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı
Temmuz-2000**

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Aylin Şöhret ÇALIŞKAN'ın "Bazı Bitki Ekstrelerinin Karaciğer Üzerine Etkisinin *In vivo* Araştırılması" başlıklı Moleküler Biyoloji Anabilim Dalındaki, Yüksel Lisans Tezi 28.07.2000 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: Yrd. Doç. Dr. Melih Zeyneloğlu	
Üye	: Prof. Dr. Ahmet ÖZATA	
Üye	: Doç. Dr. Selçuk	
Üye		
Üye	:	

Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02.08.2000 tarih ve 21/3 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Orhan ÖZER
Fen Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI BİTKİ EKSTRELERİNİN KARACİĞER ÜZERİNE ETKİSİNİN
IN VIVO ARAŞTIRILMASI

AYLİN ŞÖHRET ÇALIŞKAN

Anadolu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Moleküler Biyoloji Anabilim DalıDanışman: Yrd.Doç.Dr. Melih ZEYTİNOĞLU
2000

Karaciğer üzerinde etkili çeşitli bitki ve bitkisel kaynaklı kimyasal bileşikler bulunmaktadır. *Origanum onites* L.'den elde edilen ve uçucu bir yağ olan *Oleum origani* (kekik yağı) ve *Petroselinum crispum* (maydanoz) 'un önemi son yıllarda giderek artmaktadır. Bu bitkiler, karaciğer hastalıklarını da içeren bazı hastalıkların tedavisi için halkın kullandığı geleneksel bitkilerdir. Bu çalışmada, çeşitli amaçlarla kullanılan *Origanum onites* L. (kekik) ve *Petroselinum crispum* (maydanoz)'un karaciğer üzerine etkisi araştırılmıştır. Araştırmamızda, kendi yetiştirdiğimiz ve ortalama ağırlıkları 200-250 gr. olan *Rattus norvegicus* türü sağlıklı sıçanlar kullanılmıştır. Dört gruba ayrılan deney hayvanlarından, birinci gruba bir hafta süre ile günde bir defa 0,05 ml/kg olarak *Oleum origani* intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. İkinci gruba, bir hafta süre ile *Petroselinum crispum* suyu, üçüncü gruba ise bir ay süre ile *Petroselinum crispum* suyu içirilmiştir. Son gruba ise kontrol amacıyla intraperitoneal yolla serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilmiştir. 7 nci gün ve 30uncu gün sonunda hayvanın karaciğerinden alınan örneklerden preparatlar hazırlanarak histolojik ve sitolojik incelemeler yapılmıştır. Kullanılan deney maddelerinin In vivo olarak sıçanlarda, karaciğer harabiyeti üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Çeşitli ülkelerin halkı arasında antitümöral olduğu ve son yıllarda antiviral etkinliği de bildirilen *Oleum origani* ve *Petroselinum crispum*'un etkin mekanizması tartışılmış ve *Oleum origani*'nin karaciğer üzerinde allerjik reaksiyonlara neden olabileceği, *Petroselinum crispum*'un ise uzun süre kullanımının bazı harabiyetlere yol açacağı düşünülmüştür. Ancak ilgili mekanizmaları bulmak için daha fazla ve detaylı araştırmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Karaciğer , Kekik yağı , Maydanoz suyu

ABSTRACT

Master of Science Thesis

IN VIVO INVESTIGATIONS OF SOME PLANT EXTRACTS ON LIVER

AYLİN ŞÖHRET ÇALIŞKAN

Anadolu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Molecular Biology Program

Supervisor: Yrd.Doç.Dr. Melih ZEYTİNOĞLU
2000

Various plants, extracts and plant originated chemical compounds have effects on liver. *Petroselinum crispum* (parsley) and *Oleum origani*, which is the essential oil of *Origanum onites* L. gained importance in recent years. These traditional plants are used in folk medicine for various purposes including gastrointestinal and liver disorders. In this study, the effects of *Origanum onites* and *Petroselinum crispum* on liver are investigated. Rats (*Rattus norvegicus*) approximately weighing 200-250 gr of either sex were used as experimental animals in separate four groups. To the first group 0.05 ml/kg *Oleum origani* was injected i.p. for a week. *Petroselinum crispum* extract was applied p.o. for a week to the second group and the same extract was applied p.o. for a month. %0.9 NaCl was injected i.p. to the fourth group as a control group. Liver tissue samples of experimental animals were taken for histological and cytological preparations. The effects test substances on liver were evaluated microscopically.

Oleum origani and *Petroselinum crispum* which are reported to possess various pharmacological activities, were observed to cause allergic reactions for liver when *Oleum origani* was applied and hepatotoxic after the application of *Petroselinum crispum* extract for a month. In this experiment the mechanism of action of the effects of test substances were not determined, which requires further investigations.

Keywords: Liver, *Oleum origani*, *Petroselinum crispum*

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım sırasında bilgilerinden yararlandığım, değerli vakitlerini benim için ayıran, çalışmalarım süresince her ayrıntı ile titizlikle ilgilenen, her türlü desteği gösteren, maddi ve manevi yardımlarını her an yanımda hissettiğim danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Melih ZEYTİNOĞLU'na, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, çalışmalarım süresince bana destek olan, anlayış gösteren, tecrübelerinden yararlandığım, hocalarım başta bölüm başkanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZATA'ya ve Sayın Arş. Gör. A. Tansu KOPARAL'a her zaman ve her konuda bana destek olan Özgür HASTÜRK'e ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğerin Morfolojisi ve Hepatik Yapı.....	2
2.1.1. Karaciğerin morfolojisi.....	2
2.1.2. Karaciğerin lenf, damar ve sınırları.....	3
2.1.3. Hepatik yapı ve hepatositler.....	5
2.1.4. Ekstrahepatik safra kanalları.....	11
2.1.5. Karaciğer dokusunun yenilenmesi.....	11
2.2. Karaciğerin Fonksiyonları.....	12
2.3. Hepatoprotektivite ve Hepatoprotektif Maddeler	12
2.4. Maydanoz (<i>Petroselinum crispum</i>).....	14
2.5. Kekik (<i>Origanum onites</i> L.).....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Deney Hayvanları.....	18
3.2. Bitki (<i>Petroselinum crispum</i>) Ekstraksiyonu.....	18
3.3. <i>Oleum origani</i> 'nin Hazırlanışı.....	18
3.4. Deneysel Çalışma.....	18
3.5. Mikroskopi.....	19
3.5.1. Araştırma mikroskobu.....	19
3.5.2. Fotoğrafi.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : Serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilmiş kontrol grubu deney hayvanlarının Hematoksilin-eozin ile boyanmış karaciğerlerinin central ven'ine (A) ve portal alana (B) ait görünümü. Büyütme 40 X	26
Şekil 1 : Serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilmiş kontrol grubu deney hayvanlarının Hematoksilin-Eozinle boyanmış karaciğer hepatositlerine ait ayrıntılı görünüm (C). Büyütme 100 X	27
Şekil 2 : Bir ay süre ile maydanoz suyu içirilen deney hayvanlarının Hematoksilin-eozin ile boyanmış karaciğerlerinin central ven'ine (A) ve portal alana (B) ait görünümü. Büyütme 40 X	28
Şekil 2 : Bir ay süre ile maydanoz suyu içirilen deney hayvanlarının Hematoksilin-eozin ile boyanmış karaciğerlerinin hepatositlerine (C) ait ayrıntılı görünüm. Büyütme 100 X	29
Şekil 3 : Bir hafta süre ile kekik yağı enjeksiyonu uygulanmış (1/9'luk karışım) deney hayvanlarının Hematoksilin-Eozin ile boyanmış karaciğerlerinin central ven'ine (A) ve portal alana (B) ait görünümü. Büyütme 40 X	30
Şekil 3 : Bir hafta süre ile kekik yağı enjeksiyonu uygulanmış (1/9'luk karışım) deney hayvanlarının Hematoksilin-Eozin ile boyanmış karaciğerlerinin hepatositlerine ait ayrıntılı görünümü (C). Büyütme 100 X	31

1. GİRİŞ :

İnsanın yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli organlardan biri olan karaciğer, en kompleks metabolik aktiviteye sahip organların başında gelmektedir. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki rollerinin yanısıra ilaç biyotransformasyon merkezi olarak da karşımıza çıkmaktadır (1) . Şehirleşme ve sanayileşmede kaydedilen gelişmeler çevre kirliliği, ilaç ve kimya sanayiindeki hızlı gelişme ve dolayısıyla insanın giderek artan oranlarda sentetik ve doğal ilaçlara , nonterapötik, pestisit ve herbisitlere maruz kalmasıyla karaciğerin yükü artmaktadır. Buna bağlı olarak ta karaciğere bağlı hastalıklar örneğin; hepatitlerde dramatik bir artış olduğu görülmektedir. Virüslerin sebep olduğu hepatit, siroz, hepatokarsinoma gibi hastalıkların artmasıyla dünya çapında bu hastalıklara karşı önlem ya da tedavi amaçlı ilaç arayışı ve karaciğeri koruyucu özellikteki maddelerin önemi giderek artmakta ve son yıllarda karaciğer hastalıklarını farmakolojik olarak çözebilen bir yöntemin olmadığı kabul edilmiştir. Ancak bitkilerden elde edilen hepatoprotektif yapıların yararlı olduğu görülmüştür (3) .

Yapılan çalışmalarda (2,3,16,22,23,24) bitkiler ile karaciğer hastalıklarına karşı mücadelenin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Bazı bitkilerden elde edilerek izole edilen (kekikteki karvakrol; maydanozdaki myristisin, flavanoidler gibi) kimyasallarla karaciğer hastalıklarına karşı başarılar kazanılmıştır. Ancak, rutin kullanılan bazı ilaçlar tam olarak karaciğer problemlerini çözmeye yeterli olmamaktadır.

Araştırmamızda, hepatoprotektif etkiye sahip olabileceği düşünülen *Origanum onites* L.'den elde edilen ve uçucu bir yağ olan *Oleum origani* ve *Petroselinum crispum*'un dokular üzerindeki kısa ve uzun süreli etkileri, safra üzerine etkisi ve aralarındaki ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1. Karaciğerin Morfolojisi ve Hepatik Yapı

2.1.1. Karaciğerin Morfoloisi

Vücuttaki en büyük bez olan karaciğer (*hepar*), karın boşluğunun üst-sağ tarafındadır. Yaklaşık 1,5-2 kg ağırlığında, kırmızı-kahverengi renkte, oldukça yumuşak ve kolaylıkla zedelenebilen bir yapıdadır. Büyük hacmine karşın diğer abdominal organların tersine, bağ dokudan oluşan bağlantı ve ligamentlerle değil intraabdominal basınç ve abdominal kasların tonusu ile yerinde durmakta ve ayrıca hepatic venlerin, *V.cava inferior* ile olan bağlantısı da bu organın pozisyonunu korumasında rol oynamaktadır (4). Karaciğer; hepatositleri, bağ doku stroması, kan damarları, sinirleri, lenfatik ve stromadaki kanallar, hepatositler arasındaki sinusoidler, fibröz bağ dokuyu saran bir kapsül ve kapsüldeki serumu içerir (5). Safra safra kanal sistemine vermesiyle eksokrin bir organ olarak işlev görür (6).

İlk bakışta çeşitli bağ ve ligamentler ve bunların yerleştiği fissürler ile karaciğer sağ ve sol olmak üzere hemen iki loba ayrılabilir. Ancak, hepatic arter, portal ven ve safra kanallarının dağılımı ve segmental dallanması incelendiğinde, *Lobus hepatis dexter* (sağ lob) , *Lobus hepatis sinister* (sol lob) (T. Erbeni) *Lobus quadratus* (dörtgeni lob) ve *lobus caudatus* (kuyruksu lob) şeklindeki klasik sınıflamadan farklı olarak, *Lobus quadratus* ve *lobus caudatus*'un sol loba ait olduğu görülmektedir (4). Karaciğer lobulusları piramit şekilli olup genellikle kesitte hegzagonal şekillidirler. Karaciğerin tüm işlevlerini üstlenmiş bir yapıda olan lobulus, karaciğer için bir fonksiyonel birim niteliğindedir ve "Hepaton" olarak da adlandırılır (7).

Karaciğer lobuluslarının şekillenmesinde, karaciğer dolaşımının rolü büyüktür. Damarlara safra boşaltım yolları da eşlik eder ve böylece karaciğer mimarisi oluşur. Karaciğer lobüleri yapısının oluşumunda stromanın da rolü büyüktür (7).

Karaciğer ilk bakışta üstten diafram ile örtülü olan bir diaframatik yüze ve aşağı-arkaya bakan böylece karın içi organlarla komşuluk yaparak bu organların girinti ve çıkıntılarında dolayı düzgün olmayan bir visseral yüzeye sahiptir. Visseral yüzey ile karaciğer şu organ dokulara komşudur: Mide, duodenum, sağ böbrek, sağ

böbrek üstü bezi ve safra kesesi. Damar, sinir, lenf ve safra kanallarının girip çıktığı yer olan *porta hepatis* de bu yüzde bulunmaktadır. *Porta hepatis* sağ karaciğer lobunun alt yüzünde yer alır (7). Diyafram ile karaciğer arasındaki üçgenimsi bir alan dışında, karaciğer her yandan periton ile örtülüdür. Periton, visseral yüzde bulunan safra kesesini karaciğerin kendi dokusu gibi sarmakta, böylece safra kesesi ile karaciğer arasında sadece bağ dokusu bulunmaktadır (5,6). Karaciğeri terk ederken *porta hepatis*'i kullanmayan tek yapı, karaciğerin arkasından yukarı doğru uzanan *v. cava inferior* 'e bir ya da birkaç dal halinde doğrudan dökülen *v.hepatica* 'dır. Yine karaciğer dokusu içinde portal triatlara paralel olmayıp, tümüyle düzensiz bir şekilde dağılım gösteren tek yapı *v.hepatica* dallarıdır (4).

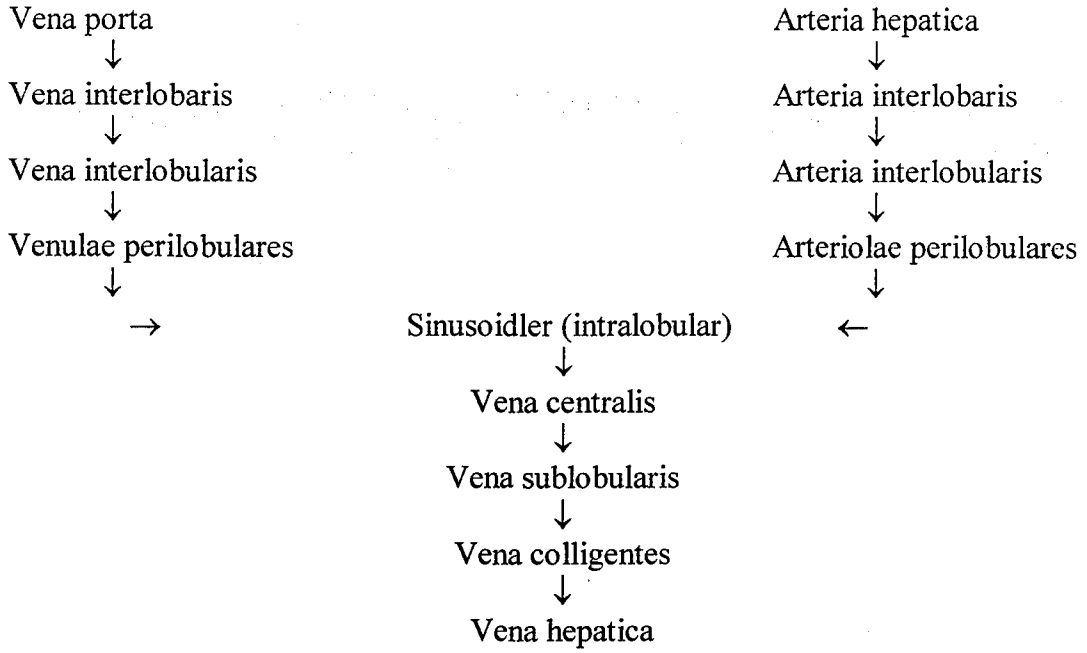
2.1.2. Karaciğerin Lenf, Damar ve Sinirleri

Karaciğerde biri fonksiyonel, diğeri arteryel olarak nitelendirilen ikili "Dual" dolaşım söz konusudur (7). Karaciğerin, diğer organlarınkinden farklılık gösteren, karmaşık bir damarlaşma düzeni vardır (6). Portal kanalları oluşturan kan damarları "interlobular damarlar" olarak adlandırılmaktadır. Portal kanal portal triatları, köşeli yüzeyi içeren ve bağ dokuyu kuşatan yapıdır. Sadece portal triatlardan oluşan interlobular damarlar sinusoidlerin içine kan göndermektedir (5).

Karaciğerle bağlantılı olan üç adet damar vardır: Portal ven (*v.porta*), hepatik arter (*a.hepatica propria*) ve hepatik ven (*v.hepatica*) (4,5)

Karaciğerde fonksiyonel olan dolaşım *vena porta* ile başlar ve karaciğere gelen kanın %75'i bu yolla gelir (7). Karaciğerin esas kendisine ait besleyici arteryel dolaşımı, *Arteria hepatica* ile karaciğere gelmektedir.

Karaciğerin dolaşım yolları aşağıda şema halinde verilmektedir.



Vena hepatica da, vena cava inferior'a dökülür.

Portal ven ve hepatic arter, karaciğer ile mide arasında uzanan periton kısmı olan omentum minus'un iki yaprağı arasında *porta hepatis*'e ulaşarak ve burada dallanmaktadırlar. Safra kanalları ve lenf damarları *porta hepatis*'ten yine bu iki yaprak arasında aşağı uzanırlar. Bu yapıların tümü, "perivasküler fibröz kapsül (ya da Glisson'un hepatobilier kapsülü)" adı verilen gevşek bir areolar doku içinde bulunmaktadır. Bu doku, karaciğer dokusu içinde portal kanallar boyunca giden damar ve kanalları yol boyunca sarmakta, beri yandan da karaciğerin fibröz kapsülüne karışarak devam etmektedir (4).

Hepatik venler (*v.hepatica*), kanı karaciğerden *v.cava inferior*'e taşırlar. Kendisini saran çok ince bir fibröz örtü ile çevre dokuya tutunmaktadır (4). Bu damar kanı hepatic arterden alır (5). Karaciğerin yapısında, arter ve safra kanallarıyla beraber bulunan *v.porta* dallarından kolaylıkla ayırt edilmektedir (4).

Karaciğer dokusunda dağılan *a.hepatica* dalları, *aorta abdominalis*'den ayrılan *truncus coeliacus*, buradan ayrılan *a.hepatica comunis* ve yine bundan ayrılan *a.hepatica propria*'dan gelirler. Daha sonra safra kanalı ve *v.porta* dalları ile birlikte hepatic arter dallarının beslediği bölgeler

arasında bir anastomos yoktur ve bu anlamda her bir dal, bir terminal (son) arter'dir (4).

Karaciğer dokusunun sinirleri, *plexus hepaticus*'dan gelir ve hem sempatik hem parasempatik lifler bulundurur. Sempatik lifler, kan damarlarını, parasempatik lifler de kanalları ve aynı zamanda kan damarlarını kuvvetlendirir (5). Sinirler de damarlar gibi *porta hepatis*'den girer ve yine safra ve kan damarlarını izleyerek dağılır. Çok az bazı sinir lifleri karaciğer hücreleri arasında seyrederek. Bu tip sinirlerin sonlanmaları halen tartışmalıdır. Karaciğer parankimasında, hem miyelini hem miyelinsiz sinir lifleri dağılmış olarak bulunmaktadır (4,5).

Karaciğerden gelen lenf sıvısının bir kısmı diyaframı geçerek aksa da, önemli bir kısmı *porta hepatis*'ten çıkan lenf damarları ile *ductus thoracicus*'a dökülmektedir. Karaciğerden gelen lenfatik sıvı içinde bol miktarda protein bulunmaktadır(4).

2.1.3. Hepatik Yapı ve Hepatositler

Karaciğerin küçük bir bölümü dışında her tarafı peritonla örtülüdür ve bunun altında ince bir bağ doku kapsülü (Glisson kapsülü) bulunmaktadır. Diğer birçok memeli hayvanda olduğu gibi, karaciğer klasik olarak birçok polihedral "hepatik lobül" den oluşmaktadır. Bu hepatik lobüller yaklaşık 1 mm. çapındadır. Histolojik kesitlerde hegzagonal görünümde ve merkezlerinde küçük bir *vena centralis* görülür ki bunlar *v.hepatica*'nın uç dalları olarak kabul edilmektedir. Lobül, kenarlarından, üçlü tüp yapılarıyla sarılmış durumdadır. Bunların her birine "portal triat" adı verilmektedir. Her bir portal triat, bir *v.porta* dalı, bir *a.hepatica* dalı ve interlobüler safra kanalcığından meydana gelmektedir. Bu üçlü yapı, bağ dokusu örtüsüyle sarılmıştır, böylece "portal kanal" veya "perivasküler fibröz kapsül" oluşturur. Her bir hepatik lobülün bir bağ doku septumu ile birbirinden ayrılması domuz gibi bazı hayvanlar dışında diğer memeli ve insanlarda görülmez. Karaciğer parankimal hücreleri, sinusoidleri, *vena centralis*'ten ışınal olarak uzanır tarzda organize olmuşlardır ve akış yönleri *vena centralis*'e doğrudur (4,8).

"Portal lobül" kavramı ile, bir safra kanalcığını besleyen ve birbirine komşu üç hepatik lobül kısımları ifade edilmektedir. Diğer bir deyişle bu kavram, histolojik değil, işlevsel bir ayrımdır. Kesitlere bakıldığında, merkezinde portal triatın yer

aldığı, sınırlarının ise üç hepatik lobülün *v.centralis*'leri arasında çekilecek çizgilere oluşan poligonal bir bölge olduğu görülmektedir (4).

Üçüncü yapı birimi "portal asinus" dur. Bu birim, kan akımı, oksijenlenme derecesi ve patolojik dejenerasyon derecesini belirtmekte son derece yararlı bir kavramdır. Bu birim, preterminal hepatik arteriol merkezi alınarak, bu merkez ve bunun beslediği parankima bölgesini belirtmektedir. Asinusun her iki yan uçları, kanın harabiyet, glikojen depolanması ve toksik travma gibi arteryel kan akımına bağlı birçok olgudan dolayı, diğer sınıflama tiplerinden daha çok, portal asinus dağılımına uymaktadır. Öte yandan ne hepatik lobül, ne de portal lobül sabit yapılar değildir ve ancak normal koşullarda gözlenmektedirler. Portal ve hepatik venlerde gelişecek bir kan basıncı farklılığı hemen kendini portal lobül yapısında gösterir. Ancak bu tür değişimler, genellikle geri dönüşümlüdür (4).

Hepatosit lobülün hücre levhasını oluşturan bir hücredir. Hepatositler karaciğerdeki hücre popülasyonunun yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Karaciğer hepatositler tarafından yerine getirilen birçok fonksiyonlara sahiptir. Bu nedenle hücre büyük bir fonksiyonel çeşitliliğe sahiptir ve bu hücrenin sitolojik özelliklerinde düzgün bir şekilde ortaya konulmaktadır. Hepatositler, genelde merkezde yer alan küresel nukleusa sahiptirler. Ancak hepatositlerin çoğu çift nukleusludur ve bu nukleuslar aynı büyüklükte dirler. Çoğu karaciğer hücre nukleusu (%50'nin üzerinde) poliploiddir. Nukleus büyüklüğü ve poliploid durum arasında karşılıklı bir ilişki vardır. Hepatosit nukleusu bir ya da daha fazla nukleolus içermektedir. Stoplazma içerikleri ise birkaç faktöre dayanmaktadır (5).

Karaciğerde hücrelerin düzenleniş şekline bakıldığında, hepatositlerin şerit halinde, ışımsal olarak *v.centralis*'ten hepatik lobül periferine doğru uzandığı görülmektedir. Işımsal uzanan bu şeritler, tek sıralı hepatositlerden oluşmaktadır. Bu tek sıra hücrelerden oluşan lamina veya tabakalar, karaciğer boyunca uzanırken aralarında interlaminal köprüler oluştururlar. Laminalar arasındaki boşluklara da "hepatik laküna" adı verilir ki bu lakünalar venöz sinuzoitleri oluşturur ve ayrıca lakünalar arasında venöz geçişleri sağlayan perforasyonlar bulunur. Portal kanal veya *v.hepatica* yakınlarındaki hepatositler bu kanal ve damarları saran bir sınırlayıcı tabaka "limiting plate" oluştururlar. Bu sınırlayıcı tabaka, damar ve safra kanallarının uç dallarının geçiş yerlerinde perfore olmuştur. Aynı şekilde bir sınırlayıcı plak karaciğer kapsülü altında bulunmaktadır (4).

Intralobüler venöz sinuzoitleri, kan kapillerlerinden daha geniştir ve hayli fazla ince endotel hücreleri ile örtülmüştür. Endotel hücreleri, bazı memeli türlerinde, örneğin, insanda gevşek aralıklı olarak dizilirler, delikler ve bazal laminaları süreklidir. Koyun, keçi ve sığır gibi diğer bazılarında ise, endotel hücreleri sürekli bir tabaka oluşturur, bazal laminaları kalındır ve hücrelerin taşıdığı deliklerin sayısı azdır (6). Bu endotel hücreleri arasında “von Kuppfer stellat hücreleri” (4), ya da kısaca “Kuppfer hücreleri” de denilen ve mononükleer fagosit sisteminin önemli bir kısmını oluşturan hücreler yer almaktadır (9). Bu hücreler, çok miktarda sitoplazma ve fagositik hücrelerde bulunan organelleri içerir (5). Ayrıca, alyuvar ve hemoglobinden kaynaklanan “Demir” de inklüzyonlarla birlikte özel demir boyası ile birlikte belirtilebilir (7).

Sinuzoit duvarı yapısı, kan ile karaciğer hücresi arasında alış verişe en uygun bir özelleşme gösterir. Bu yapılar arasında; endotel hücrelerinde pencereci “fenestrata” yapı gözlemlenmesi, endotel altında sürekli bir bazal lamina bulunmayışı, Disse aralığında yer alan ve sinuzoite destek olan bağ dokusu hücreleri ile liflerinin (retiküler liflerin) gevşek bir yapıda oluşu sayılabilir (9).

Portal kanaldaki hepatik arterlerin dalları, daha alt dalları aracılığıyla, çeşitli şekillerde kanı sinuzoitlere iletirler. Bu yollardan en çok görüleni, arteryel kapillerlerin, interlobüler hepatik kanallar etrafında pleksuslar yaparak hepatik portal ven dallarına, inlet venüllerine ve ya doğrudan hepatik sinuzoitlere dökülmesidir. Arteryel kanın bir kısmı da, böyle bir kapiler ağına uğramadan doğrudan sinuzoitlere dökülür, fakat bu toplam akışın çok küçük bir kısmını oluşturur. Sinuzoitler, lobulus içi kan dolaşımı ağını oluşturur (7). Karaciğer lobullerinde kanın sinuzoitlerdeki akış yönü , lobulün çevresinden merkezine doğrudur (6) . Dolayısıyla sinuzoitlerde hem venöz kan, hem arteryel kan bulunur. Arteryel kan hepatosit beslenmesiyle ilgilidir.

Karaciğerin herhangi bir bölgesine, herhangi bir zamanda akan kanın bileşimi, miktarı ve hızı o andaki gereksinimlere göre sfinkter işlevleri ile ayarlanır. Bu sfinkter işlevleri, inlet venülleri, hepatik arter dalları ve sinuzoitlerin kontraktil duvarlarında bulunmaktadır (4).

Sinuzoitler ile hepatosit laminaları arasında “Disse perisinuzoidal aralıkları” bulunur. Genellikle her bir hepatositin iki yüzü Disse aralıklarıyla birleşir (5). Bu aralıklar, anoksik koşullarda esneme ve genişleme özelliği taşımaktadır. Disse aralıklarında, retikulin lifleri, fagositik hücrelerin ve hepatositlerin mikravillus ve

uzantıları görülür. Lobül periferine doğru gidildikçe, Disse aralığı “Moll aralığı” ile devam eder. Moll aralığı, portal kanalda bulunan damar ve safra kanallarını sararak, hepatositlerden oluşan sınırlayıcı plak ile bu damarlar arasında bir mesafenin oluşmasını sağlar. Birçok organda olduğu gibi, karaciğerde de lenf damarları kök uçlarla ve Moll aralığından başlar. Disse aralığında bazen adipositler de görülebilmektedir (5).

Sinuzoitler, perilobüler venüllerden oluşan ve birbirleriyle anastomozlaşarak vena centralise açılan kılcal kan damarlarıdır. Perilobüler venülleri, portal venler verir. Portal venin içerdiği kan, perilobüler venüller yoluyla sinuzoitlere geçtiği gibi, hepatic arterlerin de sinuzoitlere açılmaları nedeniyle bu yapılar her iki damardan gelen kanı, ortaklaşa olarak içerirler (6). Sinuzoitlerdeki kan, hepatic lobüllerden *v.centralis*'e doğru akar. *V.centralis*'ler birleşerek interlobüler venleri (*vv.interlobulares*) ve bunlar da *v.hepatica*'ları oluşturarak kanı karaciğerden *v.cava inferior*'a taşırlar (4). Son yapılan çalışmalar, bu venlerin sindirim kanalı venleri tipinde olduğu ve *v.hepatica*'dan alınan sirküler yapıların ise daha çok noradrenaline duyarlı olduğunu ortaya koymuştur (10).

Hepatositlerde üretilen safra, yaygın bir sistem oluşturan safra kanal sistemi aracılığıyla, safra kesesine taşınır (6). Hepatic lobüllerde, çok küçük safra kanalcıkları, her bir hepatositi (hepatositlerin venöz sinuzoitlere bakan yüzleri dışında) poligonal bir ağ şeklinde tümüyle sarar. Bir başka deyişle, küçük safra kanalcıklarının duvarları, etrafını çevreleyen hepatositlerin membranları tarafından oluşturulur. Hepatic lobül periferine doğru gidildikçe, bu kanalcıklar çok ince “intralobüler safra kanalcıkları” na karışırlar. Bu intralobüler safra kanalcıklarına, “terminal kanalcıklar” ya da “Hering kanalları” adı verilir. Hering kanalları, kübik epitelle döşelidir ve bu şekilde terminal plakları delerek portal kanalda bulunan “interlobuler” hepatic kanallara akmaktadır (4,5,6).

Safra, küçük kanallardan büyüklerine doğru akar. Yani safra akışı lobülün merkezinden çevresine doğrudur (6). Hering kanalları, safra sisteminin diğer kanallarından hem yapısal hem de kimyasal ve fiziksel etkilere karşı reaksiyonları açısından farklılıklara sahiptir. Portal kanaldaki safra sistemini döşeyen kübik yapıdaki epitel, yerini giderek silindirik epitele bırakır, bu arada kolesterol ve yağ damlacıkları sitoplasmada görülebilir (5).

Kan, hepatosit ve safra kanalcıkları arasındaki ilişkiye bakıldığında, kana verilen “horseradish peroxidase” gibi enzimlerin rahatlıkla sinuzoitlerdeki endoteller arası aralıklardan geçerek hepatositlere eriştikleri, fakat hepatositlerin “tight junction” tipindeki tutunma yerlerini aşamayıp safra kanalcıklarına geçemedikleri görülmüştür. Dolayısıyla kan ile gelen maddelerin safra kanalcıklarına geçebilmeleri için mutlaka hepatosit sitoplasması içinden geçmesi ve safraya salgılanmaları gerekmektedir (4).

Büyük yapısı, işgal ettiği alanın önemi ve metabolik işlevlerine rağmen, hepatositler arasında hemen hiçbir iş bölümü ve fark yoktur (11) ve tüm karaciğer dokusunda sadece dört ayrı tip doku görülür (5):

- Kan damarları
- Safra kanal ve kanalcıkları
- Doku makrofajları (Kupffer hücreleri)
- Hepatositler ya da karaciğer parenkima hücreleri

Hepatositler, karaciğerdeki hücrelerin yaklaşık %80’ini oluşturur ve barsaklardan gelen besinleri işler, çeşitli madde sentezi, degradasyonu ve depolanmasını yürütür (7)

Hepatik lobuller kanlanma derecesine göre, kendi içinde çeşitli bölgelere ayrılır:

- Peripoortal bölge (1. Zon)
- Sentralobüler bölge (3. Zon)
- Ara bölge (İnterlobüler alan) (2. Zon)

Oksijen basıncı periportal bölgede en yüksek ve dolayısıyla mitokondrial aktivite bu bölgede çok fazladır. Sentralobüler bölge, hepatik kan azalmasına en duyarlı ve bu nedenle en çok yıpranan bölgedir. Direkt hepatotoksik ajanlar, kendilerini ilk karşılayan yer olan periportal bölge (1. Zon)’de en çok yıpranmaya neden olurlar. İndirekt hepatotoksik ajanlar ise, sentralobüler (3. Zon) ve interlobüler (2. Zon) alanda yıpranmaya neden olurlar (7).

Toksik maddelerle etkilenen barsak epitel hücrelerinin çok yüksek olan yenilenme hızlarının aksine, besinlerin yanı sıra kanla gelen toksik ajanlardan da etkilenen hepatositlerin yenilenme hızları nispeten daha yavaş ve daha kontrollüdür. Bir sıçan karaciğerinin üçte ikisi parsiyel hepatektomi ile alınırsa, hemen proliferasyona başlayan doku, iki hafta içinde bu organı eski normal boyutlarına

ulaştırabilmektedir. Barsak hücrelerine göre daha yavaş yenilenmesinin sebebi, toksik ajanların burada çok daha yoğun olmasıdır (6).

Embriyonik endoderm hücrelerinden gelişen hepatositlere yakından bakıldığında %20 gibi yüksek oranda mitokondri, lizozom, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, granüler ve agranüler endoplazmik retikulum (GER ve AER) görülür. Bu görünüm, karaciğerde oldukça yüksek bir metabolik etkinlik bulunduğunun işaretidir. Glikojen granülleri ve lipid vakuolleri en fazla bulunan depo materyaldir. Kristal yapıda üreaz gibi enzimler içeren peroksizomal vakuoller, bu hücrelerin karakteristik özellikleridir ve aynı zamanda kompleks metabolik yol ve işlevlerin varlığını gösterir. Hemosiyenin ve ferritin kristalleri içeren, demir depolayan vakuollerin varlığı, bu hücrelerin demir metabolizmasında da önemli rol oynadığını gösterir. Safra kanalcıklarını oluşturan hepatosit yüzeyinde ise çok sayıda membrana tutunmuş vezikül kümeleri bulunur. Dolayısıyla, hepatositlerde birçok metabolik aktivite ve buna uygun yapılar bulunmaktadır (1,11,12).

AER, genellikle diğer hücrelerde çok az oranda bulunur ve endoplazmik retikulumun düzgün kısmını oluştururlar. Söz konusu bu yapı, genellikle sentezlenen proteinleri Golgi'ye doğru taşıyan veziküllerin tomurcuklandığı geçiş bölgesidir. Ancak, lipid metabolizmasının aktif olduğu hücrelerde, AER lipid metabolizmasında rol oynayan enzimleri bulundurduğundan hepatositlerde daha fazla yer kaplamaktadır (11).

Hepatosit AER'u fraksiyonlandığında mikrozomlar oluşur. Mikrozomlar, kolesterol, lipoprotein, safra asitleri ve steroid hormon metabolizması, bilirubin-glukurorat konjugantlarının oluşumu ve birçok terapötik maddenin metabolik dönüşümünde rol oynayan enzimlerin yerleşmiş olduğu yerdir. Nitekim, ekzokrin pankreas hücresinde AER oranı %1'den daha az iken, hepatositteki AER oranı %16, fenobarbital gibi ilaçlar verildiğinde ise detoksifiye edici enzim sentezi arttığı ve AER yüzey alanında yaklaşık iki katlık bir genişleme ile daha fazla yer kapladığı görülmektedir. İlaç verilmesi kesildiğinde ise otofagozom gibi lizozomal aktiviteyle AER oranı eski düzeyine inmektedir (11).

2.1.4. Ekstrahepatik Safra Kanalları

Birbiriyle birleşerek daha büyük kanallar oluşturan interlobular safra kanalları, sonuçta sağ lobdan (*ductus hepaticus dexter*) ve sol lobdan (*d.hepaticus sinister*) olmak üzere iki ana kol halinde porta hepatisten çıkmaktadır. Bu iki kanalın birleşmesiyle oluşan ortak kanala (*d.hepaticus communis*), safra kesesinden gelen kanal (*d.cysticus*) da katılarak esas safra kanalını (*d.choledochus*) oluşturur. Bu safra kanalı, duodenumun lümenine açılır. Genellikle, lümenine açılmadan önce pankreas ekzokrin salgısını taşıyan pankreas kanalı (*d.pancreaticus*) da duodenum duvarı içinde safra kanalına karışır ve burada bir genişleme görülür ki bu yapıya “Hepatopankreatik Ampulla (Vater ampullası)” adı verilmektedir. Böylece, pankreas ve safra salgısı genellikle aynı yerden lümenine akarlar. Pankreas kanalı ve safra kanallarındaki sfinkterlere ek olarak, hepatopankreatik ampullada bulunan “Oddi sfinkteri” ile safra ve pankreas ekzokrin salgısının duodenum lümenine akışı kontrol edilir (4).

2.1.5. Karaciğer Dokusunun Yenilenmesi

Karaciğer, çok fazla yenilenme yeteneği olan bir organdır. Toksik etkenlerle yıpranan veya operasyon sonucu bir parçası eksilen karaciğer dokusunda, organın sağlam kalan hücreleri mitoz yoluyla çoğalırlar ve kısa zamanda organın eski büyüklüğünü almasını sağlarlar. Sıçanda karaciğer, deneysel yolla çıkarılan parçasının %75’ini yeniler. Karaciğerde yenilenme olayını kalonlar düzenler. Kalonlar, kanda bulunurlar. Her doku için özel bir kalon çeşidi vardır. Dokuya has kalonu, yine o dokunun hücreleri üretirler. Her dokuda üretilen kalon, kanda belirli bir düzeyde bulunduğu, kendi hücrelerinin bölünmelerini engeller. Yani kalonların antimitotik etkileri vardır.

Karaciğer dokusunda herhangi bir nedenle azalma meydana geldiğinde, ürettiği kalonların total miktarı azalacağından, antimitotik etki ortadan kalkacak ve dokuda mitoz patlaması meydana gelecektir. Hücrelerin çoğalması sonucu, doku kitlesi eski büyüklüğüne eriştiğinde, kalon miktarı da fazlalaşmış olur ve kalonun antimitotik etkisiyle dokudaki bölünmeler durur (5,6) aynı zamanda, maydanöz tohum yağının yağının hepatik rejenerasyonu uyarıcı rol oynadığı bilinmektedir (13).

2.2. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğerin fonksiyonları üç ana grupta incelenebilir.

1. Vasküler işlevler:

Burada daha çok kan filtrasyonu ve depolanması söz konusudur.

2. Sekestrasyon ve Ekskresyon:

Bu işlevlerden safra oluşumu ve salgılanması anlaşılmaktadır.

3. Metabolik işlevler:

Burada karbonhidrat, yağ, protein metabolizması söz konusudur.

2.3. Hepatoprotektivite ve Hepatoprotektif Maddeler

Karaciğer hastalıkları ve hepatotoksisite için radikal bir tedavi, klasik olarak önerilmemektedir (59). Vitaminler, kortikosteroidler ve neomisin gibi antibiyotikler (bakterilerce oluşturulan toksinleri minimize etmek için), penisilamin ve prolin analogları verilmekte ise de, özellikle karaciğer yağlanması, fibroz ve sirozda spesifik bir terapinin olmadığı bilinmektedir (59). İnterferon tedavisi denenmeye ve kullanılmaya başlanmış, ancak interferonların istenilmeyen yan etkileri bildirilmeye başlanmıştır (14).

Bitkisel kökenli hepatoprotektif etkiye sahip maddeler uzun zamandan beri halk arasında kullanılmakta ve bu yöndeki bilimsel araştırmalar giderek artmaktadır. Örneğin,

Gundelio tournefortii L. (kenger)

Silybum marianum (L.) Gaertn. (devedikeni)

Rosa canina L. (kuşburnu)

Fumaria officinalis L. (şahtere)

Tamarindus indica L. (demirhindi)

gibi bitkilerin ülkemiz halk arasında karaciğer hastalıkları için kullanılmakta olduğu bilinmektedir (15). Gerçektende devedikeninden elde edilen flavonoit yapısındaki silimarin karaciğer harabiyetlerine karşı son derece etkili olduğu bulunmuştur (57) ve artık bazı Avrupa ülkelerinde kullanıma girmiş (17), son yıllarda ülkemiz kliniklerinde denenmeye ve kullanılmaya başlanmıştır (17,18)

Ayrıca, bitkisel kökenli birçok maddenin antimitojenik olduğu (19), bunlar arasında flavonoid (20), kumarin yapısında maddeler olduğu bildirilmektedir (21). Yapılan *in vitro* ve *in vivo* testlerde hepatoprotektif olduğu bildirilen bitkiler (ve etken maddeleri)'nden bazıları şunlardır;

<i>Allium sativum</i>	(S-allil merkaptosistein) (22)
<i>Artemisia capillaris</i>	(ekstre) (58)
<i>Butea monosperma</i>	(butrin, isobutrin) (24)
<i>Buddleja officinalis</i>	(flavonoid) (25)
<i>Capparis spinosa</i>	(sulu ekstre) (26)
<i>Cassia tora</i>	(naftopiron glikozitler) (27,28)
<i>Crepis rvepelli</i>	(ekstre) (23)
<i>Eclipta alba</i>	(ekstre) (29,30)
<i>Eupatorium cannabinum</i>	(ekstre) (31)
<i>Panax ginseng</i>	(ginsenositler) (32)
<i>Sambucus formosana</i>	(amirin palmitatlar, sambuculin) (33)
<i>Schizandra chinensis</i>	(lignanlar) (34)
<i>Silybum marianum</i>	(flavonoid) (35)
<i>Solanum incanum</i>	(karpesterol) (36)
<i>Wedelia calendulacea</i>	(kumestanlar) (37)

İlgi çeken bir nokta yukarıda adı geçen bitkiler gibi hepatoprotektif etkiye sahip birçok bitkinin, hepatoprotektivitenin yanısıra, diğer birçok aktiviteye de sahip olmalarıdır. Örneğin, yukarıda hepatoprotektif etkisi olduğu bildirilen sarmsağın (*Allium sativum* L.), aynı zamanda antiviral (38), antibakteriyal , plazmakolesterol düzeyini düşürücü , immunostimulatör etkili olduğu bulunmuştur (16).

Etken maddesi bilinmeyen fakat kuşaklar boyu hepatoprotektif olarak kullanılan, ya da üzerinde çalışılan ve etken maddesinin açıklanmaya başladığı birçok bitki vardır. Örneğin, sadece Hindistan'da hepatoprotektif amaçla kullanılan 33 patentli bitkisel formulasyon, 40 ayrı familya ve 100'den fazla bitki bulunmaktadır ki bunların birçoğu üzerinde farmakolojik çalışma yapılmamıştır (39). Bitki örtüsünün zengin olduğu ülkemizde hepatoprotektif etkisi olduğu bildirilen bitki türü sayısı 100'ün üzerindedir ve bunların kimyasal yapısı üzerinde, yeterli çalışma yapılmadığı görülmüştür.

Yukarıda verilen çeşitli bitkilerde bulunan hepatoprotektif etkili maddelerden flavonoit, lignan, flavolignan, iridoit, saponin, saikosapaninlerin yanısıra, değişik bitki ekstresinin de hepatoprotektif etkili maddeler arasında yer aldığı bilinmektedir (39).

2.4. Maydanoz (*Petroselinum crispum*)

Maydanoz, *Petroselinum crispum* (Miller) (Umbelliferae) türünün olgun tohumlarıdır (40). Batı Asya ve Avrupa'da iki yılda bir olan bir bitkidir. Bu tür elli-seksen santimetre yükseklikte , tüysüz , yeşilimsiye renkli çiçekleri olan , özel kokulu bir bitkidir (40). Bu bitki aromatik yaprakları için dünyanın birçok yerinde yaygın olarak yetiştirilmektedir. Tohumları yumuşak, düz, kaygan ve çizgilidir. Tohumları oldukça yavaş çimlendiği için çimlenmeyi hızlandırmak için genellikle toprak önceden ıslatılmaktadır (13).

Maydanozun medikal yararları hala tartışılrsa da eskiden şimdiki kullanımından daha fazla hastalık için bir ilaç olarak göz önünde tutulmuştur. Bu bitkinin, küçük kuşlara ve papağanlara öldürücü etkisi olduğu söylenmektedir (41).

Maydanozun Medikal Etkisi ve Kullanımı :

Maydanozun kullanım alanı çoktur ve bu sadece yemek pişirme ile ilgili anlamı ile sınırlandırılmamıştır. Yapraklar ve gövde özellikle süs amacıyla veya baharat olarak yemeklerde kullanılmaktadır (42).

Medikal olarak iki yıllık kökler kullanılır. Ayrıca, yapraklar maydanoz çayı yapmak için kurutulur ve tohumlar apiol olarak adlandırılan bir yağın ekstraksiyonu için kullanılır. Medikal amaçlar için tohumların en iyi çeşidi üç katlı yosun gibi kıvrılmış varyetelerinden sağlanmaktadır (41). Maydanoz, hazır ilaç yapılmasında kullanılmaktadır. Özel ot karışımı (maydanoz, meyan kökü, acı biber ve kuşburnü gülü) ile beslenmiş tavuk yumurtalarının kolesterol içeriğinin daha düşük olduğunu bildirmektedir (58).

Ezilmiş yapraklar, kanserojen tümörleri dağıtmak amacıyla kullanılmaktadır. Uterus rahatsızlıkları için de kullanılmaktadır. Araştırmalar sonucunda, maydanozun böbrek tıkanıklığına, böbrek taşına, sarılığa, ödeme iyi geldiği ortaya çıkarılmıştır (57).

Sıvı ekstrakt hem tohum, hem de kökten yapılmaktadır. Kökten yapılan ekstrakt, böbrekte , bitkinin diğer kısımlarından daha kolayca hareket etmektedir. Tohumdan elde edilen yağ (apiol) düzenli dozlarda verildiği zaman ateşe, astıma (13) iyi gelmektedir (41). Maydanoz tohum yağı parfümlere , sabunlara ve kremlere hoş koku vermek amacıyla kullanılmaktadır . ayrıca, maydanoz tohum yağının karaciğer regülasyonunu uyardığı tespit edilmiştir. Bazen, bu bitki süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir (13). Ezilmiş yapraklar, yara şişliklerinde halk arasında haricen kullanılmaktadır. Ayrıca, böcek ısırıklarını hafifletmek için, deri parazitleri ve bittten kurtulmak için kullanılmaktadır. Bitkinin çeşitli kısımları idrar torbası tümörlerinde , göğüs, deri, karaciğer, dalak, tiroit ve küçük dil tümörlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca, maydanozun antimikrobiyal, ishal edici ve vücudu kuvvetlendirici özellikleri vardır. Maydanoz otu çayı, safra taşını tedavi etmek amacıyla da kullanılmaktadır (58). Maydanoz daha çok sindirime yardımıyla bilinmektedir. Bu nedenle, maydanoz hemen her yemekte ve restoranlarda tabak süsü olarak kullanılmaktadır. Menstruasyon ağrılarını azaltır ve kan basıncını düzenler (43).

Maydanoz kökü aromatikdir ve tatlımsı bir tada sahiptir. Nişasta, müsilaj, şeker , uçucu yağ ve apiin içerir. Maydanoz meyve ya da tohumu kökten daha fazla oranda uçucu yağ içermektedir. Bu yağ apiollerden oluşmaktadır. Apiol çürümüş taze meyvelerin eter ve çözücüde distile edilerek ekstraksiyonunun yapılmasıyla hazırlanır. Apiol günümüzde büyük oranda sıtmal hastalıklar için kullanılmaktadır (41). meyveden alınmış karakteristik yağ merkezi sinir sistemi üzerinde güçlü etkiye sahiptir (55). Maydanoz yaprak yağı %85 oranında myristisin içermektedir (44). Myristisin ve kumarin üzerinde yapılan araştırmalar, vücuttaki enzimlerde kolayca değişiklik olabileceğini göstermiştir .

Günümüzdeki çalışmalar, fare karaciğerinde maydanoz yaprağının aktif kısmı ve myristisinle glutathion S-transferaz (GST)'nin seviyesini belirlemek için yapılmıştır. Albino fareye 5-50 mg/gün doz myristisin verildiğinde, karaciğerde kontrol grubuna göre GST spesifik aktivitesinin 4-14 kat attığı gösterilmiştir. Myristisin tedavisi GST seviyelerinde açık bir değişikliğe neden olmaktadır. Bu sonuçlar, myristisinin kimyasal engelleyici ajan olabileceğini ortaya atmaktadır. GST, özellikle kanserojenler için iyileştirici özelliğe sahiptir (45). Ayrıca , hücreye giren maddeleri kendine bağlayarak taşımaktadır. Bu enzimdeki glutatyon zararlı maddeleri kendine bağlayarak zararsız hale getirmektedir (46).

Yeşil yapraklar, kalsiyum, demir, flavonoid, C vitamini kaynağıdır. Bununla beraber, parfümeride kullanılan maydanoz yağının cilt hastalıklarına neden olabileceği gösterilmiştir. Bir fabrikada sürekli maydanoz hazırlayan işçi kadınların çoğunda gelişmiş deride ve ellerde iltihaplanma, mor lekeler ve bunu izleyen çıbanlar görülmüştür (47).

Maydanozun aşırı dozda alınması, baş dönmesi, sağırılık, kan basıncı düşmesi ve felce neden olmaktadır. Karaciğer ve böbrekteki yağların bozulmasına maydanozdaki myristisinin neden olduğu gösterilmiştir (43). Maydanoz, furanokumarin , fitoaleksinin, bergapten ve ksontotoksin içermektedir. Bunlar, fotomutajenik ve fotokarsinojeniktirler (48).

2.5. Kekik (*Origanum onites* L.) :

Kekik adı ile anılan birden fazla bitki türü bulunmaktadır ve bu bitkilerin ortak özelliklerinin başında “Timol” ve “karvakrol” gibi karakteristik koku veren uçucu bileşenlere sahip olma gelir. İçindeki karvakrolün güçlü bir antioksidan olduğu gösterilmiştir (49). Halk arasında kekik ile anılan *Origanum onites* L. son yıllarda Türkiye'nin bir dış satış ürünü olarak, giderek artan bir ekonomik değer kazanmış, öte yandan bu artan ekonomik öneme paralel olarak doğadan aşırı miktarda toplanması sonucunda ekosistemden yok olma tehlikesi ile karlı karşıya kalmıştır (52).

Origanum onites L.'nin oldukça çok faydası bulunmaktadır. Bunların başında şunlar gelmektedir: soğuk algınlığına karşı, kaynatılmış suyunun içildiği (50,51) ya da kekik uçucu yağının sırtta sürülerek haricen kullanıldığı bilinmektedir. *Origanum onites* L. , aynı zamanda karaciğer hastalıkları ve “anti-tümör” etkileri nedeniyle, özellikle Ortaçağ'da kullanıldığı bildirilmektedir (52).

Karvakrol ile yapılan bir çalışmada, karaciğer harabiyetinin bir göstergesi olarak ölçülen transaminas düzeylerinde dikkate değer bir azalmaya yol açtığı gözlenmektedir (52).

Görüldüğü gibi, kekik neredeyse insanlık tarihi ve uygarlıklar kadar eski bir kullanıma sahiptir. Sadece tek bir fizyolojik sistem için kullanılmamıştır. Sindirim sistemi başta olmak üzere, başlıca şu sistemler için kullanıldığı görülmektedir (52).

- Sindirim sistemi

- Solunum sistemi
- Kardiyovasküler
- Ürogenital (diüretik, böbrek taş ve kumlarını düşürücü olarak)
- Safra arttırıcı
- Endokrin (anti-diabetik)
- Santral sinir sistemi
- Kemoterapötik (antiparaziter)
- Sindirim sisteminde antimikrobiyal
- Antitümoral ve hepatik
- Antiviral
- Haricen antiseptik olarak kullanılır.

Uçucu yağ içindeki ara bileşenler, karvakrol (% 65,91), linalool (%14,84), timol (%3,64), p-simen (%3,24), g-terpinen (%2,08) oranlarında bulunmuştur (52).

Bin yıllardan bu yana kullanılmakta olmasına rağmen son yıllarda *Oleum origani* 'nin etnomedikal kullanımı konusunda yeni bilgiler sunulmuş ve bu yeni bilgiler ışığında "kekik" adı ile bilinen ve ülkemizde yaygın bitki türü olan *Origanum onites* L. türünün , etnomedikal kullanımına paralel olarak, karaciğer üzerine etkisinin var olup olmadığının ortaya konulması bu çalışmayla amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Araştırmamızda her iki cinsten 200-250 gr'lık sağlıklı albina sıçanlar (*Rattus norvegicus*) seçilmiş ve kullanılmıştır. Seçilen deney hayvanları deney süresince iyi yalıtılmış odalarda tutulmuş, çeşme suyu ve standart yem ile beslenmişlerdir.

3.2. Bitki (*Petroselinum crispum*) Ekstraksiyonu:

Petroselinum crispum (maydanoz) ekstraksiyonu hazırlanırken, 5 gr maydanoz yaprağı 100 ml su içinde kaynatılmıştır. Kaynatma işleminden sonra elde edilen maydanoz suyunu 1000 ml'ye tamamlamak için üzerine steril distile su ilave edilmiştir.

3.3. *Oleum origani*'nin Hazırlanışı:

Oleum origani İzmir'den toplanmış *Origanum onites* L.'nin damıtılması ile TBAM laboratuvarlarında hazırlanmıştır. *Oleum origani* alüminyum folyoya sarılı şişelerde ışıktan korunarak ve buzdolabında +4 ° C 'de saklanarak kullanılmıştır.

3.4. Deneysel Çalışma

Araştırmamızda dört gruba ayrılmış sıçanlarla çalışılmıştır. I'nci grup sıçanlara bir hafta süre ile kontrol amacıyla serum fizyolojik enjeksiyonu, II'nci grup sıçanlara bir hafta süre ile 1 ml kekik yağı, 9 ml zeytinyağı karışım solüsyonundan (0,05 ml) enjeksiyon yapılmış, III'ncü gruba ise bir hafta süre ile maydanoz suyu uygulanmış, IV'ncü gruba da bir ay süre ile maydanoz suyu uygulanmıştır. Enjeksiyon işlemleri intraperitoneal olarak yedi gün devam etmiştir.

Daha önceki çalışmalarda *oleum origani* için letal doz olarak saptanan doz (0,02 ml. 200 gr. deney hayvanı için) deneylerimizde kullanılmıştır.

Deneyisel çalışmaların sonunda deney hayvanlarının tümü dietileter ile anestezi edilmiştir. Bayıltılarak olarak disekte edilen deney hayvanlarının karaciğerleri alındıktan sonra kalbi kesilerek öldürülmüştür. Sıçanların karaciğerleri, tespit için %10'luk formole koyulmuştur.

Deneyimizde, karaciğerden alınan dokuların tespit işlemi için %10'luk formol, 24 saat süreyle kullanılmış, sonra dokular üç saat süreyle akar çeşme suyunda yıkanmıştır. Ardından dokuların suyunu gidermek amacıyla alkol serileri (%50→%40→%30→%10) birer saat olarak uygulanmıştır. Parlatma ve saydamlaştırma işlemlerinde ise Xylol I'de 10 dakika Xylol II'de ise kontrollü olarak tutulmuştur. Daha sonra doku parçaları, erimiş parafin I, II ve III'de birer saat tutulmuştur. Parafin bloklara gömülen dokular setleşmesi için buzdolabına konmuş, ertesi gün ise mikrotomda 5 mikronluk kesitler alınarak boyama işlemin geçilmiştir. Boyamada, kesiti alınmış dokular, Xylol I'de 45 dakika, Xylol II'de 15 dakika tutularak parafinden arındırılmıştır. Ardından Xylol'ün uzaklaştırılması için alçalan alkol serilerinden (%100→%90→%80→%70→%60→%50) beşer dakika olmak üzere geçirilmiştir. Sonra kesitler 5 dakika distile suya konulup önce 2 dakika hemotoksilenle (daha sonra fazla boya gidinceye kadar distile su ile yıkanır), sonra 3 dakika eosinle kesitler boyanmıştır. Daha sonra da fazla boya gidinceye kadar çeşme suyu ile yıkanmıştır. En son işlem olarak da suyu geri almak amacıyla yükselen alkol serilerinden birer dakika olmak üzere geçirilmiştir. Hafifçe kurulan lama, entellan damlatılarak lamelle kapatılmıştır.

3.5. Mikroskobi:

3.5.1. Araştırma Mikroskobu:

Oleum origani (kekik yağı) enjeksiyonu ve *petroselinum crispum* (maydanoz suyu) uygulanan deney hayvanlarının karaciğerlerinden alınan örnekler, Olympus BX-50 mikroskobu ile önce histolojik ve sonra sitolojik olarak incelenmiştir.

3.5.2. Fotoğrafi:

Fotoğraf çekimleri sırasında Olympus PM-30 fotoğraf makinası kullanılmıştır.

4. BULGULAR:

Deneyssel alışmamızda serum fizyolojik ve 1/9 (kekik yağı / zeytin yağı) oranında olmak üzere 0,05 ml kekik yağı dilüsyonu yedi gün süreyle enjeksiyon amacıyla kullanılmıştır. Diğer iki sıçan gruplarına ise bir hafta ve bir ay olmak üzere maydanoz suyu iirilmıştir. Yapılan deneyssel çalışmalarımızda kekik yağı dilüsyonu enjekte edilen sıçan gruplarının ilk on dakikanın dışında çok sağlıklı oldukları gözlenmiştir. Diğer maydanoz suyu içirilen sıçan gruplarında ise bir hafta ve bir ay süren deney süresince herhangi bir davranış ve tutum değişikliğine rastlanmamıştır. Fakat yedi gün süreyle kekik yağı dilüsyonu enjekte edilen sıçan gruplarının karaciğerleri üzerinde beyaz renkli kabartı biçiminde olağan dışı yapılar belirlenmiştir.

Yaşamlarını sürdüren tüm deney grubu hayvanları, incelemeye alınmış, özellikle histolojik doku içeren bir dizi araştırmaya tabi tutulmuşlardır.

Histolojik Bulgular:

Çalışmamızda, sıçanlar üzerine yedi gün süre ile uygulanan kekik yağının 0,05 ml'lik ve serum fizyolojinin intraperitoneal enjeksiyonundan sonra; bir hafta ve bir ay olmak üzere içirilen maydanoz suyundan sonra dokuların tesbit edilmesi (%10'luk formaldehit), kesit alınması (~3-5 mikron) ve Hematoksilin-Eosin ile boyanma işlemlerinin ardından , tüm dokular incelenmeye alınmıştır.

a) Kontrol Grubu:

Deney hayvanlarımızda yapılan incelemeler sonucunda, karaciğer lobüllerini oluşturan karaciğer hücre kordonlarının, vena centralis etrafında radial olarak dağıldığı gözlenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda karaciğer hücre kordonlarının belirgin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca vena centralis etrafındaki bu hücre kordonlarının düzgün olduğu tespit edilmiştir (şekil 1-A).

Çalışmamızda hepatosit kordonları arasındaki sinüzoidlerin de vena centralise doğru radial olarak açıldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda sinüzoidlerin

düzdün bir şekilde uzandığı belirlenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda vena centralis etrafındaki bu sinüzoidlerin belirgin olduğu gözlenmiştir (şekil 1-A).

Araştırmamız sonucu, central ven çeper endotel sınırlarının belirgin olduğu gözlenmiştir. Bununla beraber central ven etrafındaki çeper endotelinin, belirgin olduğu saptanmıştır. Bu çeper endotelinin aynı zamanda kesintisiz devam ettiği belirlenmiştir (şekil 1-A).

Portal alanın ayrıntılı bir biçimde incelenmesi sonucunda hepatic arterin çeper endotelinin belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, portal venin çeper endotelinin de düzdün olduğu gözlenmiştir. Portal venin belirgin ve kesintisiz bir şekilde olduğu izlenmiştir (şekil 1-B).

Deney sonucunda sıçanlardan alınan karaciğerlerin ışık mikroskopunda incelemesi sonucunda , hepatositlerin koyu bazofilik boyandığı saptanmıştır. Hepatositlerin koyu sitoplasmalı oldukları belirlenmiştir. Her bir hepatositin oldukça büyük olduğu gözlenmiştir. Hepatositlerdeki iri ve sık granüllerin varlığı net biçimde tespit edilmiştir (şekil 1-C).

Araştırmamız sonucunda , hepatositlerin bir ya da iki iri nukleusa sahip oldukları saptanmıştır. Nukleusların yuvarlak olduğu belirlenmiştir. Bu nukleusların büyük olduğu net biçimde izlenmiştir. Deney sonunda yapılan incelemelerde hepatosit nukleusunun belirgin olduğu ve koyu boyandığı izlenmiştir. Hepatosit nukleusunun genelde merkezde bulunduğu gözlenmiştir. İncelemeler sonucu hepatosit hücre çeperlerinin net biçimde belirlendiği tespit edilmiştir. Hepatositlerde yer alan dairesel nukleuslar dikkati çekmektedir. Ayrıca hepatositlerdeki kromotin yoğunlukları belirlenmiştir (şekil 1-C).

b) Maydanoz suyu uygulanan I. deney grubu:

Deneyisel araştırmamızda , bir hafta maydanoz suyu uygulanan I. deney grubu histolojik bulgularının tamamının kontrol grubuna benzer olduğu açık olarak belirlenmiştir.

c) Maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu:

Deneysel çalışmamızda , bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu karaciğer lobüllerini oluşturan karaciğer hücre kordonlarının vena centralis etrafında, kontrol grubuna göre daha sıkı bir şekilde dağıldığı gözlenmiştir. Tüm bu yapılan incelemeler sonucunda karaciğer hücre kordonlarının kontrol grubuna göre belirgin olmadığı belirlenmiştir. Aynı zamanda , bu deney grubundaki vena centralis etrafındaki hücre kordonlarının sınırları hücreler çok yoğun olduğu için tespit edilememiştir (Şekil 2-A).

Araştırmalarımız sonucu, bir ay maydanoz suyu uygulanan bu II deney grubu Remark kordonları arasındaki sinüzoitlerin , kontrol grubuna göre daraldığı hatta çok az izlenebildiği belirlenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu vena centralis etrafındaki bu sinüzoitlerin , kontrol grubuna göre belirgin olmadığı saptanmıştır (Şekil 2-A).

Deney hayvanlarımızda yapılan incelemeler sonucunda , bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu central ven çeper endotelinin , kontrol grubuna göre düzgün olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda central ven etrafındaki çeper endotelinin, belirgin olduğu saptanmıştır. Bu çeper endotelinin kesintisiz devam ettiği de net biçimde gözlenmiştir. Bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu çeper endotelinin , kontrol grubundaki çeper endoteline göre daha kalın olduğu izlenmiştir (Şekil 2-A).

Portal alanın ayrıntılı bir biçimde incelenmesi sonucunda , hepatic arterin, kontrol grubuna göre çeper endotelinin daha belirgin, aynı zamanda daha kalın olduğu gözlenmiştir. Bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu portal venin , kontrol grubuna göre daha büyük olduğu saptanmıştır. Venöz hiperemi portal alandaki portal vende venöz hiperemi gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre çeper endotelinin bozulduğu net biçimde belirlenmiştir (Şekil 2-B).

Çalışmamızda , bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu hepatositlerin , kontrol grubuna göre daha eosinofilik boyandığı tespit edilmiştir. Hepatositlerin açık sitoplasmalı oldukları net biçimde saptanmıştır. Her bir hepatositin kontrol grubuna göre daha küçük olduğu belirlenmiştir. Hepatositlerdeki granüllerin kontrol grubuna göre daha seyrek olduğu net biçimde izlenmiştir. Hepatositlerde vakuoler (hidropik) dejenerasyon göze çarpmaktadır (Şekil 2-C).

Deneysel çalışmamızın sonucunda , hepatositlerin bir ya da iki nukleusa sahip oldukları belirlenmiştir. Hepatosit nukleuslarının, kontrol grubuna göre biraz daha küçük olduğu gözlenmiştir. Çift nukleusa sahip olan nukleusların, kontrol grubuna göre daha az olduğu net biçimde saptanmıştır. Hepatosit nukleuslarının, kontrol grubunda olduğu gibi yuvarlak ve merkezde olduğu net biçimde tespit edilmiştir. Deneysel sonucunda yapılan incelemelerde, hepatosit nukleusunun kontrol grubuna göre daha az belirgin olduğu ve daha açık boyandığı izlenmiştir. Yapılan incelemeler sonucu hepatosit hücre çeperinin net bir biçimde izlenemediği saptanmıştır. Buradaki hepatositlerin sıkı komşuluk yapar görünümünde olduğu net bir şekilde belirlenmiştir. Bir ay maydanoz suyu uygulanan II. deney grubu hepatositlerinin aralarında bol miktarda eritrosit göze çarpmaktadır. Hepatosit sitoplasmasının kontrol grubuna göre oldukça eosinofilik boyandığı gözlenmiştir. Hepatositlerdeki dairesel nukleuslar da net biçimde saptanmıştır (Şekil 2-C).

d) Kekik yağı uygulanan III. deney grubu:

Çalışmamızda, bir hafta (yedi gün süre ile) kekik yağı uygulanan III. deney grubu karaciğer lobüllerini oluşturan karaciğer hücre kordonlarının vena centralis etrafında , radial olarak dağıldığı gözlenmiştir. Araştırmamız sonucunda, karaciğere hücre kordolarının kontrol grubundaki gibi belirgin olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda vena centralis etrafındaki bu hücre kordonlarının düzgün olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3-A).

Deneysel çalışmamız sonucu, Remark kordonları arasındaki sinüzoidlerin kontrol grubuna göre daha genişlemiş olduğu gözlenmiştir. Bu sinüzoidlerin de kontrol grubunda olduğu gibi vena centralis'e doğru radial olarak açıldığı belirlenmiştir. Sinüzoidlerin kontrol grubundaki gibi belirgin olduğu izlenmiştir (Şekil 3-A).

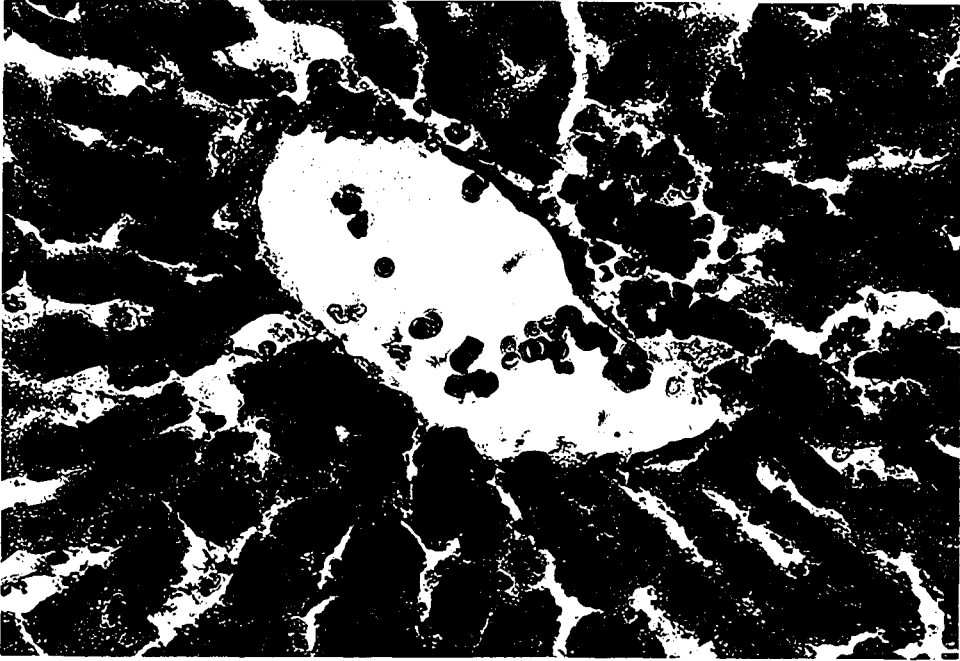
Yapılan incelemelerde , central ven çeper endotelinin düzensiz olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda, central ven etrafındaki çeper endotel sınırının kontrol grubuna göre belirgin olmadığı tespit edilmiştir. Kekik yağı uygulanan III. deney grubu central veninde biçimsel ve yapısal bozulma olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 3-A).

Deney hayvanlarımızda yapılan incelemeler sonucunda, portal alanda hepatic arterin kontrol grubuna benzer şekilde belirgin bir çeper endotelinin olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bir hafta süre ile kekik yağı uygulanan III. deney grubunun , kontrol grubundaki gibi portal vene sahip olduğu belirlenmiştir. Portal ven çeper endotelinin de kontrol grubuna benzer şekilde düzgün olduğu saptanmıştır. Portal venin belirgin ve kesintisiz olduğu net biçimde tespit edilmiştir(şekil 3-B). Portal alanda önemli bir değişme gözlenmemiştir.

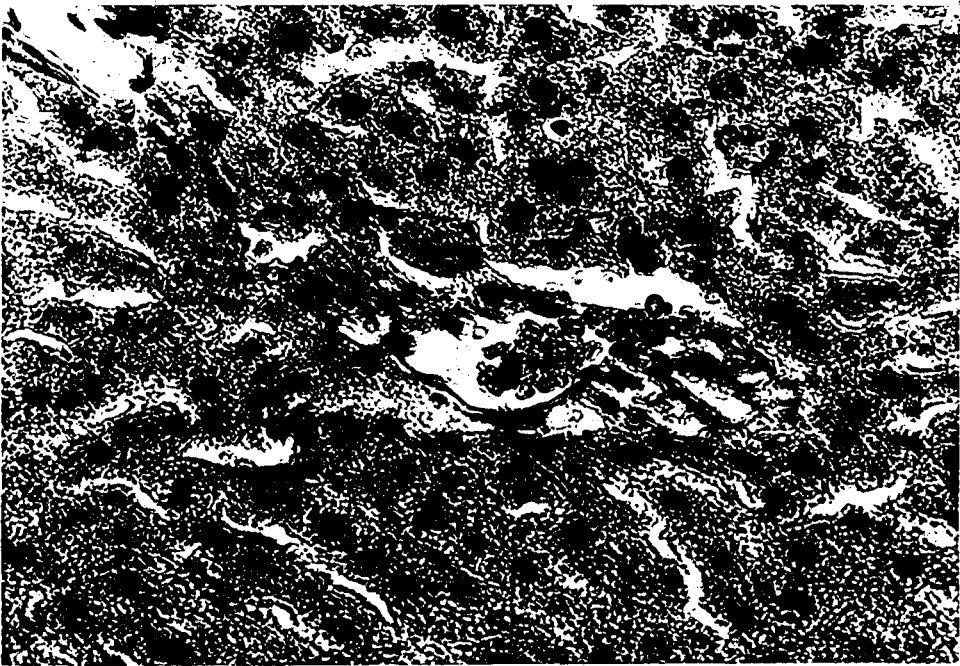
Araştırmalarımız sonucu, bir hafta süre ile kekik yağı uygulanan III. deney grubu hepatositlerinin kontrol grubuna göre daha eosinofilik boyandığı izlenmiştir. Hepatositlerin açık sitoplasmalı oldukları net biçimde belirlenmiştir. Her bir hepatositin kontrol grubuna göre daha küçük olduğu saptanmıştır. Hepatositte bulunan granüllerin, kontrol grubuna göre daha seyrek olduğu gözlenmiştir. III. deney grubunda da , II. deney grubunda olduğu gibi vakuoler (hidropik) dejenerasyon göze çarpmaktadır (Şekil 3-C).

Bir hafta süre ile kekik yağı uygulanan III. deney grubundaki hepatositlerin bir ya da iki nukleusa sahip oldukları gözlenmiştir. Ancak tek nukleusa sahip olan hepatositlerin , II. deney grubundaki gibi daha fazla olduğu izlenmiştir. Hepatosit nukleuslarının , kontrol grubuna göre daha küçük olduğu net biçimde belirlenmiştir. Hepatosit nukleuslarının kontrol grubuna benzer şekilde yuvarlak ve merkezde olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmamızda, hepatosit nukleusunun kontrol grubundaki gibi belirgin olduğu gözlemiştir. Aynı zamanda , hepatosit nukleusunun kontrol grubundaki gibi koyu bazofilik boyandığı tespit edilmiştir. Yapılan incelemeler sonucu hepatosit hücre çeperinin çok belirgin olduğu belirlenmiştir. (Bir ay süre ile maydanoz suyu uygulanan III. deney grubuna göre) Hepatosit sitoplazmasının kontrol grubuna göre oldukça eosinofilik boyandığı gözlenmiştir. Buna karşın, sitoplasmada bazofilik boyanma özelliği gösteren çok sayıda granüller dikkati çekmektedir. Hepatosit nukleusundaki dairesel nukleuslar da merkezde net biçimde tespit edilmiştir. Sitoplasmada periferik yakın kısımlarda bazofilik özellik gösteren sitoplasmik granüller saptanmıştır.

Ayrıca, kontrol grubundan farklı olarak Kupffer hücre sayısındaki artış dikkati çekmektedir. Aynı zamanda, bazı hepatositlerin parçalandığı da göze çarpmaktadır.

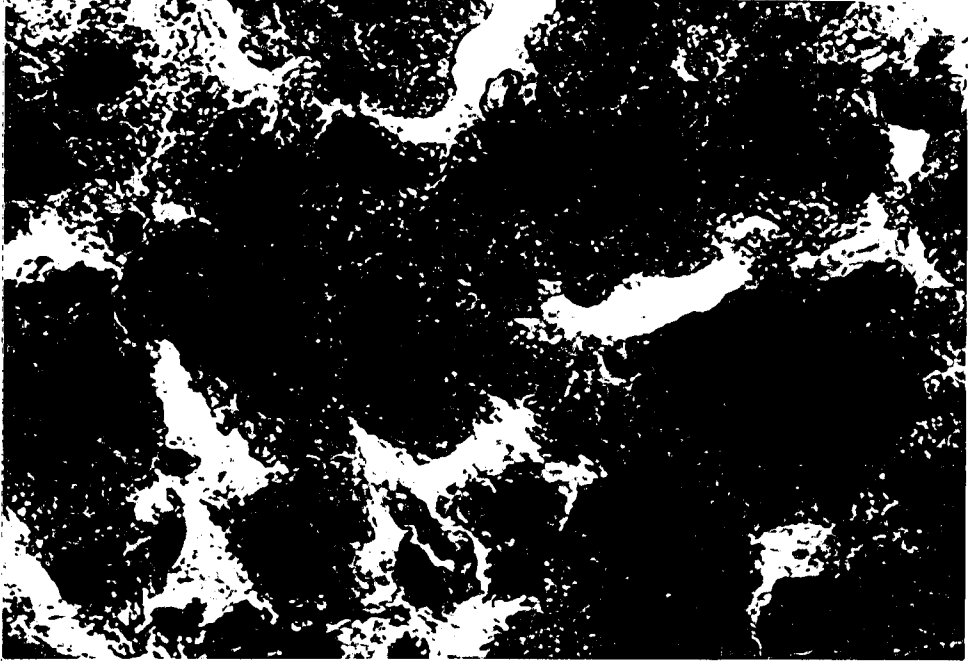


A



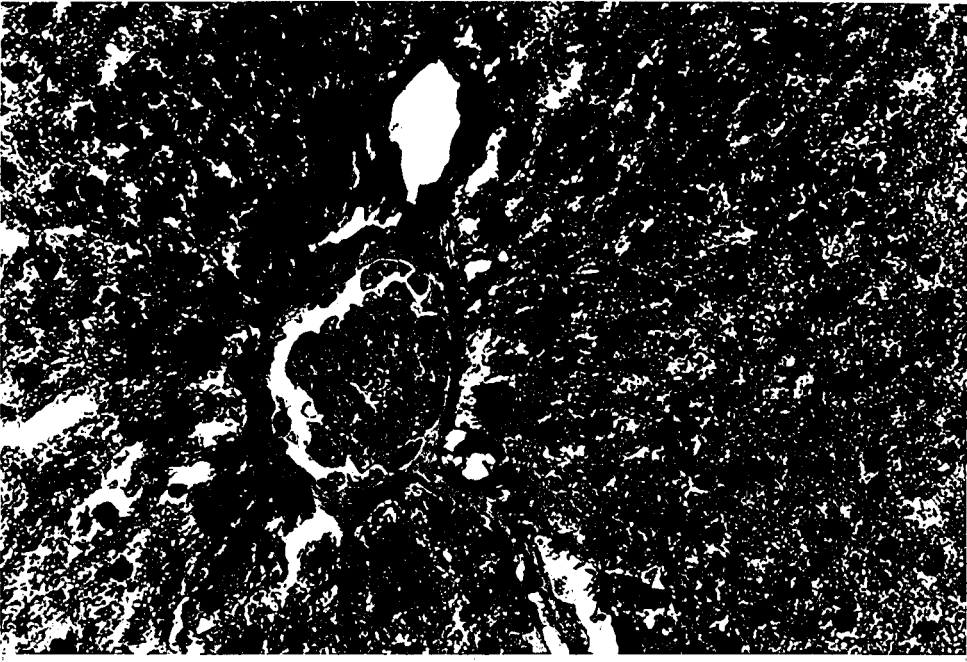
B

Şekil 1 : Serum fizyolojik enjeksiyonu uygulanmış kontrol grubu deney hayvanlarının Hematoksilin-eozin ile boyanmış karaciğerlerinin central ven'ine (A) ve portal alana (B) ait görünümü
* 40 X

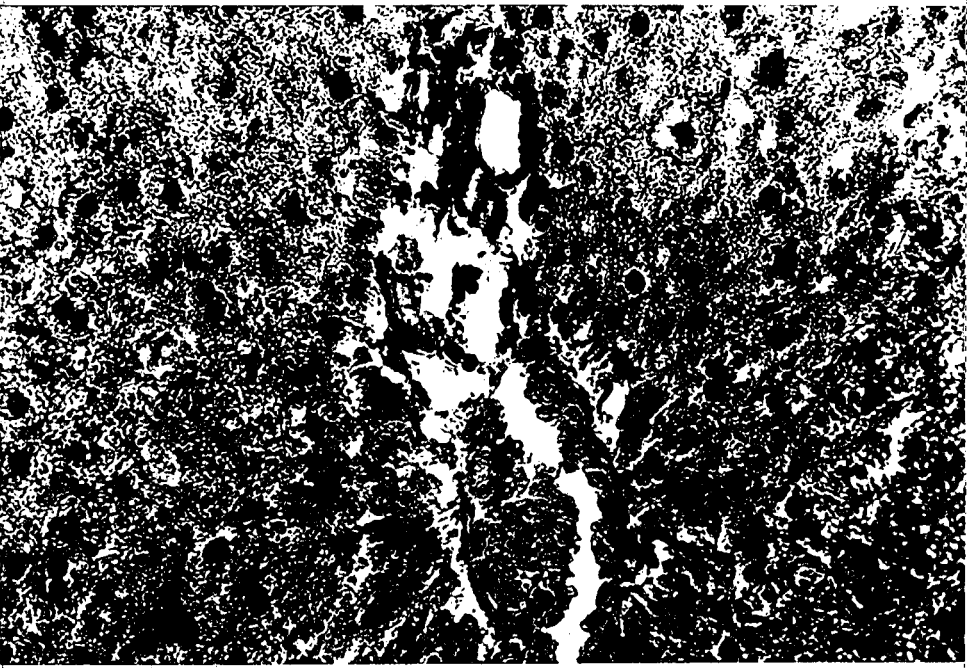


C

Şekil 1 : Serum fizyolojik enjeksiyonu uygulanmış kontrol grubu deney hayvanlarının Hematoksilin-Eozinle boyanmış karaciğer hepatositlerine ait ayrıntılı görünüm (C). Büyütme 100 X

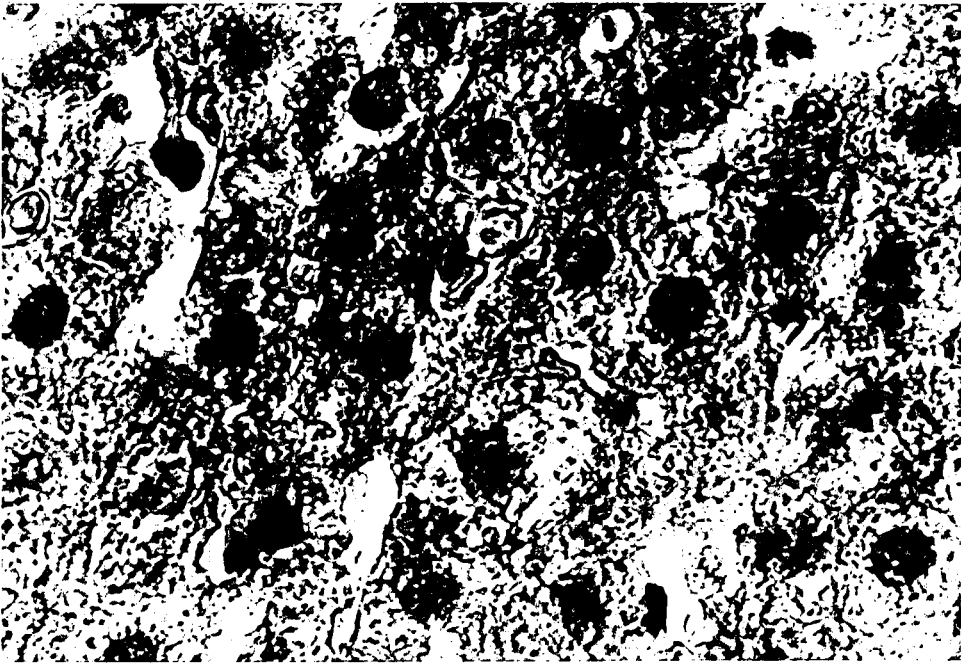


A



B

Şekil 2 : Bir ay süre ile maydanoz suyu içirilen deney hayvanlarının Hematoksilin-eozin ile boyanmış karaciğerlerinin central ven'ine (A) ve portal alana (B) ait görünümü. Büyütme 40 X

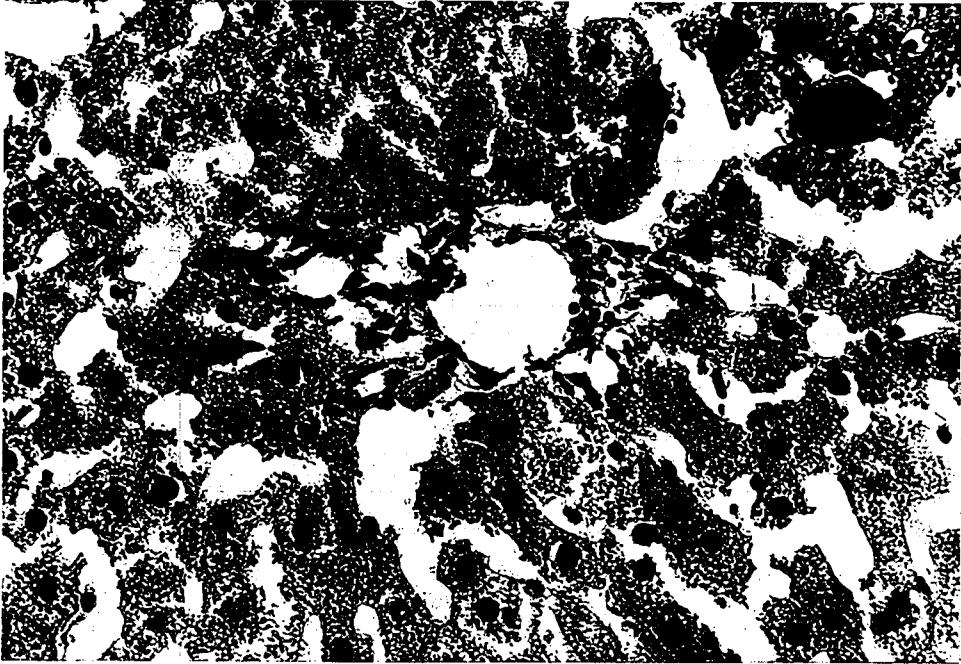


C

Şekil 2 : Bir ay süre ile maydanoz suyu içirilen deney hayvanlarının Hematoksilin-eozin ile boyanmış karaciğerlerinin hepatositlerine (C) ait ayrıntılı görünüm. Büyütme 100 X

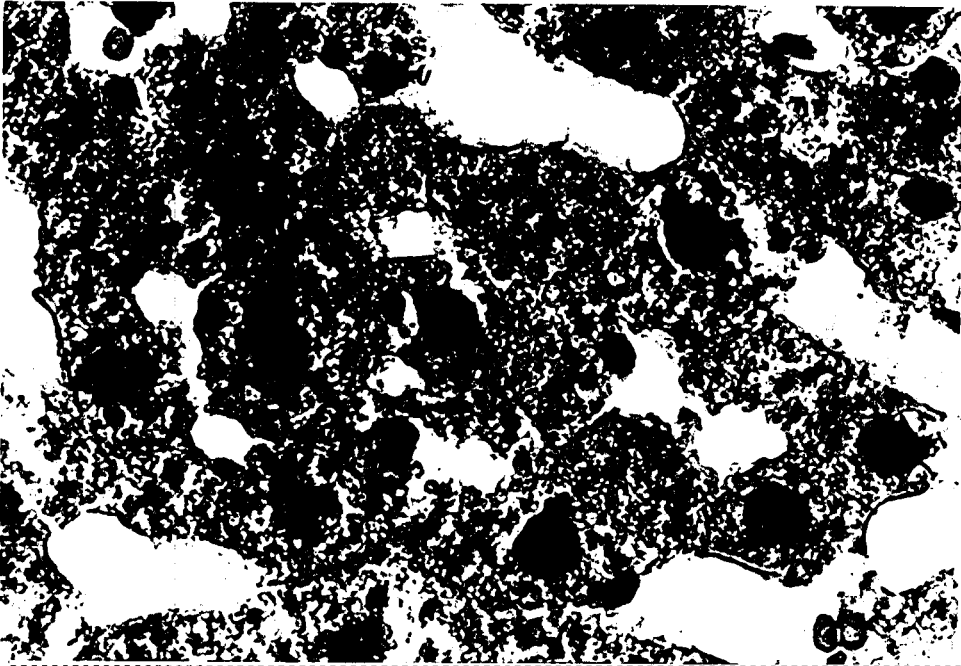


A



B

Şekil 3 : Bir hafta süre ile kekik yağı enjeksiyonu uygulanmış (1/9'lük karışım) deney hayvanlarının Hematoksilin-Eozin ile boyanmış karaciğerlerinin central ven'ine (A) ve portal alana (B) ait görünümü. Büyütme 40 X



C

Şekil 3 : Bir hafta süre ile kekik yağı enjeksiyonu uygulanmış (1/9'lük karışım) deney hayvanlarının Hematoksilin-Eozin ile boyanmış karaciğerlerinin hepatositlerine ait ayrıntılı görünümü (C). Büyütme 100 X

5. TARTIŞMA VE SONUÇ:

Bu çalışmada *Petroselinum crispum* (maydanoz)'un ve *Origanum onites* L. (kekik)'nin karaciğer üzerine etkisinin *in vivo* olarak araştırılması amaçlanmıştır. Deneysel çalışmalarımızda kullanılan sıçan grupları (*Rattus norvegicus*) üzerine uygulanan kekik yağının (1/9 oranında zeytin yağı ile karıştırılmış solüsyonun bir hafta süreyle enjekte edilmesi) bu sıçan gruplarının davranışları üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığı ve aynı şekilde maydanoz suyu içirilen (bir ay süre ile) sıçan gruplarının da davranışları üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Bulgular kısmında da belirtildiği gibi yedi gün süreyle intraperitoneal olarak kekik yağı dilüsyonu enjekte edilen sıçan gruplarının karaciğerleri histolojik ve sitolojik olarak incelendiğinde; bu sıçan gruplarının karaciğerlerinden alınan doku parçalarının üzerinde beyaz renkli ve kabartı biçiminde olduğu saptanan olağan dışı yapıların varlığı gözlenmiştir. Bu durumda, sıçanlarda DMBA ile oluşturulan pulmoner tümorigenezde karvakrolün inhibitor etkisi konusundaki literatürle (53) aynı görüşü paylaşıyoruz.

Yapılan histolojik ve sitolojik incelemeler sonucunda, literatürde de belirtildiği gibi uygulanan kekik yağı dilüsyonunun karaciğer dokuları üzerinde beyaz renkli olağan dışı yapıları oluşturduğunu savunuyoruz. Bu olağan dışı yapıların durumu, uygulanan kekik yağı dilüsyonunun dozuna bağlı olarak karaciğer üzerinde harabiyete ve/veya allerjik reaksiyonlara yol açtığını düşünmek doğru olacaktır.

Karaciğer lobüllerindeki central ven etrafında bulunan hücre kordonlarının radyal olarak dizildiği bilinmektedir. Deneysel çalışmamızda bir ay süreyle maydanoz suyu içirilen ikinci deney grubu sıçanlarının karaciğerleri sitolojik ve histolojik olarak incelenmiş ve 40X, 100X'lik ayrıntılı fotoğrafları çekilmiştir. Bu fotoğraflar normal olduğu bilinen başka bir karaciğere ait fotoğraflarla karşılaştırıldığında (5), karaciğer lobüllerini oluşturan hücre kordonlarının central ven etrafında normal karaciğer yapısına göre daha sıkı bir şekilde dağıldığı bulgular kısmında belirtilmiştir.

Yapılan araştırma sonucu maydanozun diüretik olduğu saptanmıştır (13). Buradan da anlaşılacağı gibi, diüretik olan maydanozun etkisiyle (41,55),

kan suyunu kaybederek yoğunlaşmış ve hacimce miktarını azaltarak hücre kordonlarının daha sıkı olmasına sebep olmuştur. Bunun sonucu olarak ta maydanozun diüretik etkisiyle yoğunlaşan ve hacmini azaltan kan, karaciğer lobüllerinde bulunan central ven etrafında bulunan hücre kordonlarının birbirlerine yaklaşarak sıklaşması karaciğere gelen kan miktarında azalan yönde değişme olduğunu göstermektedir. Ayrıca, central ven çeperindeki kalınlaşma bu yaklaşımımızı doğrulamaktadır.

Karaciğerin önemli işlevlerinden birinin glikojen depo etmek olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda karaciğer safra salgısı da yapmaktadır. Bunun sonucunda, hepatositlerde granüllerin bulunduğu belirtilmiştir (1,54).

Histolojik ve sitolojik incelemeler sonucunda bu açıdan yaklaştığımızda; maydanozun diüretik etkisine (41) bağlı olarak, karaciğerdeki kanı azaltacağı sonucuna ulaşmıştık. Aynı zamanda kan azaldığı için hepatositlerin, görevlerini yeterince yerine getiremeyecekleri sonucuna ulaşılabilir. Bu nedenle, bulgular kısmında da açık ve net bir şekilde belirtildiği gibi görevlerinde yetersiz kalması beklenebilir.

Ayrıca bu deney grubundaki karaciğer hücre sitoplazması açık boyanmıştır. Sitoplazmada yeni sentez edilen maddelerin az olması nedeniyle karaciğer hücre sitoplazmasının açık boyanması bu yaklaşımımızı doğrular niteliktedir.

Çalışmalarımızda kullanılan ikinci deney grubu sıçanlarına , bir ay süre ile maydanoz suyu sonucu , bu ikinci deney grubu sıçanlarının karaciğerleri histolojik ve sitolojik olarak incelenmiştir. Bu incelemeler sonucunda , 100X'lik büyültme ile çekilen fotoğraflarda da görülebileceği gibi hepatositlerin arasında bol miktarda eritrositlerin göze çarptığı belirlenmiştir. Eritrosit miktarının sayısındaki artışın sebebi , vücutta bulunan kanın yoğunluğunun artması ve kanın hacminin azalmasına bağlı olarak , akışkanlık özelliğinde azalma görülmesi ve kanın akışkanlık özelliğinin azalmasının sonucu olarak eritrositlerin sinuzoitler arasında hapsolarak kalması şeklinde açıklanabilir .

Yapılan araştırmalarımız sonucu, yedi gün süre ile intraperitoneal olarak kekik yağı dilüsyonu (1/9 oranında kekik yağı / zeytin yağı) enjekte edilen sıçan gruplarının karaciğer dokuları üzerinde beyaz renkli kabartı biçiminde olağan dışı yapıların olduğu daha önceki bulgular kısmında belirtilmişti.

Kekik yağı dilüsyonu uygulanan sıçan gruplarının Kupffer hücre sayısında artışın olduğu 40X ve 100X'lik ayrıntılı incelemeler sonucunda gösterilmiştir. Aynı zamanda kekik yağı dilüsyonu uygulanan bu sıçan grupları karaciğer hepatositlerinin bazofilik boyanma özelliği gösterdiği bulgular kısmında bahsedilmiştir. Central ven etrafında radyal olarak dizilmiş hücre kordonlarını oluşturan hepatosit granüllerinin parçalandığı da daha önce bulgular bölümünde bahsedilmiştir.

Buna göre kekik yağı dilüsyonu uygulanan sıçan gruplarından alınarak incelenen karaciğer dokularındaki Kupffer hücre sayılarındaki artış, hepatositlerin bazofilik boyanma özelliği göstermesi ve hepatosit granüllerinin parçalanması verileri göz önünde bulundurulduğunda uygulanan (enjekte edilen) kekik yağı dilüsyonunun karaciğerde allerjik etki diyebileceğimiz olumsuz yönde bir etkisinin olduğunu söyleyebiliriz.

Hepatositlerdeki granüllerin kekik yağı etkisiyle parçalanması sonucu, karaciğer dokusunda bulunan vücut için yabancı maddelerin sayısındaki artışa bağlı olarak Kupffer hücre sayısı artmıştır.

Bulgular kısmında da daha detaylı olarak bahsedildiği gibi kekik yağı dilüsyonu enjekte edilen sıçan gruplarının karaciğer dokusuna ait central ven çevresindeki hücrelerde parçalanma gözlenmiştir. Bu parçalanma aynı zamanda, hepatosit sitoplazmasındaki granüllerde de söz konusudur.

Yapılan tüm bu histolojik ve sitolojik çalışmalarımıza bağlı olarak, Şekil 3-A'da da görüldüğü gibi (40X) central ven çevresindeki hücrelerin parçalanması ve Şekil 3-C'de görüldüğü gibi (100X) granüllerin parçalanması kekik yağı dilüsyonunun karaciğer dokusu için harabiyete yol açarak, allerjik reaksiyona neden olduğu (56) söylenebilir. Hem central vende hem de sinuzoitlerde görülen düzensizliğin de kekik yağının harabiyeti sonucu olduğu söylenebilir.

Bütün bu araştırmalarımız sonucu genel bir sonuç çıkardığımızda; allerjik rahatsızlıkları olan insanların kekiği fazla kullanmamaları gerektiği sonucuna ulaşabiliriz.

Aynı zamanda karaciğerle ilgili rahatsızlıkları olan kişilerin de kekiği ve kekikle imal edilmiş ürünleri fazla kullanmamaları gereklidir. Bu kişilerin

kekiğe ve kekik yağına karşı karaciğerlerinin sağlığı açısından ve dolayısıyla kendi sağlıkları açısından dikkat etmeleri gerekir.

Deneysel çalışmalarımız sonucunda çıkardığımız genel sonuca göre, maydanozun fazla miktarda kullanılması kanı aşırı yoğunlaştıracaktır. Kanın yoğunlaşması zararlı sonuçlar doğurabileceğinden yemeklerin vazgeçilmez ss olan maydanoz tüketiminde de dikkatli ve tedbirli davranmak en doğru davranış şekli olacaktır.

Konunun kekik yağı ve maydanoz suyunun farklı dozlarda, değişik sreler için tüm dokulardaki ve çeşitli canlı türlerinde denenebilecek, araştırmaya açık bir konu olduğuna inanıyoruz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Guyton A.C.: Textbook of Medicinal Physiology. 7 th Ed. , WB Saunders, Philadelphia, 1986, pp. 834-849.
2. Aydın, S., Başer, K.H.C., Öztürk, Y., Hepatoprotective (Antihepatotoxic) Plants in Turkey, 9. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, Eskişehir, 1992.
3. Hikino, H. Hepatoprotective Principles in Plants. in: *Proceedings of International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants*. Eds.: Thakur, R.S., Husain A., Virmani O.P., Tewari R., Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Lucnow, India., pp.149-169, 1983.
4. Willams, P.L., Warwick, R.: Gray's Anatomy, 36 th Ed., Churchill-Livingstone, London, 1980.
5. Ross, M.H., Reith, E.J., Histology A Text and Atlas, Harper & Row, Publishers, 1996.
6. Murathanoğlu, O., Histoloji, İ.Ü. Fen Fak., Basım Evi, İst., 1996.
7. Erbeni, T., Histoloji, Güneş Kitap Evi Yayınları, Ankara, 1990.
8. Koptagel, E., Histoloji-Embriyoloji Lab. Kılavuzu, Sivas, 1992-1993.
9. Noyan, A., Fiziyojji Ders Kitabı, Anadolu Üniv. Yayınları, No:2, 1980.
10. Yoshioka, K., Hepatic Veins Belong to the Veins of the Digestive Tube in Dogs. *Japan J. Pharmacol.*, 46:424-427, 1988.
11. Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Watson, J.D.: Molecular Biology of the Cell. 2 nd Ed., Garland, London, 1989.
12. Demirsoy, A., Yaşamın Temel Kuralları, Metekson Yay., Ankara, Cilt 2, 374, 1994.
13. Simon, J.E., Chadwick, A.F., Craker, Aromatic and Medicinal Plants of the Temperate Zone., 1984.
14. Vento, S., diPerci, G., Garofana, T., Cosco, L., Consia, E., Ferrare, T., Basetti, D.: Hazards of Interferon Therapy for HBV-Seronegative Chronic Hepatitis., *Lancet*, 2:926, 1989.
15. Başer, K.H.C., Honda, G., Miki, W.: Herb Drugs and Herbalist in Turkey. *Studia Culturae Islamicae* 27, Institute for the Study of Languages and Cultures of Asia and Africa, Tokyo, 1986.
16. Duke, A.J., Handbook of Medicinal Herbs., Washington, CRC Press Inc. Boca Raton, Florida 1987.

17. Yalçın, S., Çolakoğlu, Y., Sivas, A.: Karaciğer Sirozunda Silymarin Tedavisinin Protein Sentezine Etkisi. *Dirim*, 62:10-13, 1987.
18. Uzunyol, E., Kosuy, S., Şimşek, İ., Zileli, N.: Silymarin Tedavisinin Karaciğer Protein Sentez Yeteneğine Etkisi. *Dirim*, 63: 131-135, 1988.
19. Wall, M.E., Wani, M.C., Manikumar, G., Abraham, P., Taylor, H., Hughes, T.J., Warner, J., McGivney, R.: Plant Antimutagenic Agents 1. General Bioassays and Isolation Procedures. *J. Nat. Prod.*, 51:866-873, 1988.
20. Wall, M.E., Wani, M.C., Manikumar, G., Abraham, P., Taylor, H., Hughes, T.J., Warner, J., McGivney, R.: Plant Antimutagenic Agents 2. *J. Nat. Prod.*, 51: 1084-91, 1988.
21. Wall, M.E., Wani, M.C., Manikumar, G., Abraham, P., Hughes, T.J., Taylor, H., McGivney, R.: Plant Antimutagenic Agents 3. Coumarins. *J. Nat. Prod.*, 51: 1148-52, 1988.
22. Nakagava, S., K., Kasuga, S., Matuura, H.: Prevention of Liver Damage by Aged Garlic Extract and its Components in Mice. *Phytother Res* 3:50-53, 1989.
23. Fleurentin, J.: Repertoire des Pharmacopees Traditionelles du Yemen et Etude Pharmacologique de Deux Especies a Proprietes Hepatorenales *Crepis Ruelandii* et *Anisotes Trisulcus*. *Al Biruniya*, 1:56-61, 1985.
24. Wagner, H., Geyer, B., Fiebig, M., Kiso, Y., Hikino, H.: Isobutrin and Butrin, the Antihepatotoxic Principles of *Butea monosperma* flowers. *Planta Med.*, 2:77-79, 1986.
25. Houghton, P.J., Hikino, H.: Antihepatotoxic Activity of Extracts and Constituents of *Buddleja* species. *Planta Med.*, 55: 123-126, 1988.
26. El Tamboulye, N., Jopeux, M., Hanna, S., Fleurentin, J., El Allfy, T., Anton, R.: Antihepatotoxic Effects of Aqueous Extracts from *Capparis spinosa*. *Planta Med.* 28, 1988.
27. Wong, S.M., Wagner, H., Benze, S., Antus, S.: Hepatoprotective Activities of Coumestans, Andhraquinones, Naphtopyrones, Glycosides and Iridoid Glycosides. *Planta Med.*, 54:566. 1988.
28. Wong, S.M., Seligmann, O., Wagner, H.: Isolation and Structural Elucidation of New Antihepatotoxic Naphto-pyrone Glycosides, Naphto- α -pyrone Glycoside and Andhraquinone Glycosides from the Seeds of *Cassia tora*. *Planta Med.*, 45, 1988.

29. Chandra. T., Sadique, J., Somasunduran, S.: Effects of *Eclipta alba* in Inflammation and Liver Injury. *Fitoterapia*, 58:23-32, 1987.
30. Wagner, H., Geyer, B., Fiebig, M., Kiso, Y., Hikino, H., Rao, G.S.: Coumestans as the Main Active Principles of the Liver Drugs *Eclipta alba* and *Wedelia calendulaceae*. *Planta Med.*, 52:370-374, 1986.
31. Lexa, A., Fleurentin, J., Lehr, R.R., Mortier, F., Pruvost, M, Pelt, J.M.: Choloretic and Hepatoprotective Properties of *Eupatorium cannabinum* in Rat. *Planta Med.*, 55:127-132. 1989.
32. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S., Shoji, J.: Antihepatotoxic Actions of Ginsenosides from *Panax ginseng* Roots. *Planta Med.*, 51:62-64, 1985.
33. Lin, C.N., Tome, W.P.: Antihepatotoxic Principles of *Sambucus formosana*. *Planta Med.*, 54:232-234, 1988.
34. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S., Shoji, J.: Antihepatotoxic Actions of Lignoids from *Schizandra chinensis* Fruits. *Planta Med.*, 50:213-214, 1984.
35. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S., Shoji, J.: Antihepatotoxic Principles of Flavonolignans from *Silybum marianum* Fruits. *Planta Med.*, 50:248-250, 1984.
36. Lin, C.N., Chung, M.I., Gan, K.H.: Novel Antihepatotoxic Principles of *Solanum incanum*. *Planta Med.*, 54:22, 1988.
37. Wagner, H., Geyer, B., Fiebig, M., Kiso, Y., Hikino, H., Rao, G.S.: Coumestans as the Main Active Principles of the Liver Drugs *Eclipta alba* and *Wedelia calendulaceae*. *Planta Med.*, 52:370-374, 1986.
38. Hughes, B.G., Murray, B.K., North, J.A., Lawson, L.D.: Antiviral Constituents from *Allium sativum*. *Planta Med.*, 47,1988.
39. Handa, S.S., Seharna, A., Chakraborti, K.K.: Natural Products and Plants as Liver Protecting Drug. *Fitoterapia*, 5:307-351, 1986.
40. Baytop, T.: Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. İst. Ün. Yay. No. 3255, İstanbul, 1984.
41. Mitchell, J.C. and Rook, A., *Botanical Dermatology*, Greenglass, Vancouver, pp 787, 1979.
42. Öztüğ, F., Faydalı Bitkiler, İst. Üniv. Yayınları, No: 107, 1971.

43. Grieve, M., *A Modern Herbal*, Reprint 1974, Hafner Press, New York, pp 916, 1931.
44. Wagner, H., Blatt, S., Zgainski, E.M., *Plant Drug Analysis*, Berlin Heidelberg, Newyork, Tokyo, 1984.
45. Ahmad, H. Tijenira, M.T., Tabola, A.S., Preferential Over Expression of a Glutathione S-Transferase in Mouse Liver by Myristicin, Department of Chemistry, University of Texas-Pan American, Edinburg 78539, U.S.A., 226(3): 825-8, 1997.
46. Yenson, M., İnsan Biyokimyası, Çeliker Matbaacılık, İst. 174,1981.
47. Pforte, H., Hempel, J., Jacobasch, G., Distribution Pattern of a Flavonoid Extract in the Gastrointestinal Lumen and Wall of Rats, *Nahrung*,43(3): 205-208, 1999
48. Marsh, A. C., Moss, M. K., and Murphy, E. W., *Composition of Foods, Spices and Herbs*, Agric. Handbook No. 8-2, 1977.
49. Erdemgil, Z.: *Origanum onites* L. Uçucu Yağının Bileşimi. Y. Lisans Tezi, Anadolu Üniv., Eskişehir, 1992.
50. Tabata, M., Honda, G., Sezik, E., A Report on Traditional Medicine and Medicinal Plants in Turkey, 1986.
51. Baytop, T.: Türkiye'nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri. İst. Ün. Yay. No. 1039, İstanbul, 1963.
52. Aydın, S., Kekik (*Origanum onites* L.) Yağ Altı Suyunun Farmakolojisi, Doktora Tezi, Anadolu Üniv., Sağlık Bilimleri Enst., Esk., 1996.
53. Zeytinoğlu, M., Aydın, S., Öztürk, Y., Başer, H., Inhibitory, Effects of Carvacrol on DMBA Inducet Pulmonary Tumorigenesis in Rats. *Acta Pharmachutica Turcica*, 2: 93-98, 1998.
54. Yamamoto, S., Mizogichi, S., Morisawa, Protection of Liver Cells Against Experimental Damage by Glycyrrhizin and Treatment of Cronic Liver Disease. In: Recent Advanxs in Traditional Medicine in East Asia, Eds.: Oda, T., Needham J., Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 238-247, 1985.
55. Fejes, S., Kery, A., Blazovics, A., Lugasiv, A., Lenbercovics, E., Petri, G., Szoke, E., Investigation of the In Vitro Antioxidant Effect of *Petroselinum crispum*, *Acta-Pharm-Hung.* 68(3): 150-6, 1998.
56. Benito, M., Jorro, G., Morales, C., Pelaez, A., Fernandez, A., Labiatae Allergy , *Ann Allergy Asthma Immunol* 76:5 416-418, 1996.

57. Hartwell, J. L., Plants Used Against Cancer. A Survey, sed Against Cancer. A Survey, *Lloydia*, pp 30, 1967-71.
58. Leung, A. Y., *Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs and Cosmetics*, John Wiley & Sons, New York, pp 409, 1980.
59. Aydın, S., *Hypericum Perforatum*'un Hepatoprotektif Etkileri Y. Lisans Tezi, Anadolu Üniv., Sağlık Bilimleri Enst., Eskişehir, 1990.