

***HYPERICUM PERFORATUM* FRAKSİYONLARININ  
HEPATOPROTEKTİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Ecz. Tuba HEREKMAN - DEMİR**

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca

Farmakoloji Anabilim Dalında

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır.

**Danışman: Prof.Dr. Yusuf ÖZTÜRK**

Eylül 1996

Ecz. Tuba Herekman-Demir' in Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı " *HYPERICUM  
ERFORATUM* FRAKSİYONLARININ HEPATOPROTEKTİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI  
başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca  
değerlendirilerek kabul edilmiştir.

.../... /1996

ye :

ye :

ye :

Adnan Adnanlı Üniöersitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..... gün ve  
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Muzaffer TUNÇEL

Enstitü Müdürü

# İNDEKİLER

Sayfa

---

İndekiler	3
Özet	6
Summary	7
Şekkür	8
Tablolar Dizini	9
Resimler Dizini	10
İsmler Dizini	12
<b>Giriş ve Amaç</b>	13
<b>Genel Bilgiler</b>	15
1. Karaciğer ve Morfolojisi	15
1.1. Karaciğer Anatomisi ve Histolojisi	15
1.2. Karaciğer Hücreleri	16
1.3. Karaciğer Dolaşımı ve Sinir Sistemi	18
1.4. Karaciğer Safra Kanalları ve Safra Kesesi	21
2. Karaciğer Farmakolojisi	22
2.1. Biyotransformasyon	22
2.2. Karaciğer Enzimleri	23

---

2.3. Hepatotoksisite	25
2.4. Koleretik ve Hidrokoleritik Ajanlar	32
2.5. Hepatoprotektivite ve Hepatoprotektif Maddeler	33
3. Karaciğer Fonksiyonları	38
3.1. Vasküler Fonksiyonları	38
3.1.1. Karaciğer Depo Fonksiyonu	38
3.1.2. Karaciğer Kan Akımının Kontrolü	38
3.1.3. Karaciğerin Kanı Temizleme Fonksiyonu	39
3.1.4. Karaciğer Damarlarda Basınç ve Direnç	39
3.2. Sekestrasyon ve Ekskresyon	40
3.2.1. Safra	40
3.2.2. Safra Bileşimi	42
3.2.3. Bilirubin Metabolizması ve Atılımı	43
3.3. Karaciğerin Metabolik Fonksiyonları	45
3.3.1. Karbohidrat Metabolizması	45
3.3.2. Yağ Metabolizması	46
3.3.3. Protein Metabolizması	46
3.3.4. Diğer Metabolik Fonksiyonlar	47
4. <i>Hypericum perforatum</i>	48
4.1. Botanik ve Fitokimyasal özellikleri	48
4.2. Halk Arasında Kullanımı ve Farmakolojik Özellikleri	49
<b>Materyal ve Metod</b>	<b>52</b>

---

1. Materyal	52
1.1. Deney Hayvanları	52
1.2. Bitkisel Materyal	52
2. Metod	52
2.1. Bitkinin Ekstraksiyonu ve Fraksiyonlanması	52
2.2. İnce Tabaka Kromatografisi (ITK) Analizi	54
2.3. Safra Akışı ve Karaciğer Ağırlığı	54
2.4. Safrada Katı Miktar Madde Tayini	55
2.5. Histolojik Çalışmalar	55
2.6. İstatistiksel Analiz	57
<b>Sonuçlar</b>	58
1. İnce Tabaka Kromatografisi Sonuçları	58
2. Safra Akışı ve Karaciğer Ağırlığı	58
3. Safrada Katı Madde Miktar Tayini	59
4. Histolojik Çalışma Sonuçları	59
<b>Tartışma</b>	73
<b>Ynaklar</b>	77
<b>geçmiş</b>	87

Yakın zamanlarda hepatit, hepatoz, kronik hepatit, siroz gibi karaciğer hastalıklarının artması hepatoprotektif ajanlara ihtiyacı arttırmıştır. Öte yandan mikrobiyal hepatit tüm dünyada giderek artan önemli bir sağlık sorunu olarak gözükmektedir. Bu yüzden karaciğer ve karaciğer koruyucu tedaviye yönelik araştırmaların giderek daha önem kazanması kaçınılmazdır. Günümüzde karaciğer hastalıkları için kullanılan kimyasal ve bitkisel ilaçların yetersizliği çalışmaları arttırmıştır. Halk arasında “Sarı kantaron”, “binbir delik otu” olarak bilinen *Hypericum perforatum* karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında, yara iyi edici, yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır. Halk arasındaki kullanımları göz önüne alınarak bir çok tıbbi bitkinin etkileri deneysel olarak ortaya çıkarılmıştır. Daha önceki çalışmalarda da *H. perforatum* ekstresinin santral sinir sistemi ve karaciğer üzerindeki etkileri merkezimizde çalışılmıştır. Bu çalışmada, safra akış deneyleri kullanılarak ve safradaki katı madde miktarı belirlenerek *H. perforatum* fraksiyonlarının hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak, *Hypericum perforatum*’ dan elde edilen sulu faz (FD13) safra akış deneylerinde en etkin fraksiyon olarak bulunmuştur. Karaciğerin histolojik incelemesinde ise belirgin bir etki görülmemiş, kloroform’ lu fraksiyonunda (FD11) safra katı madde yapımında artış görülürken, FD13 fraksiyonunda anlamlı olmamakla beraber bir artış bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Hypericum perforatum* L.; Hepatoprotektif etki; CCl<sub>4</sub>; Hepatotoksisite; DMSO

## SUMMARY

---

In recent years, the demand for the hepatoprotective agents has been enhanced, since the incidence of hepatic diseases such as hepatitis, hepatosis, cirrhosis, hepatomegaly, hepatocarcinoma etc. has been progressively increased. On the other hand, microbial hepatitis seems to be an increasing health problem in the whole world. Therefore, the investigations on liver and liver protective therapy are unavoidably gaining importance. The lack of a specific agent of synthetic or natural origin for the effective treatment of liver diseases is stimulating the studies on this topic. In folk medicine, *Hypericum perforatum*, locally known as “Sarı kantoron” or “Binbirdelik otu”, has been used against liver and biliary disorders, and for calming nervous system and healing wounds. Taking into consideration their ethnomedical uses, effects of many medicinal plants have been proven in experimental studies. Effects of *H. perforatum* extracts on the central nervous system and liver have been studied in our Centre. In this study, the hepatoprotective activity of *H. perforatum* fractions has been investigated by using the bile flow experiment and by measuring the amount of total solid compounds of bile. In conclusion, aqueous fraction (FD13) obtained from *H. perforatum* was found as the most active fraction in bile flow experiments. Whereas an obvious activity was not detected in the histological examination of liver, an increase in the production of total solid compounds of bile was observed by chloroform fraction (FD11) and a small, but not significant increase in the production of biliary solid compounds was also detected by FD13.

Keywords: *Hypericum perforatum* L.; Hepatoprotection; CCl<sub>4</sub>; Hepatotoxicity; DMSO

## TEŞEKKÜR

---

*Çalışmalarım sırasında büyük bir anlayış ve özveriyle her türlü yardım ve desteği sağlayan; bana bilimsel araştırma zevkini aşıl原因an, değerli hocam, danışmanım, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Meslek Bilimleri Bölüm Başkanı ve Farmakoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk' e,*

*TBAM' ın tüm olanaklarını önümüze sererek araştırmalarımın en iyi şekilde gerçekleşmesini sağlayan; bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren ; Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı ve Tıbbi ve Aromatik Bitki ve İlaç Araştırma Merkezi Müdürü Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer'e,*

*Farmakoloji alanına adım attığımdan beri bilgilerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında destek gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Süleyman Aydın' a ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Araş. Gör. Rana Beis' e,*

*Bitkisel materyalin hazırlanması ve Farmakognozi Ana Bilim Dalı alanında desteğini esirgemeyen ortağım Araş. Gör. Fatih Demirci' ye ayrıca İTK analizlerinde ki katkılarından dolayı Araş. Gör. Nilgün Öztürk' e,*

*Histolojik çalışmalarımındaki yardımlarından dolayı Histoloji Ana Bilim Dalı adına, Yrd. Doç. Dr. Erinç Aral, Araş. Gör. Murat Erçakır ve Araş. Gör. Ayla Eker' e,*

*Bana gösterdikleri yardım ve ilgilerinden dolayı TBAM' daki tüm hoca ve arkadaşlarıma,*

*Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim, sevgili anne ve babama, ayrıca çalışmalarım süresince büyük bir anlayışla ile beni destekleyen eşim Hakan Demir' e,*

*en içten teşekkürlerimi sunarım.*



---

---

**TABLolar****Sayfa**

---

Tablo 1. Safra akışının azalmasına neden olan hepatotoksik bileşikler	27
Tablo 2. Hepatik reaksiyon oluşturan hepatotoksik bileşikler	28
Tablo 3. Karsinogenik etkili hepatotoksik bileşikler	28
Tablo 4. Karaciğerde ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin yaptığı bozukluklar	29
Tablo 5. Diğer hepatoprotektif bileşikler	36
Tablo 6. <i>Hypericum perforatum</i> ' un tıbbi kullanımları	50
Tablo 7. <i>Hypericum perforatum</i> fraksiyonlarının toplam safra hacmi üzerine etkileri	60
Tablo 8. <i>Hypericum</i> ekstresi fraksiyonlarının karaciğer ağırlığı üzerine etkileri	61
Tablo 9. Safra akış deneyleri sonucunda toplanan safralarda katı madde miktarı sonuçları	62
Tablo10. <i>H. perforatum</i> fraksiyonlarının deneysel verilerinin değerlendirilmesi	75

---

---

Şekil 1. Bilirubin' in plazma, karaciğer ve safradaki metabolizması	44
Şekil 2. Bitkisel materyalin fraksiyonlanması	53
Şekil 3. <i>Hypericum perforatum</i> fraksiyonlarının İTK analizleri	63
Şekil 4. <i>Hypericum</i> ekstresi fraksiyonlarının sıçanlar üzerinde total safra hacmi (ml/3 saat) üzerine etkileri	64
Şekil 5. <i>Hypericum</i> ekstresi fraksiyonlarının salınımdaki zaman-etki profilleri	65
Şekil 6. Kontrol grubuna ait sıçan karaciğer dokusu örneklerinde kordonlar arasında düzenlenmiş hepatositler (A). CCl <sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) ( → ), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (B). HE orj. büyüt. x 200.	66
Şekil 7. CCl <sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) ( → ), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD10 verilen sıçan karaciğerinde Vena sentralis (s) ve çevresindeki hepatositlerde belirgin hidropik dejenerasyon (B). HE orj. büyüt. x 200.	67
Şekil 8. CCl <sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) ( → ), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD11 verilen grupta portal alan ve çevresinde infiltratif hücreler ve hidropik dejenerasyon gösteren hücreler (B). HE orj. büyüt. x 200.	68

- 
- Şekil 9. CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) (→), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD13 verilen sıçan karaciğerinde hafif sinuzoidal konjesyon ve eosinofili gösteren (e) hepatositler (B). HE orj. büyüt. x 200. 69
- Şekil 10. CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) (→), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD14 verilen sıçan karaciğer dokusunda ki hepatositlerde yaygın hidropik dejenerasyon (B). HE orj. büyüt. x 200. 70
- Şekil 11. CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) (→), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). DMSO verilen sıçan karaciğer dokusuna ait örnekte hafif hiperemi ve infiltratif hücreler (B). HE orj. büyüt. x 200. 71
- Şekil 12 CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) (→), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). DMSO verilen sıçan karaciğer dokusuna ait örnekte hafif hiperemi ve infiltratif hücreler (B). HE orj. büyüt. x 200. 72
-

## KISALTMALAR

---

<b>ADH</b>	: Alkol dehidrojenaz
<b>AP</b>	: Alkalın fosfataz
<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CCl<sub>4</sub></b>	: Karbon tetraklorür
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	: Kloroform
<b>ChEt</b>	: Kolin estaraz
<b>DDT</b>	: Diklorofenil trikloroetan
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>EtOH</b>	: Etanol
<b>EtOAc</b>	: Etilasetat
<b>GOT</b>	: Glutamik-oksalasetik transaminaz
<b>GPT</b>	: Glutamik-piruvik-transaminaz
<b>GSH</b>	: İndirgenmiş glutatyon
<b>ICD</b>	: Izositrik dehidrojenaz
<b>LAP</b>	: Lösin aminopeptidaz
<b>LDH</b>	: Laktik asit dehidrojenaz
<b>MAO</b>	: Monoamin oksidaz
<b>NADP</b>	: Nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat
<b>OCT</b>	: Ornitin karbonil transferaz
<b>SOD</b>	: Süperoksid dismutaz
<b>UDPGA</b>	: Üridin difosfoglükuronik asit
<b>VIP</b>	: Vazoaktif intestinal peptid

## GİRİŞ VE AMAÇ

Çevre koşulları ve ekolojinin bozulması, doğal dengeyi gittikçe bozmakta ve giderek artan bir biçimde organizmayı ksenobiyotik tehlikesi ile yüz yüze bırakmaktadır. Bu durum, karaciğere giderek artan bir yük anlamına gelmekte ve homeostatik dengelerin bozulması riskini artırmaktadır. Ayrıca, insanların sürekli yükselme eğilimi gösteren ilaç ve alkol tüketimi de karaciğerdeki bu yükün zaman zaman daha da artmasına neden olabilmektedir.

Öte yandan, mikrobiyal hepatit tüm dünyada giderek artan önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bozuk alt yapı koşulları nedeniyle ortaya çıkan kötü hijyenik koşullar bakteri, protozoa ve virüslere bağlı çeşitli tip hepatitlerin yaygınlaşmakta olduğu bilinen bir gerçektir. Gelişmiş ülkelerde ise parenteral yol ile buluşma özelliği taşıyan B, C, D viral hepatitlerin önemli bir problem olduğu ve bunun en az AIDS hastalığı kadar büyük tehlike oluşturabileceği kabul edilmektedir.

Bunların hepsi karaciğer ve karaciğer koruyucu tedavi yöntemleri hakkındaki araştırmaların giderek daha fazla önem kazanmasına neden olmaktadır. Vücudun en büyük organı olan ve toksifikasyon yeteneği olan karaciğere bir çok görev düşmektedir. Karbohidratları metabolize etmeye ve glikojen olarak depolamaya, lipitleri ve proteinleri metabolize etmeye, safrayı üretmeye, zehirli ve zehirlenmiş maddeleri süzmeye, yaşlı ve yıpranmış alyuvarları yok etmeye kadar bir çok işlevi vardır. Karaciğer, yaralandıktan yada hastalandıktan sonra kendisini yeniden yapılandırma yeteneği olan bir organdır. Buna karşın bedenin bütün metabolizması şiddetle etkilenir. Günümüzde karaciğer hastalıkları için kullanılan kimyasal ve bitkisel ilaçlar yetersiz kalmaktadır.

Yüz yıllardır insanlar doğanın sırlarından yararlanmaktadırlar. Halk arasında, sarı kantaron, bembirdelik otu olarak bilinen *Hypericum perforatum* L., karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında, iyi bir iyileştirici, yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır. Halk arasında ki kullanımları göz önüne alınarak bu çok tıbbi bitkinin etkileri bu gün ortaya çıkarılmıştır. İşte bu şekilde daha önce Anabilim

çalışmamız Laboratuvarlarında yapılan çalışmada da *Hypericum* ekstresinin hepatoprotektif etkisi gösterilmiştir.

Söz konusu çalışmanın devamı niteliğinde tasarlanan bu tez kapsamında, *Hypericum perforatum*' un fraksiyonlarının hepatoprotektif etkisinin araştırılması için klasik bir yöntem olan *in vivo* akış deneyleri ile fraksiyonlama gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla önce klasik bir hepatotoksik olarak yaygın şekilde kullanılan CCl<sub>4</sub> verilerek deney hayvanlarında karaciğer harabiyeti oluşturulmuştur. Karbon tetraklorür' ün oluşturduğu hepatotoksitenin serbest radikallerle başlayan oksidatif reaksiyonlardan ileri geldiği ve hücresel fonksiyonun bozulması, lipid persoksit ve membran lipitlerinin inaktivasyonu ile sonuçlandığı bilinmektedir. Daha sonra yapılan safrada katı madde miktarı tayini, karaciğer ağırlıkları ve histolojik çalışmalar ile H. perforatum' un mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 1. KARACİĞER ve MORFOLOJİSİ

#### 1.1. KARACİĞER ANATOMİSİ ve HİSTOLOJİSİ

Karaciğer, yetişkin insanlarda ortalama 1.4 kg ağırlığındadır. Karaciğer diyaframın altında ve sol hipochondriumun bölgesinde ve de karın bölgesinin epigastrium bölgesinde lokalize olmuştur (1).

Karaciğer vücudun en büyük salgı bezidir. Bir parça üçgen şeklinde, kırmızı kahverengi ve bir hayli yumuşak, kolay yaralanabilir yapıdadır. Bu nedenle karaciğer, yaralanmalarında kırılmaz. Çok damarlı olması oldukça çok kanamalara neden olmaktadır. Karaciğer büyük ağırlığına rağmen diğer karın boşluğundaki organlar gibi sabit durmaktadır. Parietal katları veya bağ dokusu bağlantısı azdır ama intraabdominal basınç ve karın kaslarının tonusu yeterlidir. Ayrıca portal venlerin *V.cava inferior* ile olan bağlantısı da bu organın pozisyonunu korumaktadır (2).

Karaciğerin temel fonksiyonel bölgesi karaciğer lobudur ki silindirik yapıda 8 mm kalınlığında ve 0.8-2 mm kadar çapındadır. Bir insan karaciğeri yaklaşık 50 000-100 000 kadar hücreden oluşmaktadır (3). Karaciğer peritonla ve peritonun altında bağ dokusu tabakaları ile tamamen kaplıdır. Başlıca iki loba ayrılır, sağ lob ve sol lob. Falsiform ligamentle ayrılırlar. Karaciğere ait ligamentler, sağ ve sol triangular ligament, falsiform ligament, karaciğerin çevre ligamenti (*Ligamentum teres hepatis*) ve *Ligamentum venosum*' dur. Sağ ve sol triangular ligamentler koronar ligamentin sağ ve sol uçlarıdır. Çevre ligament ve *ligamentum venosum* her ikisinde fetal kökenli kalıntılardır. Karaciğer aynı zamanda *Omentum minus* ile bağlantılıdır. Karaciğerin diğer bağlantıları iskelet sistemi ligamentleri ile aynı değildir. Oysa, koronar ligamentler gibi bazı ligamentler karaciğerin sabitleşmesine yardım eder (4).

Bu organ loblara, loblarda lobüllere ayrılmıştır. Lobüller arasında portal triadlar (*Tractus portalis*) bulunur. Hekzagonal görünümünde olan lobların merkezine *Vena hepatica*'nın dalı olan *Vena centralis* yerleşmiştir. Karaciğerin parankima hücreleri olan hepatositler bu santral kanaldan dışa doğru radyal bir biçimde dizilmişlerdir (5).

Karaciğerin anatomik yapısı, bu organın bir yandan yiyeceklerin sindirim ve emilimini, diğer yandan açığa çıkan besin maddelerinin metabolizması arasında bir ara rol oynadığını göstermektedir; çünkü, yalnızca kalpten gelen kan (arter kanı) ile beslenen diğer organ ve dokulardan farklı olarak karaciğer, kalpten gelen kana ek olarak mide-barsak kanalı ile dalak ve pankreastan gelen kanları da (venöz kan) doğrudan alır (6).

Lenfin geçtiği ilk organ da karaciğerdir. Şilomikronların yıkıldığı, ortaya çıkan lipoproteinlerin değişikliğe uğratıldıkları ve lipoprotein kesecikleri şeklinde tekrar salgılandıkları yer de karaciğerdir. Dalakta başlayan hemoglobilin yıkımının karaciğerde tamamlanması da dalak ve karaciğer arasındaki yakın ilişkiyi göstermektedir (6).

## 1.2. KARACİĞER HÜCRELERİ

Karaciğerde dört esas hücre yapısı yer almaktadır: (I) Parankima hücreleri veya hepatositler ki karaciğerin ortalama % 60' ını oluştururlar: (II) Retikuloendotelial hücreler, dokümakrofajları (Kupffer hücreleri): (III) Safra kanalı hücreleri: (IV) Kan damarları (7).

Hepatositler ortalama 25 µm çapında polihedral epitel hücrelerdir. Bu hücrelerin bir yüzü sinüsoidlere bakar ve aralarında *disse* aralığı bulunur. Hepatositlerin *disse* aralığına bakan yüzlerinde 0.1-1 µm boyunda ince düzensiz mikrovillüslara rastlanır. Hücre membranının bu bölümü kanla alışverişi sağlar sinüsoid endotelinin çok gevrek ve geçirgen oluşu bu alışverişi kolaylaştırır ve proteinlerin bile buradan geçebilmelerini sağlar. Hepatositlerin diğer yüzleri komşu hepatositlere kısmen yaslanmıştır. Aralarındaki dar aralığın merkezinde 1 µm çapında olan safra



nalikülleri yer almıştır. Bu safra kanaliküllerinin içine doğrudan hepatosit membranlarının mikrovillusları uzanmaktadır. Bu mikrovilluslar sinüsoidlere bakan yüzdekilerden daha kısa fakat düzenlidirler (5).

Hepatositlerin hücre hacminin % 12' sini nükleus kaplamaktadır ve çekirdekçiği de almaktadır. Yetişkenlerde hücreler genellikle poliploid şekildedir. Hepatositlerin regenerasyonlarında hasarın kapanma hızı yavaştır. Hepatositlerin sıçanlarda yaşam süreleri yaklaşık 100 gündür. Bununla beraber, karaciğerin bir kısmının çıkarılmasından sonra hepatositler hızla yenilere olabilirler, ve hepatik fonksiyonlarına yüklemeye yapıldığı zaman cevap olarak çoğalabilirler. Sıçanlarda karaciğerin % 80' ninin operasyonla alınmasından sonra 4-6 ay içinde fonksiyonlarının ve hacminin regenerasyonu gerçekleşebilmektedir (7).

Mitokondriler, hepatositlerin hacminin % 20' sini oluştururlar. Diğer hücrelerdeki gibi mitokondriler de metabolizma ile ilgilidir. Ek olarak, mitokondriler hepatositin üre ve hem sentezinde rol oynamaktadır. Hepatosit enzimlerinin sentezi ve proteinlerin hücre dışı kullanımında endoplazmik retikulum granüllü kısmı ilgilidir. Hücreler homojenize edildiğinde ve fraksiyonlandığında mikrozomları veren, granülsüz endoplazmik retikulum bilirubin glikojenik konjugasyonu, başka maddeler ve ayrıca kolesterol sentezi, safra asitlerinin ve steroid hormonlarının metabolizması, ilaçların kimyasalların geniş bir metabolit dönüşüm işlevleri ile ilgilidir (7).

Sinusoidler iki tip hücre ile sınırlanmaktadır;

Tipik endotel hücreler

Kupffer hücreleri, doku makrofajları. Kandaki diğer yabancı maddeleri ve bakterileri fagosite edebilmektedir (3).

Sinusoidleri çeviren endotel hücrelerinde geniş porlar vardır ve yaklaşık 1 µm çapındadır. Bu sınırın altında (endotel hücreleri ile hepatik hücreler birlikte bulunmaktadır) çok dar boşluk vardır ve *disse* boşluğu olarak adlandırılmaktadır. Endotellerdeki geniş porlardan dolayı,

maddeler *disse* boşluğuna plazmadaki serbest maddeler taşınmaktadır. Bu boşluğa büyük partiküllü plazma proteinleri de serbestçe geçer (3).

Kupffer hücreleri ilk kez 1876 yılında *Von Kupffer*' in stellat hücrelerini tanımlamasıyla ortaya atılmıştır (8). Fagositik hücreler ile sinüsoidler kısmen sınırlanmaktadır ve stellat retikuloendotelial (Kupffer hücreleri) olarak adlandırılırlar (1).

Bakteri infeksiyonlarının tercih ettikleri diğer yol da gastrointestinal kanalıdır. Çok sayıda bakteri sürekli olarak gastrointestinal mukozasından portal kana geçer. Bununla beraber, bu bakterilerin genel dolaşıma katılmadan önce karaciğer sinüsoidlerinden geçmek zorundadır. Bu hücreler doğal bir filtrasyon sistemi oluştururlar ki, hemen hemen hiç bir bakteri, gastrointestinal sisteminden portal kan yoluyla sistemik genel dolaşıma geçmeyi başaramaz. Bakteri Kupffer hücresiyle karşılaşınca 0.01 saniyeden kısa bir sürede Kupffer hücresinin çeperinden geçerek sindirilinceye kadar hücre içinde tutulur (3).

Kupffer hücreleri çok kuvvetli bir fagositoz yeteneğine sahiptirler. Bunlar venöz kan ile gelen organizma için zararlı maddeleri tuttukları gibi, yaşlanmış eritrositlerin demirli maddelerini de fagosite ederler. Bundan başka Kupffer hücrelerinin antikor yapımında da rolü vardır (9). Kupffer hücreleri retikuloendotelial sistemde rol almaktadır ve karbon partiküllerinin intravenöz enjeksiyonuyla karaciğerde lokalize olmasından anlaşılır (10).

### 1.3. KARACİĞER DOLAŞIMI VE SİNİR SİSTEMİ

Karaciğerde toplam üç damar sistemi vardır. Bunlar; (I) Fonksiyonel damarı, *Vena porta*; (II) Besleyici damarı, *Arteria hepatica*; (III) Karaciğerden çıkan, *Vena hepatica*. *V. porta* ve *Arteria hepatica* yan yana yol aldıktan sonra, kanları sinüsoidlerde birleşir, sonunda karaciğer venulusunun içinde birleşerek *Vena hepatica* yolu ile *Vena cava inferior* ' a dökülürler (9).

Portal ven ve hepatik arter, karaciğer ile mide arasında uzanan periton kısmın *Omentum unis*' un iki yaprağı arasında *porta hepatis*' e tırmanmakta ve buradan dallanmaktadır. Safra kanalları ve lenf, yine bu iki yaprak arasından aşağı uzanır. Bu yapının tümü "*perivasküler fibröz kapsül*" (veya Glisson' un hepatobilier kapsülü) adı verilen gevşek areolar doku içinde portal kanallar boyunca giden damar ve kanalları yol boyunca sarmakta ve bir yandan da karaciğerin fibröz kapsülüne karışarak devam etmektedir (2).

Karaciğer sinüsoidlerinin duvarında büyük pencereler (fenestrasyon) vardır ve buradan kan her derecede geçirebilir. Doğal olarak hepatik arterin karaciğer içindeki dalları ve portal ven sinüsoidleriyle birleşir ve karaciğerin santral lobüller venine açılırlar (11).

*Vena porta*' ya kan splanchnik alandan, sindirim kanalı, dalak ve pankreastan gelir. Portal damar yataklarındaki kanın basıncı bir taraftan splanchnik alandan gelen kan akımının diğer taraftan da portal ven yolu ile karaciğerden geçerek sağ atriüme kadar uzanan damarlardaki dirençle dengelidir (4). Karaciğerin fonksiyonel ünitesi asinusdur. Her bir asinus, portal ven, hepatik arter ve safra kanallarının terminal dallarını içeren vasküler bir sapın ucunda yer alır. Kan, bu fonksiyonel ünitenin merkezinden periferdeki hepatik venlerin terminal dallarına doğru akar. Bu nedenle düzenli 1. bölge olarak adlandırılan asinus merkezi iyi, ara bölge (2. bölge) orta derecede oksijenlenirken, perifer bölge (3. bölge) en az oksijenlenmekte ve bu yüzden oksijensizliğe bağlı nekrotizasyona en çok maruz kalmaktadır. Karaciğer venleri *Vena cava inferior*' a açılır. Lobüller her bir vasküler sap üzerine tutunmuş haliyle üzüm taneleri veya çileğe benzerler. İnsan karaciğerinde yaklaşık 100 000 kadar lobül bulunmaktadır (11).

Normal açık insanda karaciğerdeki kan akımı dakikada 1 500 ml kadardır. Bu kanın en büyük bölümü (%70) *Vena porta*' dan, geri kalanı da *Arteria hepatica*' dan gelir. Karaciğer oksijen gereksiniminin yarısından fazlasını *Arteria hepatica*' dan sağlar. *Vena porta*'nın kanına karaciğer sinüsoidlerinde karışır (4).

İnsanda portal venöz basınç normalde 10 mm Hg ve hepatik venöz basıncında yaklaşık

mm Hg kadardır. Sinüsoidlere birleşen hepatik arter dallarındaki ortalama basınç ise 90 mm Hg'dir. Ancak sinüsoidlerdeki basınç portal venöz basıncından daha düşük olduğundan hepatik arterioller boyunca basınç belirgin şekilde azalır. Bu basınç düşüşü hepatik arteriyel kan akımı ile portal venöz kan akımı arasında ters bir orantı olacak şekilde ayarlanır. Bu ters orantı belli ölçüde, arterioller çevresinden adenozinin devamlı uzaklaştırılmasıyla sağlanmaktadır. Bu varsayımına göre adenozin metabolizmaya bağlı olarak sabit miktarda yapılmaktadır. Portal akım azaldığında bunun uzaklaştırılması çok daha yavaş olur ve bunun sonucunda adenozinin yerel birikimi terminal arteriollerin gevşemesine neden olur (11).

Karaciğer içindeki portal ven köklerinin duvarında düz kaslar vardır, bunlar 3. ve 11. kranial ventral köklerine ve splanchnik karaciğere gelen noradrejik vazokonstriktör sinir lifleri ile innervasyon edilirler. Hepatik arterin vazokonstriktör sinirleri karaciğerin sempatik pleksusundan gelir. Karaciğere vazodilatör liflerin geldiğine dair bilgi yoktur. İstirahatte karaciğerin periferik dolaşımında yavaş bir dolaşım vardır ve organın bir bölümü aktif olarak beslenir. Sistemin venöz basıncı arttığında portal ven dalları pasif olarak genişler ve karaciğerdeki kan miktarı artar (11).

Karaciğerin depo bölgeleri özellikle büyük venler ve daha küçük ölçüde sinüsoidler, sempatik stimülasyonla vazokonstriksiyona uğrarlar. Bu nedenle dolaşım streslerinde sempatik sinir sisteminin güçlü deşarjları sonucu, karaciğerdeki kan deposunun büyük bölümü bir dört dakika içinde genel dolaşıma geçer. İnsanda bu, 300 ml kadar olabilir. Böylece karaciğer, özellikle ağır kanama veya hemorajide olduğu gibi, gerektiği zaman dolaşımın öteki bölümlerini dolduran kanın önemli kaynağını oluşturur (3).

Karaciğerin safra yolları, ve safra kesesi sempatik stimülasyonla inhibe olurken, parasempatik stimülasyonla uyarılırlar. Sempatik stimülasyonun metabolik etkileri de vardır. Karaciğerden glikozun serbestlenmesine neden olur (3). Hepatik sinüsoidlerin porları proteinlerin kolayca disse aralığına geçmesine elverişli olduğundan, karaciğerden gelen lenf akımı 100 ml' de yaklaşık 6 g konsantrasyonda protein içerir ki, bu da plazmadaki protein konsantrasyonunun ancak biraz altındadır. Ayrıca, karaciğerin sinüsoidlerinin çok büyük permeabilitesi nedeniyle oluşan

lenfanın miktarı büyüktür. Böylece istirahat koşullarında vücutta oluşan lenfanın yaklaşık yarısı karaciğerden gelir (3).

#### 1.4. KARACİĞER SAFRA KANALLARI VE SAFRA KESESİ

Embriyolojik olarak aynı bölgeden gelişen karaciğer ve safra kesesi işlev olarak yine endirim ile doğrudan ilgilidir (3).

Safra yolları, çapları 1-2  $\mu\text{m}$  değişen, epiteli kübik veya yassı hücrelerden oluşur. İmmüne bakan yüzlerinde 1  $\mu\text{m}$  dan kısa mikrovilluslar vardır. Safra kanallarının da epiteli basindiriktir, yüzlerinde mikrovilluslar bulunur. Duvarlarında bulunan kesecikler ve peribilyer damar endoksüsleri kanla lümen arasındaki alışverişi kolaylaştırır (4).

Her karaciğer hücresi aynı zamanda bir çok safra kanalikülleri ile karşı karşıyadır. Kanaliküller intralobüler safra yollarına dökülür ve bunlarda intralobüler safra kanalları ile birleşerek sağ ve sol hepatik kanalları oluştururlar. Bu kanallar karaciğer dışında birleşerek ortak hepatik kanalı meydana getirirler ve safra kesesine girer. Hepatik kanal kese kanalı ile birleşerek ortak safra kanalını oluştururlar. Ortak safra yolu (*ductus choledochus*) duodenuma duodenumel papilladan girer. Bu girişin etrafı Oddi sfinkteri ile çevrilidir ve ortak safra yolu genellikle duodenuma girmeden hemen önce ana pankreatik kanalla birleşir (3).

Safra kanalikülleri, hepatositler ile doğrudan ilişkide olan kılcal kanallardır. Öyle ise hepatositlerde hücre zarı üç ayrı bölgede farklılaşmış durumdadır. Birincisi plazma proteinleri, üre, glukoz, lipoproteinler ile keton cisimlerinin salgılandığı ve besinlerin emildiği bölge olup kılcal kanallar ile ilişkidedir. İkincisi, safra asitlerinin salgılandığı ve safra kanalikülleri ile ilişkide olan bölgededir. Hücre zarının üçüncü bölgesi ise metabolizmayı düzenleyici moleküllerin hücreden dışarıya doğrudan geçişine izin veren ve karaciğer dokusunun yapısal bütünlüğünü sağlayan hücreler arası bağlantılar şekline dönüşmüştür (5).

Safra kesesi, karaciğerin sağ ve sol loblarının ayrılma yerinde, sakküler bir organdır. Genellikle 7-10 cm uzunluğunda , 3-5 cm çapında olup, hacmi 30-60 ml' dir. Karındaki anatomik lokalizasyonu, 9. kaburganın rectus abdominus kasının dış kenarıyla kesiştiği noktadadır. Başlıca 4 bölüme ayrılır; fundus, korpus (veya gövde), infundubulum ve boyun (12). Safra kesesi sistik arterle beslenir. Sistik arter bir veya iki olabilir, ama üç olması çok nadirdir. Venöz dönüş küçük venlerle sağrudan, safra kesesinden karaciğere olur, büyük sistik ven de *Vena porta* ' ya açılır (12).

Safra kesesinin sınırları, çöliak plexusdan çıkar ve hepatik arter boyunca ilerler. Motor sinirleri *Nervus vagus* ' dan ayrılır ve çöliak gangliondan çıkan postganglionik liflerle karışır. Safra kesesi duvarı, düz kas ve fibröz dokudan oluşmuştur. Kesenin lümeni, içinde kolesterol ve yağ kristalleri bulunduran yüksek kolumnar epitel ile kaplanmıştır (12).

## 2. KARACİĞER FARMAKOLOJİSİ

### 2.1. BİYOTRANSFORMASYON

Biyotransformasyon sadece ilaç eliminasyonunu arttırmakla kalmaz, bileşiklerin aktivasyonunu da sağlar. Ancak bazı ilaçların metabolitleri farmakolojik açıdan aktif olabilirler. Bu durumdaki ilaca “prodrug” (önilaç) adı verilir. Örneğin; purin ve pirimidin analogları, prontosil, oralhidrat, amitriptilin, kortizon, prednizon, vit.D<sub>3</sub> (13), enalapril.

Vücutta genellikle ilacın tümü biyotransformasyona uğramaz, az veya çok kısmı değişmeden atılır. Bir kısmı ise vücutta biyotransformasyona uğramadan atılır. Azot protoksit, metazolamid, amilorid, furosemid, aminokaproik asit, pentolinium örnek verilebilir (13).

İlaçların biyotransformasyonunu sonucu sadece etkinliği değil aynı zamanda farmakokinetik özellikleri de değişir. Fizikokimyasal özellik bakımından ise daha az lipofilik veya daha hidrofilik (polar) hale gelirler; böylece ilacın böbreklerden ve diğer yerlerden reabsorbsiyona uğramadan hızlı şekilde itrahi mümkün olur (14).

İlaçların dışında bazı ksenobiyotikler de biyotransformasyona uğrar. Bunların başında, besinlerle alınan boyalar, antioksidanlar, insektisid ve fungusid artıklar, sigara dumanı, endüstriyel artıklar, hava kirliliği ve sularla alınan kimyasal bileşikler yer almaktadır (15). Biyotransformasyon yapan bazı enzimlerin polimorf türleri vardır. Bunların etkinlikleri farklılık gösterir. Kişideki enzim türü veya miktarı genetik olarak belirlenir. Bu durum nedeniyle biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği ve dolayısıyla ilaçların inaktivasyon hızı ve oranı kişiler arasında belirgin farklılıklar gösterebilir, örneğin; İzoniazid, sülfonamid inaktive hızı bazı kişilerde yavaş olabilir (13).

Metabolizma, ksenobiyotiklerin organizmadan atılmasında önemli bir rol oynar ve esas olarak karaciğer'dir. Ancak diğer dokular (akciğer, böbrekler, gastrointestinal kanal ve lümeni, tükrük bezleri, süt bezleri ve deri) da biyotransformasyona katkıda bulunur (15). Karaciğer çeşit ve miktar bakımından en fazla enzim içeren yapıdır. Karaciğerde biyotransformasyon bakımından en önemli enzim fraksiyonu ise mikrozomal fraksiyonudur. Metabolik reaksiyonlar hepatositin mikrozomal fraksiyonu olarak bilinen granülsüz endoplazmik retikulum kısmında gerçekleşir (13).

## 2.2. KARACİĞER ENZİMLERİ

Karaciğerde çeşitli enzimler yapılmaktadır; Glutamik-oksaloasetik transaminaz (GOT), Glutamik-piruvik-transaminaz (GPT), alkalın fosfataz (AP), laktik asit dehidrojenaz (LDH), alkol dehidrojenaz (ADH), ornitin karbonil transferaz (OCT), izositrik dehidrojenaz (ICD), lösin aminopeptidaz (LAP), kolin esterase (ChE) bu aradadır. Bunların bir kısmının plazma konsantrasyon değişikliklerinden karaciğer fonksiyon testi olarak yararlanılır (16). Ayrıca, karaciğerin metabolik reaksiyonlarında etkili olan pek çok enzimi de vardır.

Karaciğerde oksidasyon yapan mikrozomal enzimler, karma fonksiyonlu oksidazlar adı verilir. Bunlara sitokrom P-450' e bağımlı monooksijenazlar veya kısaca sitokrom P-450 enzimleri denir (13). Sitokrom P-450 karaciğer' de yüksek konsantrasyonda bulunur ve enzimin bir çok çeşidi oksitleme yeteneği, çeşitli izoenzimlerinin bulunmasından ve özel bir substratı seçmesinden kaynaklanır (15). İlk aşamada sitokrom P-450 ( $Fe^{+3}$ ) ile substrat (R-H) arasında bir kompleks oluşmakta, bunu enzimin NADPH' a bağımlı sitokrom P-450 redüktazdan bir elektron alarak indirgenmesi izlemektedir (15).

Sitokrom P-450, indirgenmiş şeklinin ( $Fe^{+2}$ ) karbonmonoksitle oluşturduğu kompleksin 415 nm' de bir maksimum absorpsiyon göstermesi nedeniyle verilmiştir (15). Memelilerde hidroksilasyon, N-dealkilizasyon ve O-dealkilizasyon reaksiyonlarını karaciğer endoplazmik retikulumdaki sitokrom P-450 enzimleri katalizler (17). Sitokrom P-450' nin bir çok izomeri bulunur. Sitokrom  $b_5$  (18) ve FMN/FAD içeren flavoprotein, NADPH-sitokrom P-450 redüktaz (19) "mikrozomal elektron transport zinciri" veya P-450 monooksidaz sistemi" olarak adlandırılırlar (17). P-450 enzimleri, steroidler, safra asitleri, yağ asitleri, prostaglaninler, lökositler ve biyolojik enzimler gibi bir çok endojen bileşiklerin oksidatif metabolizasyonunda önemlidir (20).

NADPH, bir flavoprotein olan sitokrom c redüktaz tarafından  $NADP^{+}$  ye oksidlenir; sonuçta, flavoproteinden bir elektron daha önce substrat ile birleşmiş olan oksidlenmiş P-450 sitokromuna transfer edilir ve ikinci bir elektronun ilavesiyle oksidlenmiş şekline salıverilir. Sitokrom P-450 enzimleri, çok sayıda izozimden oluşan bir enzim sınıfı oluştururlar. Bu enzimler sadece karaciğerde değil, pek çok yerde hücre membranında bulunurlar. Ayrıca üyelerinin çoğu için, enzimlerin sentezini kontrol eden bireysel sitokrom P-450 genleri de belirlenmiştir. Sıçanlarda, hepatik sitokrom P-450 genlerinin dimorfizm söz konusu olduğu gösterilmiştir (13).

Superoksit dismutaz (SOD) ilk kez 1939 yılında Mann ve Keilin (21) tarafından sığırcı hücrelerinden izole edilmiştir. Bu mavi-bakır kristalimsi proteine "hemocuprein" adı verilmiştir. Daha sonra Mohamed ve arkadaşları (22) karaciğerde bulmuş ve bu proteine "hepatocuprein"



mişlerdir. Daha sonraki laboratuvar çalışmalarında superoksid dismutazın superoksit radikallerini inaktive ederek değişime uğrattığı gösterilmiştir (23). Bazı patolojik koşullarda SOD enzimi aktivitesinin değiştiği bilinmektedir. Örneğin, tedavi edilmemiş diabetik sıçanlarda SOD aktivitesinin düştüğü gözlenmiştir (24).

Karaciğer hücresinde bazı metabolitler, indirgenmiş glutation (GSH) ile konjuge olmak suretiyle zararsız hale getirilirler. Bu olayı GSH-transferaz enzimi yapar. Dietil maleat gibi karaciğer hücresinde GSH havuzunu tüketen maddeler karaciğer hücresini kimyasal zedelenmeye karşı elverişli hale getirirler (13).

### 2.3. HEPATOTOKSİSİTE

İnsan organizmasının en büyük bezi olan karaciğerde yüksek detoksifikasyon yeteneği olduğundan, önemli görevler üzerine düşmektedir. Hepatotoksik ilaçlarla akut zehirlenmelerde fazla miktarda oluşan reaktif metabolitler, karaciğer hücresindeki indirgenmiş glutatyonu (GSH) tüketerek bu hücreleri savunmasız duruma getirirler (13).

Yapılan araştırmalar, değişik etkenlerin karaciğer üzerinde farklı biçimde harabiyete neden olduğunu göstermiştir. Buna göre, kullanılan ilaçlar ile bu ilaçların biyotransformasyonu sırasında oluşan aktif metabolitlerin ve kimyasal maddelerin neden oldukları karaciğer harabiyetleri dört grup altında toplanabilir; (I) Hepatit (karaciğer iltihabı); (II) Hepatoz; (III) Kronik hepatit; (IV) Karaciğer sirozu (25).

Karaciğer üzerinde ilaçlar ve diğer kimyasal maddelerin toksik etkileri bazen safra akımının azalmasından (Tablo 1), Hepatitik reaksiyonlar (Tablo 2) ve karsinogenez (Tablo 3) ile ilişkilendirilmektedir. Bazı ilaçlar genellikle hepatotoksikler safra akımını azaltarak hepatitik veya inflamatuvar reaksiyonlar indüklerler. Bazı maddeler akut hepatik reaksiyonları üreterek safra akımını engelleyip karsinogenez oluşturabilirler (7).

Karaciğerin akut santral nekrozu arsenik bileşikleri, karbon tetraklorür, kloral hidrat, alifatik hidrokarbon türevi insektisitler, klorbutanol, kloroform, sinkofen ve türevleri, etil klorür, etil proasetat ve diğer halojenli metan türevleri, manganez, metaldehid, metil bromür, zehirli bitkiler, antartlar, naftalin, beyaz fosfor, çinko fosfür, sulfonamidler ve tribromoetanol ile meydana gelir (6).

Yapısal toksik etkilerin en sık oluştuğu organlar karaciğer ve böbreklerdir. Karaciğerin biyotransformasyon olaylarının en yoğun şekilde meydana geldiği bir yer olması nedeniyle aktif metabolitler ile sık sık yüzyüze gelen bir yapıdır. Bazı ilaçlar safra içine aktif transportla taşınarak orada konsantre olduklarından, safra kanaliküllerini çeviren karaciğer hücreleri genellikle yüksek konsantrasyondaki ilacın etkisine maruzdurlar (13).

Tablo-1 Safra akışının azalmasına neden olan hepatotoksinler

Antimikrobiyal İlaçlar

- Aminosalisilik asit
- Eritromisin
- Etiyonamid
- Nitrofurantoin
- Organik arsenik bileşikleri
- Penisilin
- Pirazinamid
- Sikloserin
- Sülfonamidler
- Triasetiloleandomisin

Antikoagulan ilaçlar

- Fenindion

Anabolik ve androjenik ilaçlar

- Metil testosteron
- Noretandiolen
- Oksimetolon

Oral hipoglisemik ilaçlar

- Klorpropamid
- Tolbutamid

Antitiroid ilaçlar

- Tiyourasil
- Metimazol

Psikotropik ilaçlar

- Klorpromazin
- Tranilsipromin

Tablo-2 Hepatik reaksiyon oluşturan hepatotoksinler

Asetanilid	İndometazin
Aflatoksinler	İzoniazid
<i>Amanita phalloides</i>	Karbon tetraklorür
Aromatik hidrokarbonlar	Kloroform
Benzen türevleri	Mepakrin
Bizmut bileşikleri	Orotik asid
Dinitrofenol	Parasetamol
Etionin	Pirolizidin alkaloidleri
Etilen glikol	Sinkofen
Fenil butazon	Sitotoksik ilaçlar
Halotan	Tannikasid
Hidrazinler	Tioasetamid
Ibuprofen	Toriumoksit

Tablo-3 Karsinojenik etkili hepatotoksinler

Aflatoksin	Karbon tetraklorür
Benzen	Kloramfenikol
Dimetilen nitrozamid	Klornaftazin
Dimetil sülfat	Metilnitrozüre
DDT	Pirolizidin alkaloidleri
Epoksitler	Siklofosfamid
Formaldehid	Tri kloroetilen
İzoniazid	Zift ve katranlar

Tablo-4 Karaciğerde ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin yaptığı bozukluklar (13).

<b><u>ETKİ TÜRÜ</u></b>	<b><u>KLİNİK TABLO</u></b>	<b><u>ÖRNEKLER</u></b>
1. Hepatoselüler toksik etki a) Direkt toksik etki	Akut hepatit	Aflatoksinler, asetaminofen, antineoplastik ilaçlar, arsenik, bizmut bileşikleri, DDT, tetrasiklinler, eritromisin, fenilbutazon, karbontetraklorür, kloroform, bromobenzen, nitrozaminler, tiyozamid vb.
b) Alerji veya idiyosenkreazi' ye bağlı toksik etkiler c) Nekroinflamatuvar tipte	Akut hepatit	Etinoamid, fenitoin, klorpromazin, izoniazid, sülfonamidler.
d) Kronik hepatit inflamasyon	Kronik aktif hepatit	Metil dopa, nitrofurantoin, oksifenizatin.
e) Siroz	İlerlemiş karaciğer hastalığı	Etilalkol, metotreksat.
2. Safra kanaliküllerinde toksik etki a) Direkt toksik etki	Kolestatik sendrom (sarılık)	C <sub>17</sub> ' ye substitüe testosteron türevleri.
b) Alerji veya idiyosenkreazi' ye bağlı toksik etkiler	Kolestatik sendrom	Eritromisin, estolat, rifampin, gliseofulvin, klorprozamin, penisilinler.
3. Onkogenik etki a) İyicil	İntraabdominal kanama	Estrojenler
b) Adenom	Hepatomegali	Estrojenler
c) Focal nodüler hiperplazi		
d) Kötücül		
e) Hepatoselüler kanser	Ağrı, kilo kaybı	Estrojenler, anabolik steroidler, aflatoksinler

i) Anjiyosarkom	Ağrı, kilo kaybı	Vinil klorür, vinil bromür, arsenik bileşikleri.
ii) Yağlı karaciğer	Hepatomegali, sarılık	Etil alkol, tetrasiklin, metotreksat.
iii) Hepatik venöz dönüşüm bozulması		
iv) Hepatik ven trombozu	Budd-Chiari sendromu	Estrojen.
v) Veno-okluzif hastalık	Budd-Chiari sendromu	Azatioprin, pirolizidin alkaloidleri.
vi) Non-sirotik portal hipertansiyon	Özofagus varisleri	Asit, arsenik, vinil klorür, aşırı dozda A vitamini.
vii) Endojen substratlarla taşınma ve metabolizma düzeyinde yarışma	Konjuge olmamış hiperbilirubinemi	Eğrelti otu ekstresi, rifampin.
viii) Peliozis hepatis	Karaciğer yetmezliği	Androjenler, anabolik steroidler, estrojen.
ix) Periportal sinüsoidal dilatasyon	Hepatomegali	Estrojen.
x) Porfirin metabolizmasının bozulması	Hepatik porfiria	Barbitüratlar, etil alkol, griseofulvin

Karaciğer hücresinde bazı reaktif metabolitler, indirgenmiş glutatyon (GSH) ile konjüge edilerek suretiyle zararsız hale getirirler. Bu olayı GSH-transferaz enzimi yapar. Dietil maleat gibi karaciğer hücresinde GSH havuzunu tüketen maddeler karaciğer hücresini kimyasal zedelenmeye uğratırşı elverişli hale getirirler (13).

Bazı hepatotoksik bileşikler oksijen spesifik reaktifler ve serbest radikalleri üretmektedir. Savunma mekanizması, organizmanın stresle meydana gelen oksidasyonuna karşı, küçük molekül ağırlıklı antioksidanlar aracılığıyla meydana gelen “birincil” hasarı önlemekte (GSH, askorbik asit,  $\alpha$ -tocoferol, ürik asit, metallothionein), deoksidasyon enziminin meydana getirdiği “ikincil” hasarın önlenmesi veya sınırlandırılmasını sağlamakta (GSH-peroksidaz, GSH-reduktaz, GSH-transferaz, katalaz, superoksit dismutaz, DT-diaforaz) ve onarma prosesini hızlandırmaktadır (17).

Parasetamol, 10 ve 15 gr (150-250 mg/kg) lık dozlarının alınmasından sonra hepatotoksisite meydana gelmektedir. 20-25 gr ve üstü ölümcüldür. Asetaminofenin akut zehirlenmelerinde sendromlar ilk 2 günde meydana gelmektedir. İlk 24 saatte bulantı, kusma, iştah kaybı, karın ağrısı meydana gelmektedir ve de 1 hafta veya daha fazla devam etmektedir. Klinik sendromlar, toksik dozun alınmasından 2-4 günden sonra ortaya çıkmaktadır (32). Plazma aminotransferazı yükseltmekte, plazmadaki bilirubinin konsantrasyonunu arttırmakta, ayrıca protrombin zamanını uzatmaktadır. Tedavi edilmeyen hastalıkların yaklaşık % 10' unda ciddi karaciğer hasarı gelişir. Sonuç olarak karaciğer hücrelerinin %10-20' sinde ölüm oluşur. Bazı hastalarda akut renal hasar meydana gelebilir. Karaciğer biyopsisinde, periportal alanın nekrotizasyonu ile akut santral nekroz ortaya çıkarmaktadır (32).

Parasetamol, yüksek dozlarda hepatik nekroza yol açar, ama terapötik dozunda toksik değildir. Düşük dozlarda konjugasyonun ardından elimine edilir. Fakat, konjugasyon enzimleri olmadığı zaman ilaç alternatif yol izler, bu da sitokrom P-450 enzimlerinin yardımıyla hidroksiaminin türevlerinin oluşumudur. Deney hayvanlarında, karaciğer mikrozomal enzim induktörleri metabolizasyonu arttırmakta ve bunlar inhibisyonu azaltmaktadır (7).

Testesteron benzeri bileşiklerde 17. karbondaki  $\alpha$ - alkil grubu taşıyan androjen ve steroidlerin yüksek dozda kullanılmaları ise kolestatik sarılığa neden olmaktadır. Hepatoselüler reaksiyon meydana getiren bileşiklerden karbontetraklorürün hepatotoksisitesi, karaciğer hücre endoplazmik retikulumda NADPH-sitokrom P-450 enzim sistemi aracılığıyla karbontetraklorür'e dönüşümüne bağlıdır. Bu da endoplazmik retikulum membranının lipid peroksidasyonu ve  $.CCl_3$ ' ün hücre metabolitlerine kovalent bağlarla bağlanması sonucu karaciğer tahribatına neden olmaktadır (7).

DeneySEL amaçla kullanılan  $CCl_4$ ' den oluşan ileri derecede reaktif triklorometil serbest radikalleri, membranda bulunan doymamış yağ asitlerine saldırarak, zincirleme bir reaksiyonun

şlaşmasına neden olur. Endoplazmik retikulumda yüksek miktarda lokalize olan CCl<sub>4</sub> birincil hasarı oluşturmaktadır (7).

Karbontetraklorürün indüklediği hepatotoksisite serbest radikaller ile başlayan reaksiyonlardan ileri gelmiştir ki, hücresel fonksiyonun bozulması, lipid persoksit ve membran lipitlerinin inaktivasyonu ile sonuçlanmaktadır (28). Bazı ksenobiyotikler, biyolojik toksinler ve mineral partiküller üreterek hücre dışı kalsiyum iyonlarını tüketerek, hücre ölümlerine neden olmaktadır (29).

#### 2.4. KOLERETİK VE HİDROKOLERETİK AJANLAR

Karaciğerden safranın itrah hızını ve dolayısıyla safra hacmini arttıran ilaçlardır. Koleretikler, bilirubin atılımını genellikle hızlandırabilirler. Safra hızını arttırmaları şu mekanizmalar üzerinden olur. I) Doğal metabolitlerin hepatositler tarafından aktif transport ile safra kanalcıklarına atılımının hızlandırılması. II) Hepatositler içinde yada safra kanalcıklarında safra kanalcıklarından misel oluşmasının kolaylaştırılması yada bu misellere bağlanmış metabolitlerin emilim hızının artırılmasıyla. Safra akışı üzerinde hepatik Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz ve glutatyon önemli rol oynamaktadır (30).

En etkili koleretik ilaç dehidrokolik asittir. Safranın seyrelmesine ve sulu safra haline dönüşmesine yol açar. Buna “hidrokoleretik etki” denir. Oral yada sodyum dehidrokolat tuzu iv verilir. Son yıllarda terapötik amaçla kullanıma giren, deve dikenininden elde edilmiş olan silimarin, hepatik etkisi nedeniyle terapötik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (31,32).

**Sığır safra ekstresi;** Glycocholate ve taurocholate safra asitlerinin sodyum tuzlarıdır. Bunlar safra akışını artırır ve diğer safra konsantrasyonunda artma meydana getirir. sığır safra ekstresi doğal safranin yeterli olmadığıda kullanılır (7).



**Dehidrokolik asid;** Safranın miktarını artırır ve oral veya injeksiyon halinde sodyum tuzları halinde kullanılır. İnjeksiyonları, sirkülasyon zamanının belirlenmesinde kullanılır (7).

**Florantiron ve tokamfil;** Sentetik maddelerdir. Aktivasyonları dehidrokolik asidin kullanımına benzer (7).

## 2.5. HEPATOPROTEKTİVİTE VE HEPATOPROTEKTİF MADDELER

Hepatoprotektif maddeler, sözlük anlamı olarak karaciğer hasarını giderici ve karaciğeri koruyucu etki anlamına gelmektedir.

Bazı halk ilaçları, sıçanlarda parasetamol ve galaktozaminle oluşturulan karaciğer duyarlılığına karşı hepatoprotektif olarak değerlendirilmişlerdir (33). Hepatoprotektif etki için; safra akışını artırıcı ve safra akışının durmasını engelleyici olarak parasetamol ile oluşturulan karaciğer duyarlılığından sonra araştırmışlardır (33). Bu çalışmalar süresince *Ricinus communis* yapraklarının hepatoprotektif etkisinin N-demetilrisine bağlı olduğu bulunmuştur ve bunun safra akışını artırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (34).

*Andrographis paniculata*' dan elde edilen andrografolid bir diterpen laktondur. Sıçanlarda, serum ve karaciğerdeki biyokimyasal parametrelerin doza bağlı olarak düzelmesine sebep olduğu ve yine doza bağımlı safra akışını artırıcı etkiye sebep olduğu göstermişlerdir (33).

*Phyllanthus amarus* ekstresinin butanol fraksiyonunun hepatit-B virüsünü nötralize etme özelliği gösterilmiştir (35). *Panax ginseng* köklerinden elde edilen ginsengozide' in CCl<sub>4</sub> ve galaktozamin ile karaciğeri harap edilmiş sıçan hepatosit kültüründe etkilerine bakılmış, *Panax ginseng*' den elde edilen sapanonin' in de antihepatotoksik aktivitesi gösterilmiştir (36).

*Liquidambar formosana*' nın meyvaları, Tayvan' da halk arasında analjezik, diüretik ve antikonvulsif olarak kullanılmaktadır. Ek olarak *Liquidambar formosana*' nın metanollü ekstresinden elde edilen karyofillen oksid' in (0.1 mg/ml) hepatoprotektif etkisi kanıtlanmıştır (37). *Xanthorrhiza kurra*' nın etkili maddesi pikroliv safra akımını yaklaşık % 12 (38) artırmaktadır. Ayrıca *Asiaticosamid* ile oluşan karaciğer intoksikasyonuna karşı da koruyucu etki göstermektedir (39).

*Thujaopsis dolabrata* (Cupressaceae) CCl<sub>4</sub> ile karaciğer harabiyetini koruyucu etki gösterir. Etki deoksipodofilotoksin' den kaynaklanmaktadır (40). *Schizandra chinensis*' in meyvelerinden izole edilen tanninsinde sıçan hepatosit kültürü çalışmalarında hepatoprotektif etkisi göstermişlerdir (41). *Artemia capillaris*' in tomurcuklarının metanollü ekstresi, kumarin (6,7-dimetil eskuletin) ve flavonoidlere (kapillarisin, arkapillin, kaktisin) fraksiyonlandığında, fraksiyonlanan bileşiklerin *in vivo* ve *in vitro* metodlarla karaciğer lezyonları üzerinde önemli hepatotoksik aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (42,43).

Bunların dışında, yapılan *in vivo* ve *in vitro* testlerle hepatoprotektif olduğu bildirilen bitkiler ve etken maddelerden bazıları şunlardır;

<i>Aeginetia indica</i>	Polycne E. (44)
<i>Amorpha fructifosa</i>	Flavonoid (45)
<i>Anthocephaladamba</i>	klorojenik asid (46)
<i>Allium sativum</i>	S-allil merkaptosistein (47)
<i>Bupleurum ss.</i>	Saikosaponin (48)
<i>Butea monosperma</i>	Butrin, isobutrin (49)
<i>Buddleja officinalis</i>	Flavonoid ve fenil propidler (50)
<i>Cassia tora</i>	Naftopiren glikozitler (51)
<i>Crepis ruelandii</i>	Ekstre (52)
<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Ekstre (53)
<i>Cudrania cochinchinensis</i>	Ekstre (54)
<i>Eclipta alba</i>	Ekstre (55)

<i>Eupatorium cannabinum</i>	Ekstre (56)
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Glisirizin (57)
<i>Musa acuminata</i>	Metil kumestan, akuminatin (58)
<i>Phytolacca americana</i>	Lignanlar (59)
<i>Rehmania glutinosa</i>	İridoit glikozitler (60)
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Ekstre (61)
<i>Rubia cordifolia</i>	Ekstre (62)
<i>Sambucus formosana</i>	Amirin palmitatlar, sambuculin (63)
<i>Solunum incanum</i>	Karpesterol (64)
<i>Silybum marianum</i>	Flavonoid, flavonolignanlar (65)
<i>Wedelia calendulacea</i>	Kumestanlar (66)

*Silybum marianum*’ dan elde edilen flavonolignanlar, bu toksisiteyi, artan veya azalan enzim aktivitelerini normale döndürerek önlemekte, ayrıca karaciğerin rejenerasyonunu hızlandırıp, hücrelerin mitotik yenilenmelerini yükseltmektedir (65,67). *Solunum incanum* L.’ un meyvelerinden elde edilen solasodin, solamargin, solasonin ve ursolik asit’ in hepatoprotektif aktivitesine araştırılmış; Solasodin (3 mg/kg), solamargin (1 mg/kg), solasonin (0.1 mg/kg) ve ursolik asit (10 mg/kg) dozlarında serum GPT ve GOT yüzdelerini düşürdüğü gözlenmiştir (64).

*Glycyrrhiza glabra* birleşiminde bulunan glisirretinik asidin antihepatotoksik aktivitesi antioksidatif etkisinin büyük rol oynadığı ve aktiviteyi de serbest radikal oluşumunu ve lipid peroksidasyonunu engelleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (57). Çeşitli bitkilerde bulunan hepatoprotektif etkili maddeler flavonoid, lignan, flovalignan, iridoid ve naftapiron glikozidleri, saponin, saikosaponin olmakla beraber yine bitkilere ait fenoller, kumarin, uçucu yağ, terpen, (tablo-1) karatenoit, organik asit, lipid, alkaloid ve değişik bitki ekstresinde hepatoprotektif etkili maddeler arasında yer aldığı görülmektedir (68).

Tablo-5 Diğ er hepatoprotektif bileş ikler

**Fenil propanoidleri**

- Fenoller *Syzygium aromaticum* (Myrtaceae), *Picrorhiza kurroa* (scrophulariaceae), *Arnica montana* (Compositae), *Cichorium intybus* (Compositae)
- Kumarinler *Artemisia abrotanum* (Compositae), *Artemisia messerschmidiana* (Compositae), *Artemisia capillaris* (Compositae), *Armillariella tabescens* (Compositae)
- Lignanlar *Silybum marianum* (compositae), *Schizandra chinensis* (Magnoliaceae), *Schizandra sphenanthera* (Magnoliaceae), *Thujopsis dolabrata* (cupressaceae)

**Uçucu yağ lar**

*Baeckea frutescens* (Myrtaceae), *Rosa* (Rosaceae), *Anethum graveolens* (Umbelliferae)

**Terpenoidler**

- Monoterpenler *Dryobalanops aromatica* (Dipterocarpaceae)
- Sestiterpenler *Atracylodes macrocephala*, *Atracylodes lanceae* (compositae), *Lindera strychninifolia* (Lauraceae)
- Diterpenler *Andrographis paniculata* (Acanthaceae)
- Triterpenler *Tetrapanax popyriferum* (Araliaceae), *Cucurbita pepo* (Cucurbitaceae), *Ecballium elaterium* (Cucurbitaceae), *Zygophyllum coccineum* (Zygophyllaceae), *Glycyrrhiza glabra* (Leguminasae)
- Karotenoidler *Gardenia florica* (Rubiaceae)

## Glikozidler

- İridoid glikozidler *Picrorhiza kurroa* (Scrophulariaceae), *Gardenia jasminoides* (Rubiaceae), *Plantago asiatica* (Plantaginaceae), *Patnia villosa* (Valerianaceae), *Syringa oblata* (Oleaceae)
- Saponinler *Glycine max* (Leguminosae), *Buphureum notundifolium* (Umbelliferae), *Dianthus superbus* (Caryophyllaceae), *Panax ginseng* (Araleaceae)
- Diğer alkaloidler *Polygonum aspidatum*, *polygonum multiflorum* (Polygonaceae), *Carica papaya* (Caricaceae)

## Flavonoidler

*Umcaria gambir* (Rubiaceae), *Acacia catechu* (Leguminosae), *Helichrysum arenarium* (Compositae), *Artemisia capillaris* (Compositae), *Tagetes patula* (Compositae), *Cercis siliquastrum* (Leguminosae), *Reseda luteola* (Resedaceae), *Mentha piperata* (Labiatae), *Anemone hepatica* (Ranunculaceae), *Convallaria majalis* (Liliaceae), *Ononis arvensis* (Leguminosae), *Scutellaria baicabensis* (Labiatae), *Canscora decussata* (Gentianaceae)

**Organik asitler ve lipidler** *Cynara scolymus* (Leguminosae), *Coffea* (Rubiaceae), *Bunium persicum* (Umbelliferae)

**Alkaloidler** *Peumus boldus* (Monimiaceae), *Berberis vulgaris* (Berberidaceae), *Aristolochia clematis* (Aristolochiaceae)

### **3. KARACİĞER FONKSİYONLARI**

Vücutun en büyük bezi olan karaciğer, bir çok kompleks fonksiyona sahiptir. Karaciğer icresi vücudun çok yönlü bir hücresidir. Bu hücreler hem endokrin hemde ekzokrin fonksiyonludur; bazı maddelerin sentezini yapar ve biriktirir, bazılarını detoksifiye eder, bazılarını da şır (69).

#### **3.1. VASKÜLER FONKSİYONLARI**

##### **3.1.1. Karaciğer Depo Fonksiyonu**

Karaciğer, genişleyebilen ve küçülebilen bir organ olduğundan, fazla miktarda kanı, inde depo edebilir. Karaciğer normal kan hacmi, hepatic venler ve hepatic sinüslerdeki dahil mak üzere 450 ml yada hemen hemen total kan hacminin yüzde 10' u kadardır. Bununla beraber, ğ atriumdaki yüksek basınç, geriye doğru karaciğerde de basıncın yükselmesine neden olduğu man, karaciğer genişler ve 1 litre kadar, fazladan kan, hepatic sinüsler ve venlerde depo edilir (3).

Böylece, karaciğer büyüyüp, genişleyebilir, bir organ olarak kan hacmi fazla ise, bir depo bi kanı biriktirir, kan hacmi azaldığı zaman da fazladan kanı dolaşıma verebilir (3).

##### **3.2.2. Karaciğer Kan Akımının Kontrolü**

Karaciğere gelen kan dörtte üçünü portal venden, dörtte birini hepatic arterden alır. Bazı aştırmacılar bu akımın hızının bizzat karaciğerdeki lokal metabolik faktörlerle kontrol edildiğine anmaktadır. Örneğin; karaciğer kanında O<sub>2</sub>' nin azalması, karaciğerin arteriyel kan akımını artırır.

ununa beraber öteki deneyler, karaciğer portal kan akımının azalmasının, hepatik arter kanındaki tma ile kompanse edildiğini, böylece total hepatik akımın çok sabit bir düzeyde tutulduğunu göstermiştir (3).

### **3.2.3. Karaciğerin Kanı Temizleme Fonksiyonu**

Kan intestinal kapillerden geçerek, barsaklardan bir çok bakteri kana geçmektedir. Portal sistemden alınan kan örneklerinden yapılan kültürlerde hemen her zaman kolon basilleri bulunduğu halde, sistemik dolaşımda bu çok seyrek olarak görülür. Hepatik sinüslerin çevresinde bulunan Kupffer hücrelerinin özel hızdaki, sinematografileri, bu hücrelerin kanı, sinüslerden geçtiği anda son derece yeterli bir şekilde bakterilerden arındırdıklarını göstermektedir. Ancak portal vene girmiş olan bakterilerin % 1' ini aşmayan bölümü karaciğerden sistemik dolaşıma geçebilir (3).

### **3.2.4. Karaciğer Damarlarında Basınç ve Direnç**

Karaciğerden *Vena cava*' ya dökülen hepatik vende basınç hemen hemen tam 0 mmHg, karaciğere gelen portal vende ise ortalama 9 mmHg' dir. Bu karaciğer sinüsoidlerinde kan akımına direncin, hele buradan dakikada 1.45 lt kanın aktığı düşünülürse, normalde düşük olduğunu gösterir (3).

## 3.2. SEKESTRASYON VE EKSKRESYON

### 3.2.1. Safra

Her gün hepatositlerden 88-1000 ml safra salgılanır. Sarı, kahverengi veya yağlı yeşil renkli sıvıdır. PH' sı 7.6-8.6 arasındadır (3).

Tüm karaciğer hücreleri sürekli olarak az miktarda salgı yapar. Safra, karaciğer hücre kanalları arasında bulunan çok küçük safra kanalcıklarına salgılanır, sonra perifere doğru çıkarak interlobüler septumlardaki terminal safra kanalcıklarına dökülür. Giderek kanalcıklar daha büyük kanallarda toplanır ve sonunda *Ductus hepaticus* yada koledok kanalına geçerek ya doğrudan duodenuma boşalır yada *Ductus cysticus* ile safra kesesine yönelir (1).

Hepatik hücreler bilirübini kandan alırlar ve safra içine aktif olarak salgırlar. Safra tuzları, safra pigmentleri, lesitin ve kolesterol hepatositler tarafından salgılanır. Safra tuzları, safra pigmentleri ve lesitin karaciğerde sentez edilir ve ince bağırsaktaki yağın çözünmesine yardımcı olur. Bikarbonat iyonları duodenumdaki asidi nötralize ederler. Safra pigmentleri ve az miktarda metaller karaciğer vasıtasıyla kandan alınır ve safra yoluyla salgırlar. Gastrointestinal fonksiyonları açısından safranın en önemli bileşenleri safra tuzlarıdır. En önemli safra pigmenti ise bilirübindir (70).

Safra kesesinin boşalması için iki temel koşul gereklidir;

Safranın koledok kanalından duodenuma akması için Oddi sfinkterinin gevşemesi

Safra kesesinin kasılarak safranın koledok kanalına itilmesi.

İnce barsağa gelen yağ (kısmen sindirilmiş yağ, protein) intestinal mukozadan özellikle ince bağırsağın ilk bölümünden kolesistokinin adı verilen hormonun dolaşıma salınmasına neden olur. Kolesistokinin, safra kesesine de giderek kasta spesifik kontraksiyonları uyarır. Bu



kasılmaların yarattığı basınçla safra duodenuma doğru itilir, ve Oddi sfinkterinin gevşemesine yol açar (1).

Elektrolit konsantrasyonu ile safra sekresyonunun miktarı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Safra pH' sı genellikle hafifçe alkalidir, fakat alınan besinlerle değişebilir. Fazla protein alındığı zaman pH' sı asit tarafa doğru kayar (12).

İki hormon sekretin ve kolesistokinin düzenleyici mekanizmada yer almaktadır. Duodenal mukozadan salınırlar barsaktan absorbe olup kan akımıyla karaciğere ulaşırlar (71).

Kolesistokinin' nin salgılanması için en temel koşul duodenumdaki yağdır (70). Büyük kolesistokinin peptidi 58 amino asid içerir (CCK-58). Buna ek olarak CCK 39, CCK 33 içeren CCK peptidleri ve 12 veya biraz daha fazla amino asid (CCK-12) (yada 8 amino asid (CCK-8)) içeren formları vardır. Bütün bu formlar gastrinde olduğu gibi C terminalinde aynı 5 amino asid kalıtımına sahiptir. C terminali tetrapeptid (CCK-4) dokularda da bulunur. Duodenum ve jejunumdan salgılanan CCK' nın çoğu CCK-8 ve CCK-12 dir. CCK-4 ise safra kesesinin kasılmasına ve ayrıca zengin pankreatik sıvının salgılanmasına neden olmaktadır (11). Kolesistokinin reseptörleri iki alt sınıfta toplanır; CCK<sub>A</sub> ve CCK<sub>B</sub>. Endojen ligamentleri CCK-4, CCK-8, CCK-33 ve gastrindir (2). Periferik CCK reseptörleri beyindeki CCK reseptörlerinden farklıdır (11).

Safra kesesi üç tip sinir ile uyarılır; Bunlar, kolinerjik, kolesistokininerjik ve VIPerjik sinirlerdir. Yapılan çalışmada CCK ve VIP' in safra kesesi kasılmalarında zıt yönlü etkileri bildirilmiştir (73). Yine ayrı bir çalışmada, gastrektomi sonrası CCK düzeyinin gastrektomi öncesine göre oldukça büyük farklılık gösterdiği bildirilmiştir (74).

Vagal stimülasyon safra sekresyon miktarını iki kat daha fazla arttırabilir. Sodyum karbonatça zengin pankreatik sıvının sentezini arttıran hormon olan sekretin aynı zamanda safra salgılanmasını stimüle eder. Belli limitler içinde, karaciğerdeki kan akışının artışı safra sekresyonunu arttırır (1). Sekretin, 27 aminoasit içeren bir polipeptiddir. İnce barsağın üst bölümü

dukozasında bulunan S hücrelerinde prosekretin denen inaktif şekilde bulunur. Asitli kimus arsağa girince sekretin serbestleşmesine ve aktivasyonuna neden olur. Sekretin buradan kana sorbe olur. Sekretin pankreasta yüksek konsantrasyonda bikarbonat iyonu, ama az miktarda klor veren bir salgı yaptırır (71).

### 3.2.2. Safra Bileşimi

Safra bileşiminde su, safra pigmentleri, safra tuzları, kolesterol, fosfolipidlerden lesitin ve bir kaç iyon bulunur (1).

Su	% 97.0
Safra Tuzları	% 0.70
Safra Pigmentleri	% 0.20
Kolesterol	% 0.06
İnorganik Tuzlar	% 0.70
Yağ Asitleri	% 0.15
Lesitin	% 0.10
Yağ	% 0.10
Alkalen Fosfataz	-----

Safra tuzları bir sistin türevi olan glisin veya taurin olan safra asitlerinin  $Na^+$  ve  $K^+$  tuzlarıdır. Safra asitleri kolesterolden sentezlenir (11). Karaciğerde oluşan iki primer safra asidi kolik asit ve ksenodeoksikolik asittir. Kolonda bakteriler kolik asidi deoksikolik aside, ksenodeoksikolik asidi litokalik aside dönüştürürler. Bunlara sekonder safra asitleri denir (11). Safra asitleri barsak tarafından geri emilir ve sonra karaciğer hücreleri tarafından tekrar salgılanır (enterohepatik dolaşım) (11). Enterehepatik siklus normalde safra asitlerinin 20 g' ının karaciğerden geri alınmasını sağlar, kaybedilen safra asitleri bu süre boyunca yeniden kazanmak için 4-5 g sentez edilir (75,76).

Safra tuzlarının % 90-95 kadarı ince barsaktan emilir. Bir kısmı iyonik olmayan difüzyonla emilir fakat çoğu terminal ileumdan ileri derecede etkin bir aktif transport yoluyla emilir. Geri kalan % 5-10 kadarı kolona girer ve deoksikolik asit ve litokolik asit tuzlarına dönüşürler (11).

Litokolat oldukça az çözünür ve çoğunlukla dışkı ile atılır. Yalnızca % 1' i emilir. Buna rağmen deoksikolat daha fazla emilir. Emilen safra tuzları portal venle karaciğere geri taşınır ve tekrar safraya salgılanır. Dışkıyla kaydedilen miktarda karaciğerde sentezlenerek karşılanır (11).

Safra tuzları çok sayıda önemli göreve sahiptir. Yüzey gerilimini düşürürler, fosfolipidler ve monogliseridlerle konjuge olarak yağları ince barsakta sindirim ve emilime hazırlamak için emülsiyon haline getirirler (11). Karaciğerden salgılanan safranın rengi, içindeki bilirubin diglukuronid pigmentine bağlıdır (12).

Karaciğer, kolesterolün sentez edildiği en önemli yerlerden biridir. Kolesterol sentezden diğer hücreler barsak mukozası ve yağ hücreleri ile iç salgı bezleridir. Kolesterol üç yoldan biriyle yapısal değişikliğe uğrar;

Pregnenolona dönüşme, steroid hormonların sentezinde başlangıç noktasıdır.

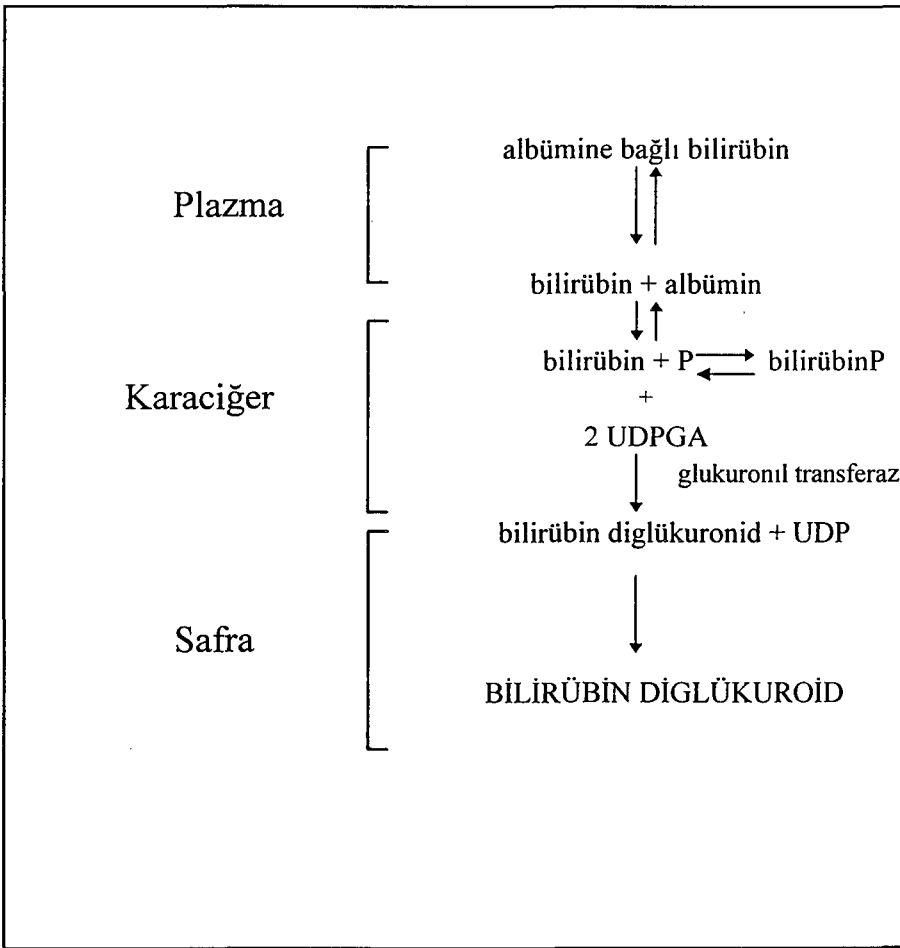
Kolekalsiferole (D vitaminine) dönüşme

Kolik aside dönüşme

Bunlardan kolik aside dönüşme yolu, nicelik yönünden, en önemlisidir ve fazla kolesterolün vücuttan atılım yollarından biridir (6). Kolik asit, endoplazmik retikulumda bulunan enzimlerin yardımı ile taurin ve glisine bağlanır. Bundan sonra safra asitleri, safra kanalcıkları yoluyla doğrudan safra kanalına salınırlar (6).

### 3.2.3. Bilirubin Metabolizması ve Atılımı

Bilirubin, dalak, karaciğer ve kemik iliğinde retiküloendotelial sistemde hemoglobinin yıkımı ile oluşturulur. Sarı-yeşil renkte bilirubin pigmenti safra ile çıkarak feçesle dışarı atılır (7). Bilirubin dolaşımında albümine bağlı olarak bulunur. Bir kısmı sıkıca bağlıdır fakat çoğu karaciğerde ayrılabilir. Ve serbest bilirubin sitoplazmik proteinlere bağlanarak karaciğer hücresine girer. Daha sonra glukuronil transferaz enzimi tarafından kataliz edilen reaksiyonda glukonik asitle birleşir.



Şekil 1 : Bilirubin' in plazma, karaciğer ve safradaki metabolizması

Her bilirubin molekülü 2 üridin difosfoglükuranik asit (UDPGA) molekülü ile reaksiyona girerek bilirubin diglukuronidi oluşturur. Serbest bilirubine göre suda daha fazla çözünebilen bu glükronid daha sonra yoğunluk gradientine karşı olası aktif transportla safra kanaliküllerine taşınır (11).

Safra içindeki bilirubin yapımındaki endojen prekürsör eritrositlerin yıkımıyla açığa çıkan hemoglobindir. Eritrositlerin yaşam süreleri 120 gündür. Hücre membranları yırtılarak, serbestlenen hemoglobin bütün vücutta bulunan doku makrofajları tarafından fagosite edilir. Burada hemoglobin ilk olarak globin ve hem' e ayrılır ve hem halkası açılarak (a) serbest demir, kanda, transferrinle taşınır ve (b) dört pirol çekirdeği düz bir zincir yaparak safra pigmentlerini oluşturur. Bunlardan ilki biliverdindir, fakat bu hızla serbest bilirübine indirgenerek yavaş yavaş plazmaya atılır (3).

Serbest veya konjuge bilirubin kanda biriktiğinde sarılık oluşur. Safra toplam plazma bilirübini 2 mg/dl' den fazla olduğunda farkedilir (11).

### **3.3. KARACİĞERİN METABOLİK FONKSİYONLARI**

Kalori gereksinimini karşılayan yiyecek türleri çok çeşitlidir. Yalnızca karbohidrat, yağ ve proteinlerden zengin bir diyet, vücudun gereksinimini aynı derecede karşılayabilir. Ancak enerji kullanan hücrelerin başında gelen kas hücreleri, amino asitleri tamamen parçalayamazlar ve enerji kaynağı olarak yağ kullandıklarında, en yüksek verimi, yağ asitlerinden çok keton cisimlerinden elde ederler. Amino asitleri glukozu, yağ asitlerini keton cisimlerine dönüştüren hücreler, karaciğer hücreleridir (6).

#### **3.3.1. Karbohidrat Metabolizması**

Karbohidrat metabolizmasında karaciğer şu özgün fonksiyonları yürütür:

Glikojen depolama

Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme

Glikojenezis

Karbohidrat metabolizmasının ara ürünlerinden bir çok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması.

Karaciğer öncül bileşiklerden glukoz sentez eden organdır. Bu olaya glikojenezis denir. Karaciğerde bulunan üç çeşit öncül madde katılır; (a) Glikojenik amino asit, (b) Laktat; (c) Gliserofosfat . Diğer yandan karaciğerde bulunan galaktoz ve fruktoz gibi monosakkaritlerde, karaciğerde glukozla çevrilirler (6).

### 3.3.2. Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması kısmen vücudaki bütün hücrelerde yürütülürse de, bu metabolizmanın bazı işlemleri başlıca karaciğerde yapılmaktadır. Karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgün fonksiyonların bazıları şöyle sıralanabilir; (3)

- Yağ asitlerinin büyük bir hızla oksidasyonu ve asetoasetik asit oluşumu
- Lipoproteinlerin çoğunun yapımı
- Büyük miktarda kolesterol ve fosfolipidlerin sentezi
- Büyük miktarda karbohidrat ve proteinin yağa çevrilmesi.

### 3.3.3. Protein Metabolizması

Karbohidrat ve yağ metabolizmasındaki işlemlerin büyük bir bölümü karaciğerde yapılır. Eğer karaciğer bu fonksiyonların bir çoğunu yapmasa bile canlı kalabilir. Öte yandan vücut, karaciğerin protein metabolizmasındaki hizmetlerinden vazgeçmez, bunlar olmadıkça bir kaç gün içinde ölüm meydana gelir (3).

Başlıca fonksiyonları:

- Amino asitlerin deaminasyonu
- Üre oluşumu ile amonyanın vücut sıvılarından uzaklaştırılması

Plazma proteinlerinin oluşumu

Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirlerine dönüşümleri.

Karaciğer hücreleri, hücre içi görevleri için gerekli olan proteinleri sentezlemeleri yanında vücudun diğer kısımlarına gönderilerek proteinleri de sentezlerler. Bu proteinlerin büyük grubunu plazma proteinleri oluşturur (6).

Proteinler, kendilerine uygun mRNA moleküllerinin kullanılması ile hepatositlerdeki ribozomlar üzerinde sentezlendikten sonra eksositoz ile salıverilirler (6).

### 3.3.4. Diğer Metabolik Fonksiyonlar

Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. En fazla A vitamini depo edilir. Fakat normal olarak D vitamini ve B<sub>12</sub> vitamini de depo edilir (3).

### Kan Pıhtılaşması ve Karaciğerin İlişkisi

Kanda koagülasyon işleminde kullanılan maddelerin çoğunu karaciğer yapar. Bu maddeler fibrinojen, protrombin, akseleratör, globulin, faktör VII ve bir çok öteki önemli koagülasyon faktörlerdir. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X oluşumundaki metabolik olaylar, K vitamini, yokluğunda bu faktörlerin konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen ortadan kalkar (3).

### Demir Depolama

Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü normalde karaciğerde ferritin şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle az yada çok

miktarda birleşebilen diğer bir protein, apoferritin bol miktarda bulunur. Böylece vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritin oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere saklanır (3).

## I. İlaçların Hormonların ve Öteki Maddelerin Karaciğer Tarafından Ekskresyonu

Karaciğerin çok aktif kimyasal ortamında bir çok ilaçların bu arada sülfonamid, penisilin, ampisilin, eritromisin' in zehirsizleştirilerek safra ile atıldığı iyi bilinmektedir (3). Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan tüm steroid hormonlar karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir yada dışarı atılır (3).

## 4. *HYPERICUM PERFORATUM* L.

### 4.1. BOTANİK VE FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Sarı kantoron, binbir delik otu, yara otu, kanotu, mayasıl otu ve kuzukıran adlarıyla bilinen *Hypericum perforatum* L. (77) hemen hemen bütün Türkiye' de yaygın ve yabani olarak yetişir. Avrupa, Kuzey Afrika, Sibirya, Asya, İran ve Kıbrıs' ta da bulunmaktadır (78).

10-110 cm boyunda çok yıllık otsu bitkidir (79). Yapraklar 5-35 cm, eliptik, oblong veya linear şekildedir. 5 çiçek yapraklıdır. Petaller seyrek siyah noktalı ve bazen çizgilidir. Kapsula 9 mm' dir (78). Mayıs- eylül ayları arasında, parlak sarı renkli çiçekler açan 30-80 cm yüksekliğinde, çok senelik otsu bir bitkidir. Kurak yerlerde, bağlar ve yol kenarlarında bulunur. Çiçekli dalları (Herba hiperici) kullanılır (80). Avrupa'da St. John' nın bitkisi (St. John's Wort) ismi ile de bilinir. Bu ismi kutsal St. John bayram günlerinde açmasından almıştır (81). *Hypericum perforatum*' un dünyada yaklaşık 400 türü mevcuttur. Bunlardan sadece 10 tanesi Avrupa' da bulunmaktadır. Morfolojik ve kimyasal ayırımları yapılabilmektedir (82).



*Hypericum perforatum*; hiperisin, psödohiperisin, çiçeklerinde tanen, kurutulmuş köklerinde protein, yağ, vitamin-C, karoten, uçucu yağ, az miktarda saponin, kolin, rutin, pektin, beta-sitosterol ve alkaloidler taşımaktadır (83). Ayrıca, adhiperforin, emodinantrand, hiperforin, hiperperin, 2-metiloktan, protohiperin de bulunduğu rapor edilmiştir (84). Bunların dışında klorojenik asit, kuersetin, hiperosid, protohiperisin, siklopsödohiperisin (85) içermektedir.

*Hypericum perforatum* ve *Hypericum maculatum*' un toplama yerinin rakımı, yetişme bölgesi farklılığı ve kurutma metodlarının farklılığı bitkilerden elde edilen bileşiklerinde miktarına etki etmektedir (86).

#### 4.2. HALK ARASINDA KULLANIMI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Halk arasında, dahilen; kabız, yatıştırıcı ve kurt düşürücü, haricen; antiseptik ve yara iyileştirici olarak kullanılır. Bilhassa yanık yaralarının tedavisinde çok etkilidir (77). Dallar bitki çiçekli olarak toplanır ve gölgede kurutulur; göğüs yumuşatıcı, iştah açıcı, idrar ve balgam söktürücü olarak kullanılır (% 1-2) halinde kullanılır (80). Hiperisin, *in vivo* ve *in vitro* olarak denenmiş ve antiretroviral aktivite, memelilerde fotosensibiliteye sahip olduğu gösterilmiştir. Koyunların derisinde ekzamaya sebep olur. Oluşan fotojenik bu hastalığa hiperisizim denmektedir (87). *Hypericum perforatum* Greek ve Roma zamanında beri bilinmektedir. Bugün özellikle depresyon tedavisi ve antiviral aktivitesinden dolayı araştırılmaktadır (88)

Ülkemizde halk arasında mide-barsak hastalıkları, sarılık, karaciğer ve safra kesesi hastalıklarında kullanıldığı bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda bitkinin hepatoprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (89). *Hypericum perforatum*' un metanol ve su fraksiyonları gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere etkili olduğu bildirilmiştir (90). Bunların dışında antiviral (91) ve antidepresif (92) aktivitesi üzerine çalışmalar yapıldığı bildirilmiştir. Ayrıca bitkisel antidepresan etkisi olduğu ancak bu etkinin hiperisin ve psödohiperisin den kaynaklanmadığı

belirtilmiştir (87). Muhtemelen bu etki ekstre içindeki flavonoidlerden geldiği sanılmaktadır. Aynı zamanda hiperin serotonin reseptörünü bloke etmektedir, ve de ışık tedavisinde *Hypericum* ekstresi etkiyi arttırmaktadır (87).Orta ve hafif şiddetli antidepresif durumlarda *Hypericum* ekstresini etkisiz olduğu bilenen bir ilaç ile karşılaştırıldığında *Hypericum* ekstresinde anlamlı bir etki görülmüştür (87).

*Hypericum*' un tıbbi olarak kullanılan kısımları, Alman kodeks' ine göre çiçeklenme zamanından hemen önce toplanan kurutulmuş toprak üstü kısımlarıdır. Ancak farmasötik uygulamalarda çiçeklenme zamanında toplanan kurutulmuş dal uçları tercih edilir. Homeopatik kodeks' de ise tüm taze çiçek açmış toprak üstü kısımları kullanıldığı belirtilmiştir (82). Ayrıca arıca kullanımı için zeytinyağı ile masere edilmiş taze çiçekleri kullanılır.

Toplanan diğer deneysel çalışmalarda hiperisin ve psödohiperisin' in alışılmış olmayan mekanizmalar dışında retroviral enfeksiyonları inhibe ettiği gösterilmiş ve bu bileşiklerin potansiyel terapötik uygulaması AIDS gibi hastalıklar da denenmektedir (84)

Tablo-6 *Hypericum perforatum*' un tıbbi kullanımları (82)

<b>Kullanım alanları</b>	<b>Tahmin edilen kimyasal etki mekanizmaları</b>
A) Drog olarak	
1) Dahili	
1.1) Sinirsel hastalıklar ve uyku bozukluklarına yardımcı olarak	a) Hiperisin; Işık utilizasyonu ile serotonin ve melatonin metabolizmasını etkiler b) Kuersetin ve kuersitrin; MAO inhibitörü
B) Hazır preparat olarak	

Psikovejetatif bozukluklarda, depresyonda,  
korku ve sinirsel huzursuzlukta.

1.2) Halk arasında

Antidiyareik

Tanenler

Diapetik bozukluk

Prosiyanidin, Amentoflavon

Diüretik

Flavonoidler

Enuresis

Sinirsel durumu yatıştırdığından

Kurt düşürücü

Floroglusin türevi

Yorgunluk

Hiperforin

Sinir güçlendirici olarak

Sinirliliği yatıştırıcı etki

2) Harici olarak (genellikle yağı kullanılır)

Yanıklar

Hiperforin ve tanenler

Yara iyi edici

Hiperforin

Gut hastalığı ve romatizmada

Uçucu yağı

*Hypericum perforatum*' la ilgili TBAM bünyesinde bir çok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Bitki ekstresinin santral sinir sistemi üzerine etkileri araştırılmış ve "Tail-Flick" testi ve analjezik etkisi deneysel olarak ilk kez bu çalışmada kanıtlanmıştır (93). Ayrıca karşılaştırmalı olarak *Hypericum calycinum*' un antidepresan ve analjezik aktivitesine bakılmış, *Hypericum perforatum* ile hemen hemen eş değerde aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (94). Analjezik mekanizmasına gelince yine araştırma merkezimiz TBAM' da yapılan bir diğer çalışmaya göre, *Hypericum perforatum* bitkisinden hazırlanan ekstrenin fare "Tail-Flick" testinde tıpkı morfin, mepramin, dezipramin, kafein ve fenoprofen gibi doza bağımlı analjezik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca etkinin santral sinir sistemi kökenli olduğu bildirilmiştir. (95).

## **MATERYAL VE METOD**

### **1. MATERYAL**

#### **1.1 DENEY HAYVANLARI**

Bu çalışmada, dişi Wistar sıçanlar (200-300 gr) kullanılmıştır. Deney hayvanları iyi ventile edilen odalarda, yaklaşık 21°C derecede barındırılmıştır. Standart yem ile beslenip, çeşme suyu içirilmiştir.

#### **1.2 BİTKİ MATERYALİ**

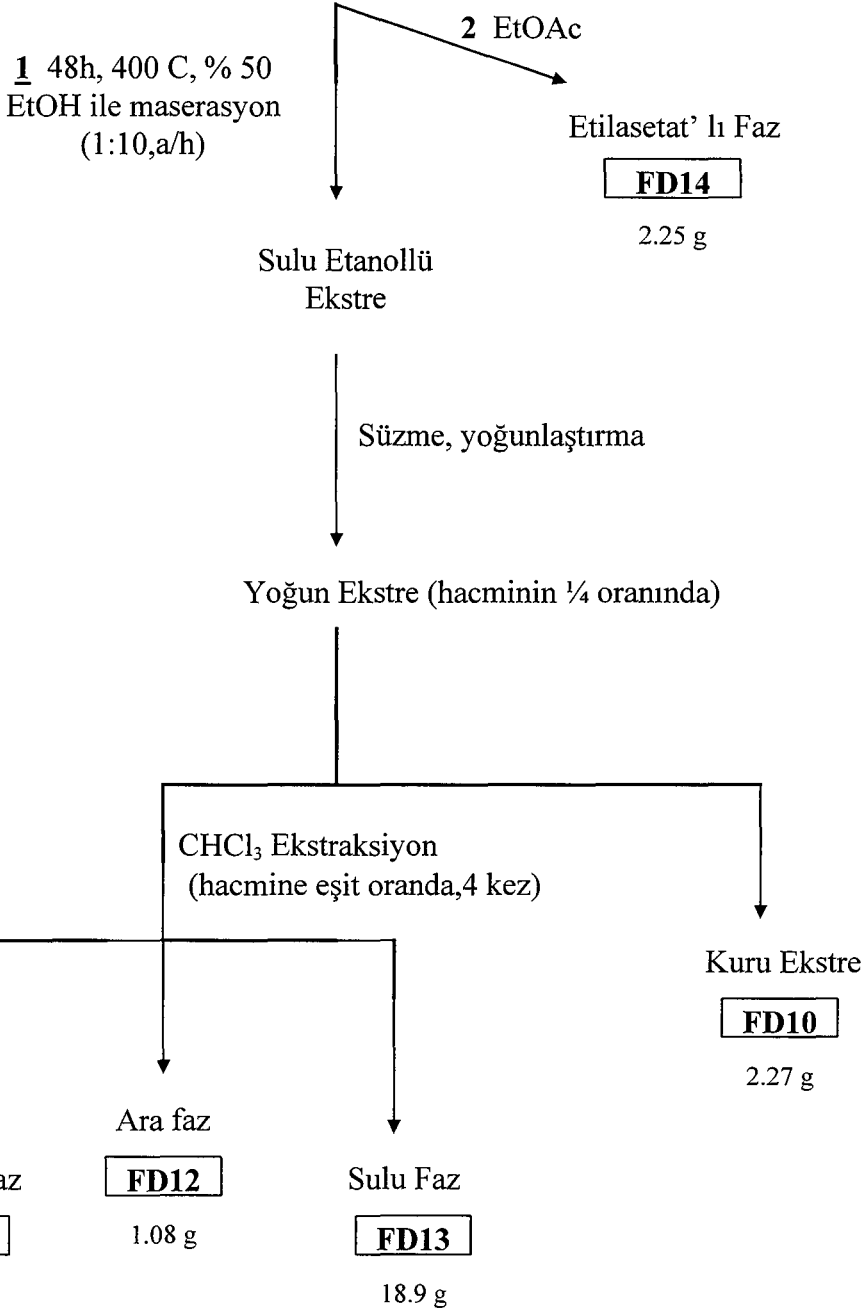
*Hypericum perforatum*' un çiçekli toprak üstü kısımları 13.06.1990 tarihinde Domaniç-Şirvan göl yakınlarından toplanmıştır. Bitki kuru, gölge bir yerde kurutulmuştur.

### **2. METOD**

#### **2.1 BİTKİNİN EKSTRAKSİYONU VE FRAKSİYONLANMASI**

*Hypericum perforatum*' un toprak üstü kısımları ilk önce (1) % 50 etanol ile ekstre edilmiş, sulu etanollu ekstre yoğunlaştırılıp, yarısı ayrılmış geri kalan bölümü kloroform ile ekstre edilerek üç fraksiyona ayrılmıştır. Aynı materyalin ikinci kısmı (2) ise etilasetat ile ekstre edilmiştir (6,97).

150 g Herba Hyperici (parçalanıp, ufalanmış)



Şekil 2 : Bitkisel materyalin fraksiyonlanması.

Sıra ile etilasetatlı fraksiyon, kuru ekstre, kloroformlu fraksiyon, ara fraksiyon ve sulu fraksiyon olmak üzere 5 fraksiyon elde edilmiştir.

## 2.2. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ (İTK) ANALİZİ

İTK kontrolleri için 15x 20 cm ebadında cam plaklar kullanılmıştır. Silikajel GF<sub>254</sub> + Silikajel 60 G eşit miktarda tartılmış ve iki misli su ile karıştırılarak elde edilen koyu süspansiyonun bir kısmı dökme apereyi yardımıyla plakların üzerine 0.25 mm kalınlığında absorbanla kaplanmıştır. Kaplanan plaklar oda sıcaklığında kurutulmuştur. 1 saat 100<sup>0</sup> C de etüvde aktive edilmiştir. Bu şekilde hazırlanan plaklar üzerine tatbik edilen numuneler içinde çözücü sistemi (etil asetat: asetik asit: formik asit: su (100:11:11:27)) bulunan cam kromatografi tanklarına konularak developmanları sağlanmıştır. Developpe işlemi tamamlandıktan sonra plaklara % 10' luk piridin çözeltisi (asetonda) püskürtülerek UV lambada (360 nm) incelenmiştir. Hiperisine ait kırmızı-turuncu renk oluşumuna bakılmıştır (98).

## 2.3. SAFRA AKIŞI VE KARACİĞER AĞIRLIĞI

Deney hayvanlarının karaciğerleri 24 saat önceden CCl<sub>4</sub> (0.12 ml/kg i.p.) ile harap edilmiştir. Sıçanlar (200-300 g) herbiri 5 adet olmak üzere 8 gruba ayrılmıştır. Hazırlanan % 25' lik metan solusyonundan 0.375 g/ml i.p. verilerek (Daha önce kullanılan yöntem uygun olarak) anestezize edilmiş ve abdominal insizyon ile karın açılarak safra kanalının distal kısmı izole edilmiş ve kanülasyon gerçekleştirilmiştir (66,99). Her biri 5 hayvan içermek üzere 8 deney grubu oluşturulmuştur. İlk 5 gruba 500 mg/ kg Hypericum ekstresi fraksiyonları verilmiştir. Son 3 gruba karbon tetraklorür ve karbon tetraklorürsüz kontrol ve DMSO kontrol olarak alınmıştır.

Bütün gruplarda 15 dakika aralar ile 3 saat boyunca safra örnekleri toplanmıştır. Kanülasyondan sonra 1 saat beklenip, Hypericum ekstresi fraksiyonları intraduodenal olarak verilmştir. Safra hacmi değerleri hesaplanmış ve farklara bakılmıştır.

Deney başında tüm hayvanların tek tek ağırlıkları ölçülmüştür; deney sonunda da hayvanın karotid arteri ve trakeası kesilerek öldürülmüş ve karaciğeri çıkarılıp tartılmıştır.

#### 2.4. SAFRADA KATI MİKTAR TAYİNİ

Safra akış deneyleri boyunca toplanan safralar tek tek ratovapor<sup>4</sup> da uçurulmuş ve kalan katı madde miktarı tartılmıştır. Safra hacmine bölünerek katı madde oranı hesaplanmıştır.

#### 2.5. HİSTOLOJİK ÇALIŞMALAR

Histolojik çalışma öncesi dişi Wistar sıçanların safra kanalları künüle edilmiş, 3 saat boyunca safraları toplanmış ve daha sonra karaciğeri alınmıştır.

Alınan karaciğerler % 10' luk nötral formalinde 1 gün süreyle bekletilip tespit edilmiştir. Ardından 3 saat, süreyle çeşme suyunda yıkanmıştır, sonra 70<sup>0</sup> (30 dk), 80<sup>0</sup> (30 dk), 90<sup>0</sup> (30 dk), 96<sup>0</sup> (60 dk), 100<sup>0</sup> (60 dk)' luk etanolden geçirilerek dehidrate edilmiştir ve daha sonra ksilol ile seffalaştırılmıştır ve parafin-1 (15 dk), parafin-2 (30 dk), parafin-3 (30 dk)' den geçirilip saf parafin ile bloklar yapılmıştır. Buzdolabının buzluğunda 1 gün bekletilmiştir. Reichert-Jung 820 markalı mikrotomdan 4 µm' lik kesitler alınmıştır. Su banyosunda katlantılar açılmış (40<sup>0</sup>C), frost makaslarla alınmıştır. 60<sup>0</sup>' lik etüvde lamdaki parafinlerin erimesi sağlanmıştır (100). Ardından rutin hemotoksilen-Eozin boyaması yapılmıştır (101). Prosedür şöyledir;

Ksilol-1	30 dakika
Ksilol-2	10 dakika
Absolü etanol	5 dakika
96 <sup>0</sup> etanol	5 dakika
96 <sup>0</sup> -2 etanol	5 dakika
90 <sup>0</sup> etanol	5 dakika

80 <sup>0</sup> etanol	5 dakika
70 <sup>0</sup> etanol	5 dakika
Distile su	5 dakika
Harris Hematoksilen	30 saniye
Çeşme suyu	10 dakika
Eozin	30 dakika
Distile su	1 dakika
70 <sup>0</sup> etanol	10 saniye
80 <sup>0</sup> etanol	10 saniye
90 <sup>0</sup> etanol	10 saniye
96 <sup>0</sup> - 1 etanol	20 saniye
96 <sup>0</sup> -2 etanol	20 saniye
Absolü etanol	2 dakika
Ksilol-1	30 dakika
Ksilol-2	5 dakika

Entellan ile kapatılmış ve kurutulmuştur. Olympus BH2 marka fotomikroskop ile stolojik fotorafımlar yapılmıştır.

### EZİN

Eozin Y	1 gr
Distile su	20 cc
70 <sup>0</sup> Etanol	80 cc
/ 3 800 etanolle stok solüsyon seyreltildi	

### HARRIS' S HAEMATOXYLİN ( HARRIS 1900)

Haematoxylin	2.5 cm <sup>3</sup>
Absolü alkol	25 cm <sup>3</sup>
Potasyum alum	50 gr
Distile su	500 cm <sup>3</sup>
Mercurik oksid	1.25 gr
Glasiyal asetik asid	20 cm <sup>3</sup>



## 2.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığı Student Fisher t-testi uygulanarak değerlendirilmiştir (102, 103). Sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart hata olarak verilmiştir (104).

## SONUÇLAR

### 1. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ SONUÇLARI

Yapılan ince tabaka kromatografisinde safra akış deneylerinde etkili görülen fraksiyonlarda turuncu- kırmızı leke ( $R_f = 0.57$ ) görülmüştür. Fakat etkisiz bulunan FD11 ve FD 14' de bu leke görülmemiştir (şekil 3). Bu lekenin  $R_f$  değeri, gerekse rengi nedeniyle Hyperisine uyduğu düşünülmüştür.

### 2. SAFRA AKIŞI VE KARACİĞER AĞIRLIĞI

Deneylerimizin sonucunda, FD10, FD12 ve FD13 fraksiyonlarında istatistiksel açıdan anlamlı koleretik aktiviteler gözlenirken, FD11 ve FD14 fraksiyonları etkisiz bulunmuştur. Yine bu fraksiyonlardan FD13' ün en etkin koleretik aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır (şekil 4) (Tablo 7). Etki grafikleri incelendiğinde de FD13' ün etki profilinin diğer etkili fraksiyonlardan bir ölçüde farklı olduğu ve ilerleyen zamana bağlı olarak safra salgılayıcı etkinin bir ölçüde arttığı anlaşılmıştır (şekil 5). Aynı zamanda FD11 ve FD14' ün çözücüsü DMSO' da bir parça koleretik etki görülmüştür.

Karaciğer ağırlıklarına bakıldığında FD13, FD11 ve FD14' de anlamlı farklılık görülmüştür. Fakat FD11 ve FD14' de görülen farkın DMSO' dan kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü ; Karaciğer ağırlıklarına bakıldığında,  $CCl_4$  verilen hayvanlarda bu organın ağırlığının arttığı, ancak bu artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmektedir. FD12 bu artmış olan karaciğer ağırlığını düşürdüğü, ancak bu düşüşün de anlamlı olmadığı anlaşılmıştır. FD11, FD13 ve FD14,  $CCl_4$  ile verilen hayvanların karaciğer ağırlıklarını daha da arttırdığı belirlenmiştir. Bu artışlar  $CCl_4$ ' e göre istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Üstelik, FD11 ve FD14' de görülen bu anlamlı karaciğer ağırlığı artışının DMSO' dan kaynaklandığı düşünülmektedir, çünkü DMSO' da belirgin bir biçimde karaciğer ağırlığını arttırmaktadır (Tablo 8).

### 3. SAFRADA KATI MİKTAR TAYİNİ

CCl<sub>4</sub> verilen hayvanlarda total safra hacmi ile birlikte katı madde miktarı da azalmakta ancak konsantrasyon olarak değerlendirildiğinde safra katı madde miktarı sanki artmış gibi gözlenmektedir. FD10 ile tedavi edilen hayvanlarda total safra hacmi çok anlamlı biçimde artarken, total katı madde miktarında önemli bir değişme olmamaktadır. FD11, FD13 ve FD14 total safra hacminde artışa neden olurken, FD11 ve FD13 safra katı madde miktarında artış meydana getirmekte, FD14 katı madde miktarında önemli bir değişime neden olmamaktadır. FD12 de total safra hacmini arttırdığı gözlenirken, katı madde miktarını etkilememektedir (Tablo 9).

### 4. HISTOLOJİK ÇALIŞMALAR

Çalışmamızda *Hypericum perforatum* fraksiyonları ve kontrollerle birlikte 8 gruptan oluşan sıçanların karaciğer dokusu örnekleri histolojik olarak ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir.

CCl<sub>4</sub> verilen grup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hepatotoksik etki gözlenmiştir. Bu etkiyi belirleyen bulgularımız; yaygın hidropik dejenerasyon, infiltratif hücre sayısında artış, hafif sinuzoidal konjestyon ve eosinofili gösteren hepatositlerin gözlenmesi şeklindedir (şekil 6).

*Hypericum perforatum* fraksiyonları olan FD10, FD11, FD12, FD13 ve FD14 verilmiş sıçan karaciğer dokusu örneklerinde ise CCl<sub>4</sub> verilmiş sıçan karaciğer dokusu bulgularına benzer bulgular gözlenmiştir (şekil 7,8,9,10,11). Aynı şekilde DMSO' da da bir fark görülmezken, hafif peremi oluşumu dikkat çekmiştir (şekil 12).

Tablo 7. *Hypericum perforatum* fraksiyonlarının toplam safra hacmi üzerine etkileri

GRUP	Toplam safra hacmi (ml)
Kontrol	2.148 ± 0.145
+ CCl <sub>4</sub>	1.470 ± 0.134
+ CCl <sub>4</sub> + FD10	2.510 ± 0.080 *
+ CCl <sub>4</sub> + FD11	2.232 ± 0.240 **
+ CCl <sub>4</sub> + FD12	2.230 ± 0.173 *
+ CCl <sub>4</sub> + FD13	2.554 ± 0.140 *
+ CCl <sub>4</sub> + FD14	1.800 ± 0.380 **
+ CCl <sub>4</sub> + DMSO	2.094 ± 0.310

\* p < 0.005 CCl<sub>4</sub>' e göre FD10, FD12 ve FD13'ün anlamlı farklılıklar

\*\* p > 10 (NS) DMSO' a göre FD11 ve FD14' ün anlamlı farklılıklar

Tablo 8. *Hypericum* ekstresi fraksiyonlarının karaciğer ağırlığı üzerine etkileri

GRUP	Karaciğer ağırl./ Hayvan ağırl. (g/g)
Kontrol	0.0312 ± 0.001
+ CCl <sub>4</sub>	0.0332 ± 0.002
+ CCl <sub>4</sub> + FD10	0.0328 ± 0.001
+ CCl <sub>4</sub> + FD11	0.0408 ± 0.003 *
+ CCl <sub>4</sub> + FD12	0.0327 ± 0.001
+ CCl <sub>4</sub> + FD13	0.0381 ± 0.001 *
+ CCl <sub>4</sub> + FD14	0.0384 ± 0.001 **
+ CCl <sub>4</sub> + DMSO	0.0385 ± 0.001

\* p < 0.05 CCl<sub>4</sub>' e göre FD13, FD11 ve DMSO' nun anlamlı farklılıklar

\*\* p < 0.1 CCl<sub>4</sub>' e göre FD14' in anlamlı farkı

Tablo 9. Safra akış deneyleri sonucunda toplanan safralarda katı madde miktarı sonuçları

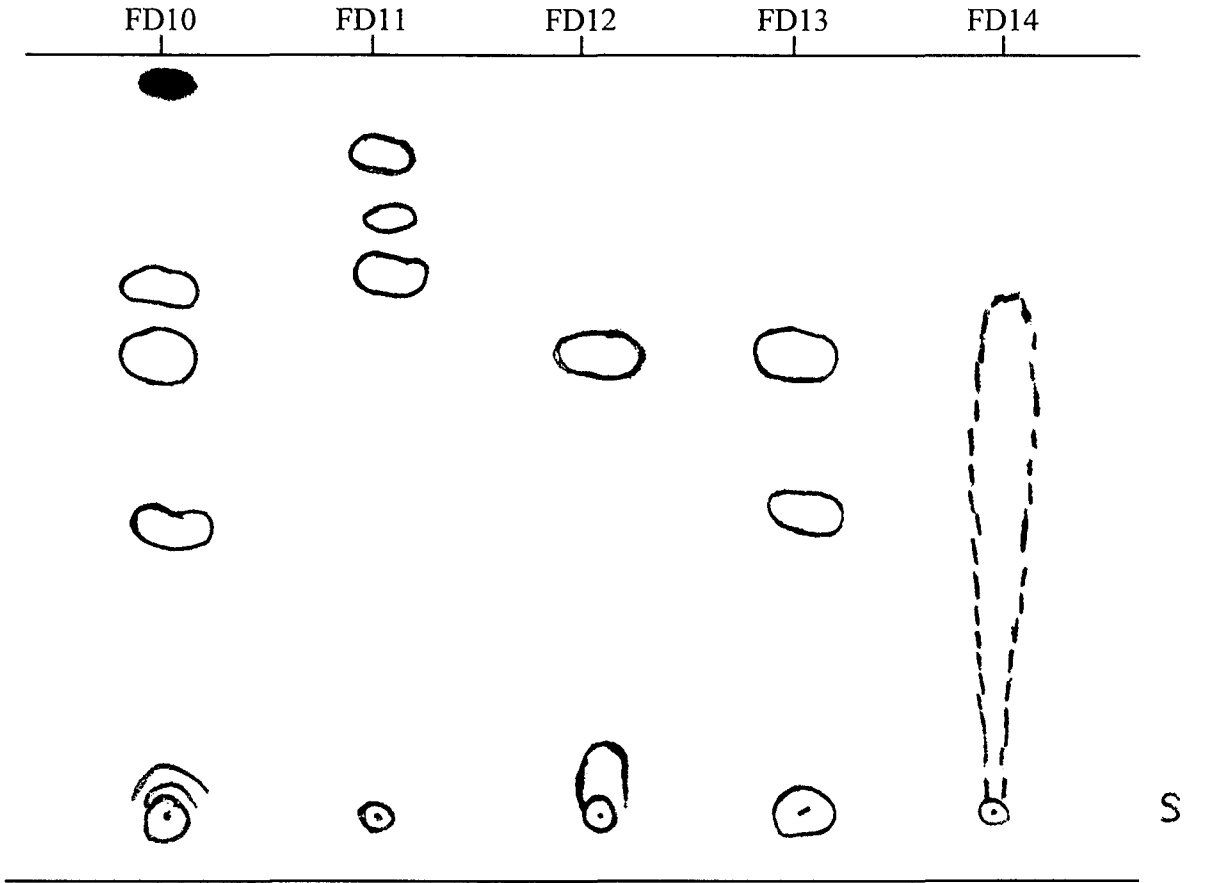
GRUP	Total Safra Hacmi (ml)	Katı Madde Miktarı (g)	Katı Madde Konsantrasyonu (g/ml)
Kontrol	2.148 ± 0.145	0.075 ± 0.001	0.040 ± 0.006
- CCl <sub>4</sub>	1.470 ± 0.134 *	0.068 ± 0.009	0.047 ± 0.006
- CCl <sub>4</sub> + FD10	2.510 ± 0.080 **	0.071 ± 0.006	0.028 ± 0.002 ++
- CCl <sub>4</sub> + FD11	2.232 ± 0.240	0.113 ± 0.015 +	0.055 ± 0.012
- CCl <sub>4</sub> + FD12	2.230 ± 0.173 **	0.065 ± 0.006	0.031 ± 0.005 ++
- CCl <sub>4</sub> + FD13	2.554 ± 0.140 **	0.092 ± 0.019	0.037 ± 0.009
- CCl <sub>4</sub> + FD14	1.800 ± 0.380	0.075 ± 0.009	0.049 ± 0.011
- CCl <sub>4</sub> + DMSO	2.094 ± 0.310	0.065 ± 0.006	0.033 ± 0.003 ++

p < 0.005 Kontrole göre CCl<sub>4</sub>' ün anlamlı farkı, \*\* p < 0.005 CCl<sub>4</sub>' e göre FD10, FD12 ve FD13' ün anlamlı farklılıkları

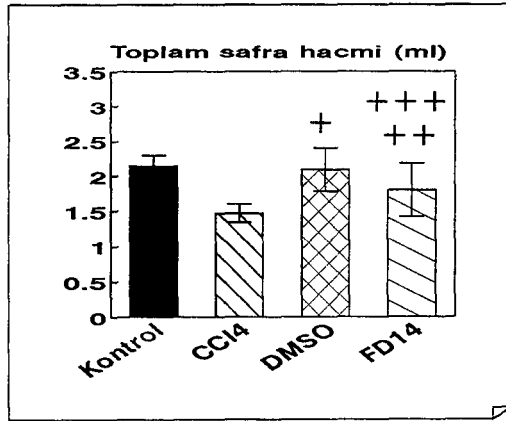
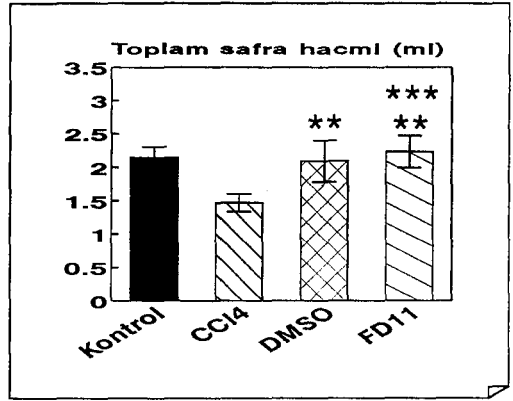
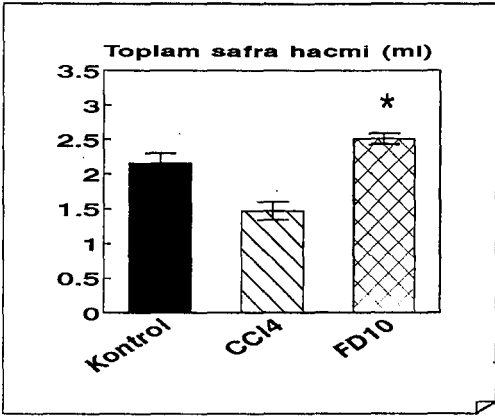
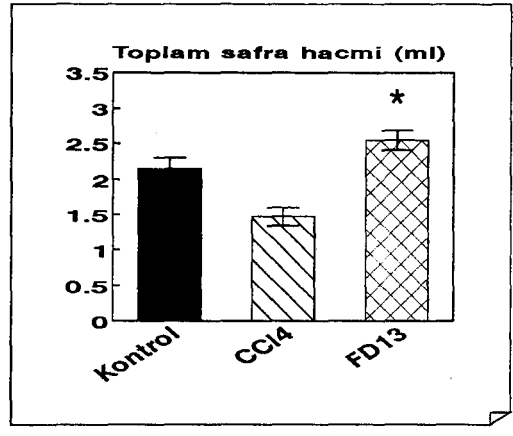
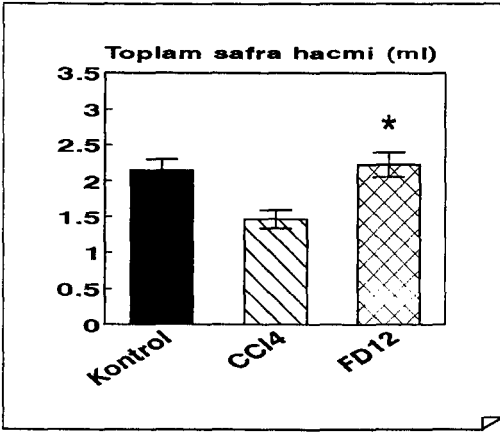
p < 0.05 CCl<sub>4</sub>' e göre FD11' in anlamlı farkı

p < 0.05 CCl<sub>4</sub>' e göre FD10, FD12 ve DMSO' nun anlamlı farklılıkları

Etil asetat (100): Formik asit (11): Glasiyel asetik asit (11): Su (27)

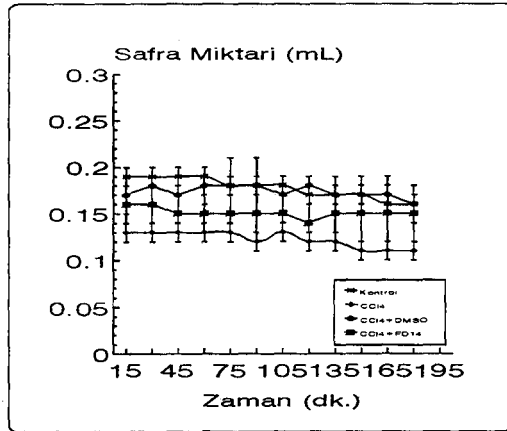
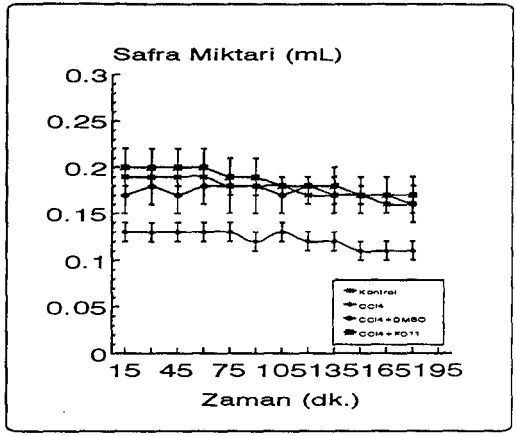
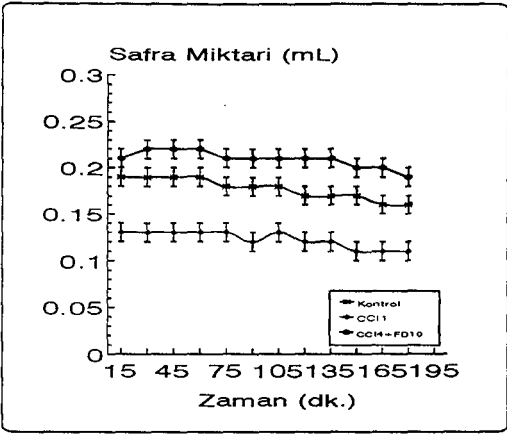
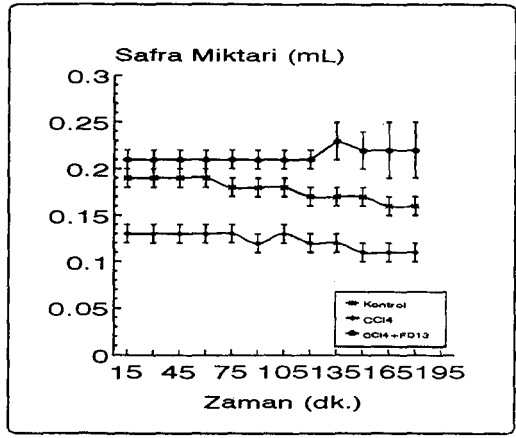
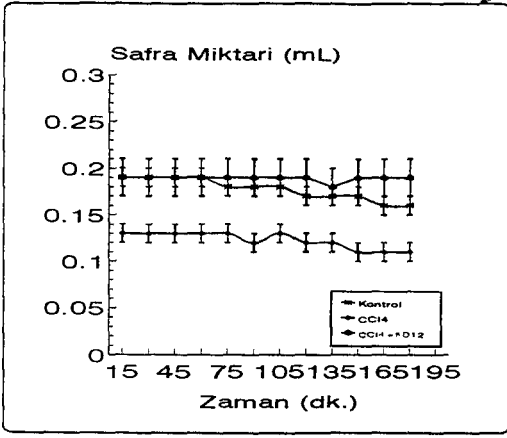


Şekil 3 *Hypericum perforatum* fraksiyonlarının ITK analizi (Silikajel GF<sub>254</sub> + Silikajel 60G)



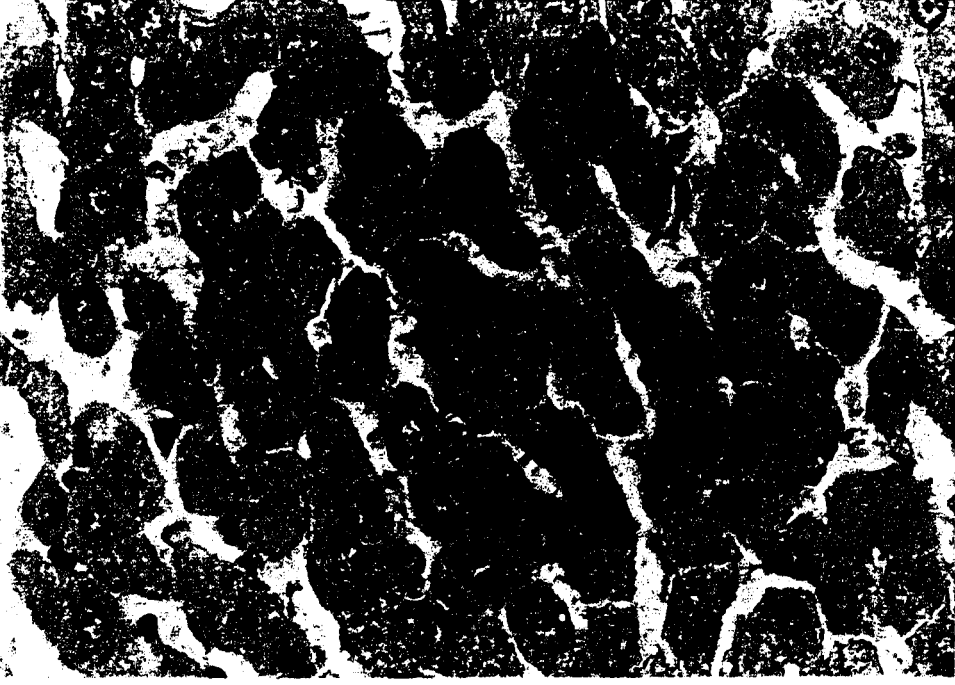
Şekil 4 *Hypericum perforatum* fraksiyonlarının sıçan karaciğeri üzerinde total safra hacmi (ml/ 3 saat) üzerine etkileri (\*  $p < 0.005$ , \*\*  $p < 0.05$ , +  $p < 0.1$ , +++  $p > 0.1$  (NS) CCl<sub>4</sub> göre; +  $p > 0.1$  (NS), ++  $p > 0.1$  (NS) DMSO'ya, CCl<sub>4</sub> ile işlem görmüş hayvanlara, göre istatistiksel anlamlılıklar)



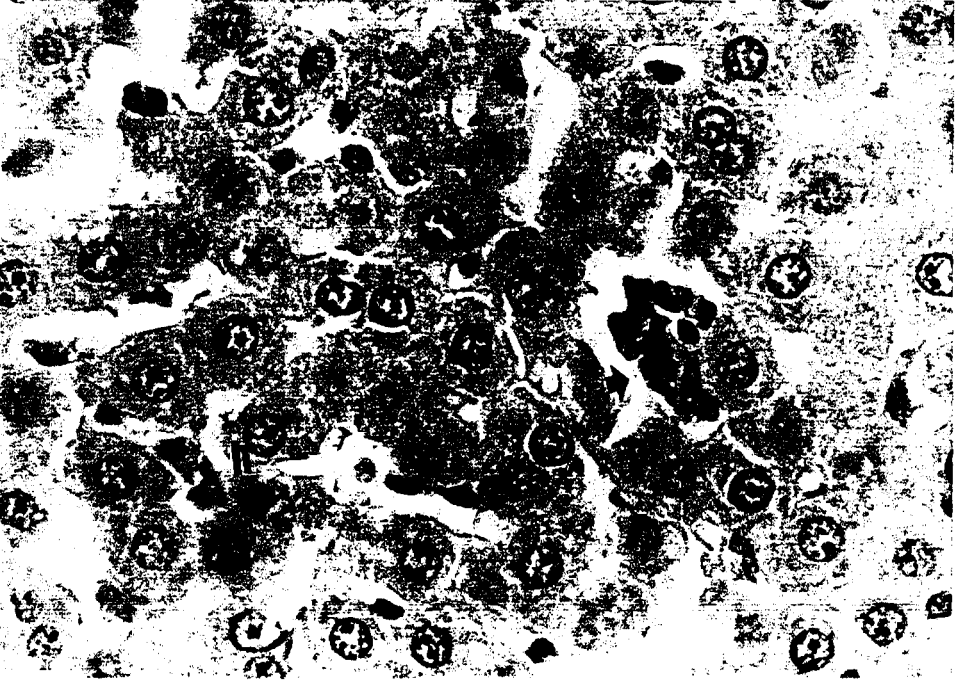


Şekil 5 *Hypericum* ekstresi fraksiyonlarının salınımındaki zaman-etki profilleri

A)

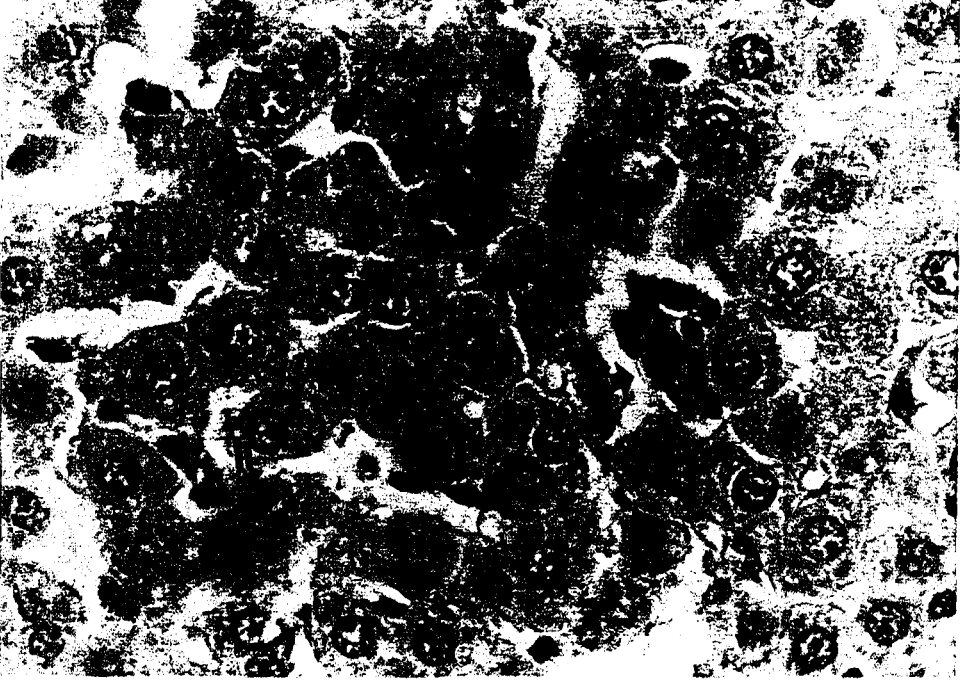


B)

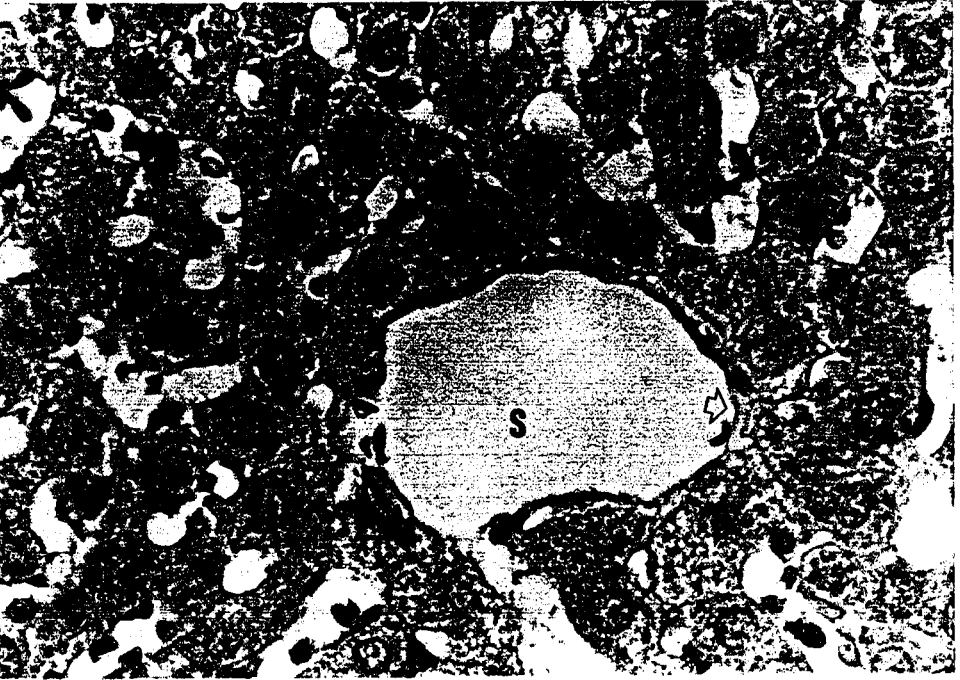


Şekil 6 Kontrol grubuna ait sıçan karaciğer dokusu örneklerinde kordonlar tarzında  
enlenmiş hepatositler (A). CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler  
(IL) ( → ), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (B). HE orj. büyüt. x 200.

A)

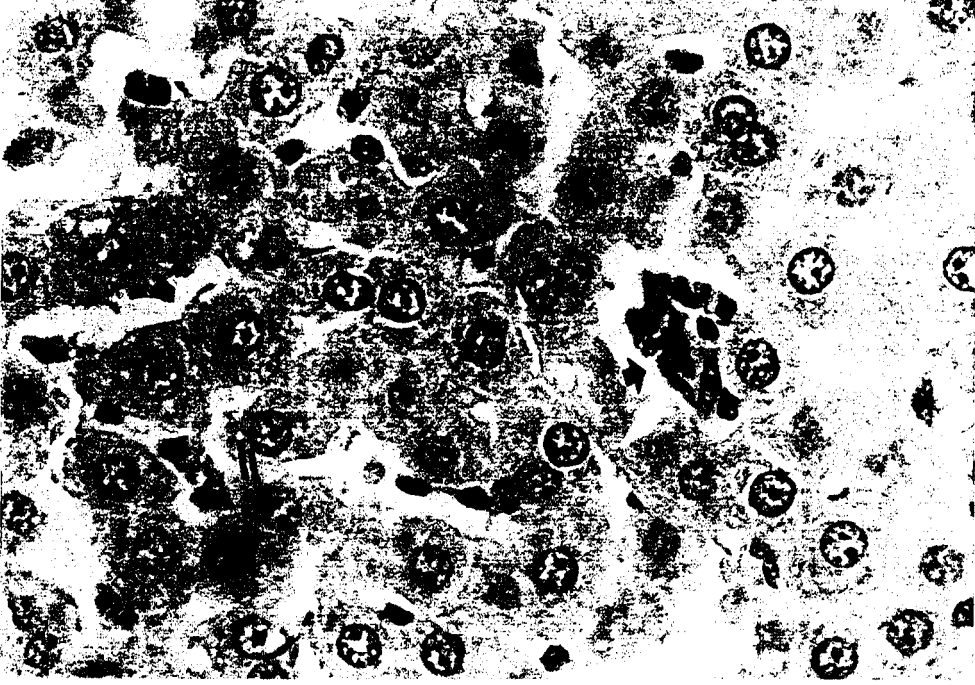


B)

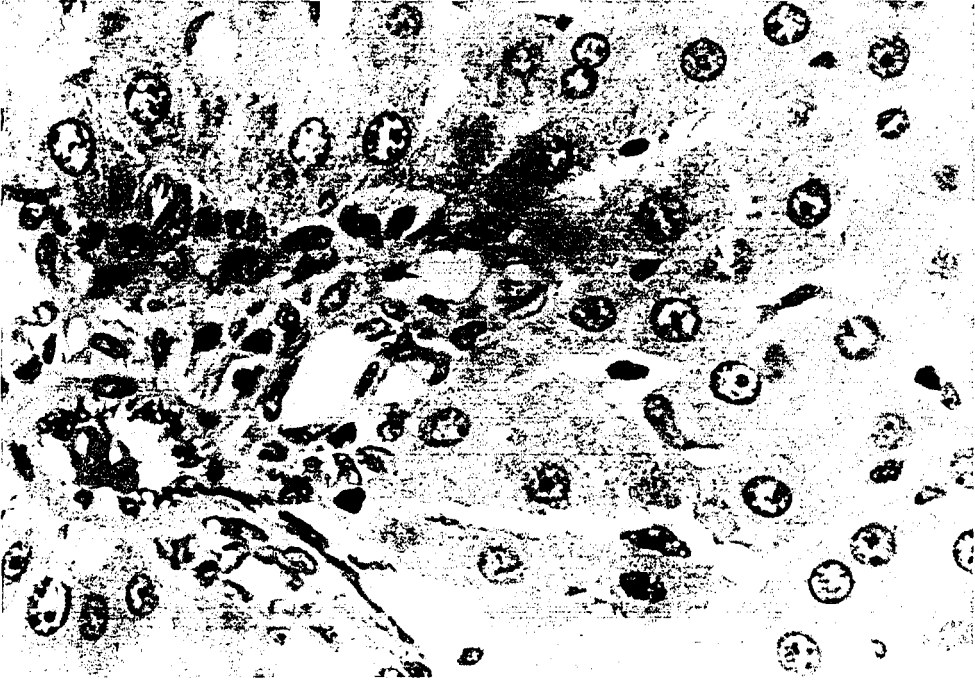


Şekil 7  $CCl_4$  kullanılan grupta karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML) ( →), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD10 verilen sıçan karaciğerinde vena centralis (s) ve çevresindeki hepatositlerde belirgin hidropik dejenerasyon (B). HE orj. büyüt. x 200.

A)



B)



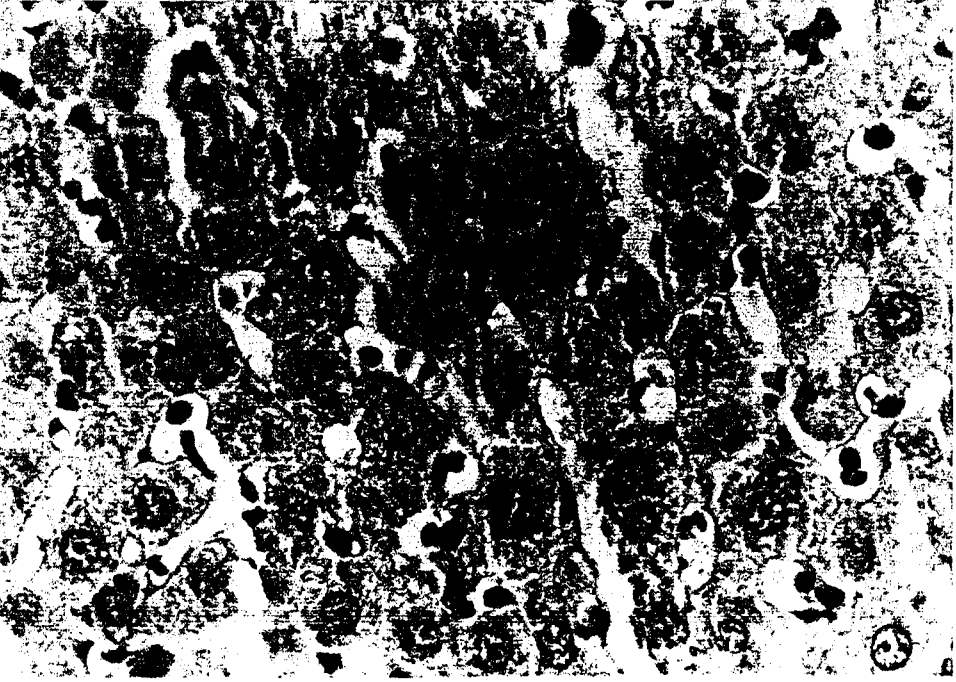
Şekil 8 CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML)

, hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmiştir (A). FD11 verilen grupta portal alan ve esinde infiltratif hücreler ve hidropik dejenerasyon gösteren hücreler (B). HE orj. büyüt. x 200.

A)



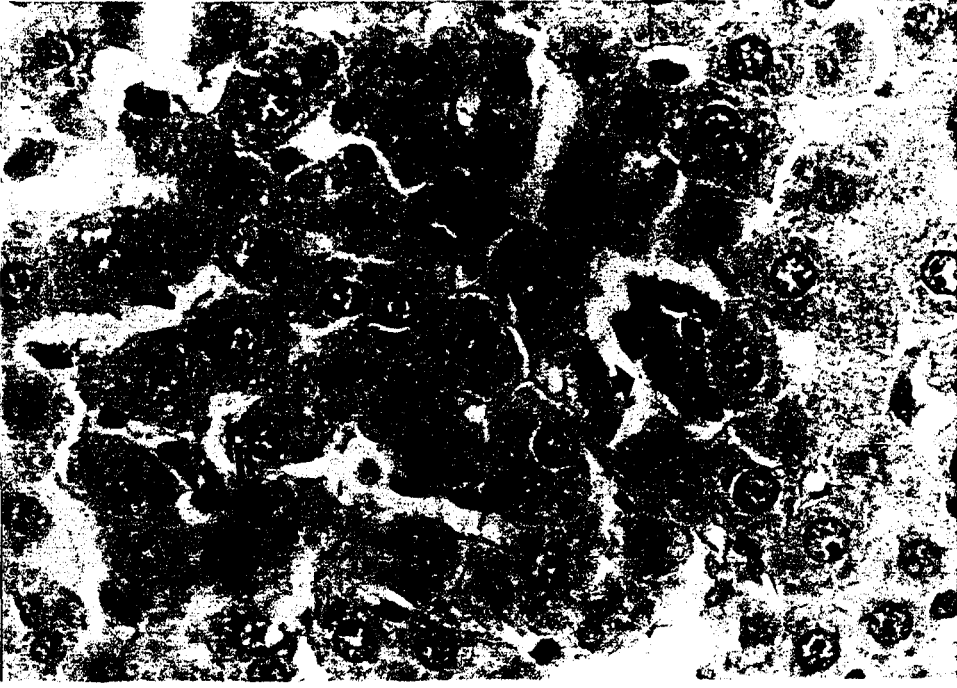
B)



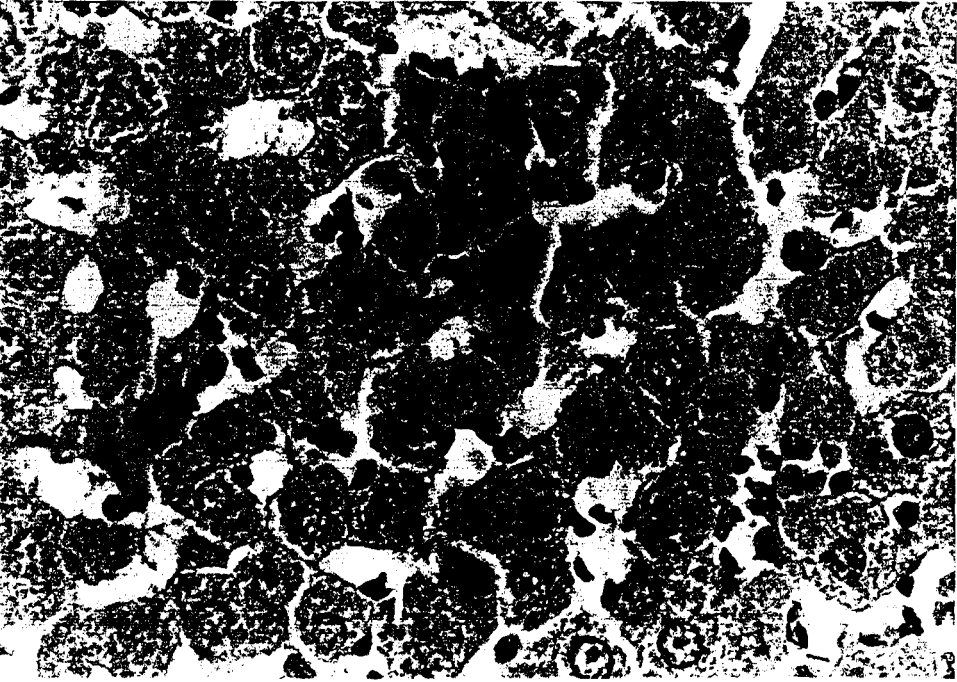
Şekil 9 CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML)

►), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD12 verilen sıçan karaciğer  
usunda hafif sinuzoidal konjesyon ve infiltratif hücreler (B). HE orj. büyüt. x 200.

A)

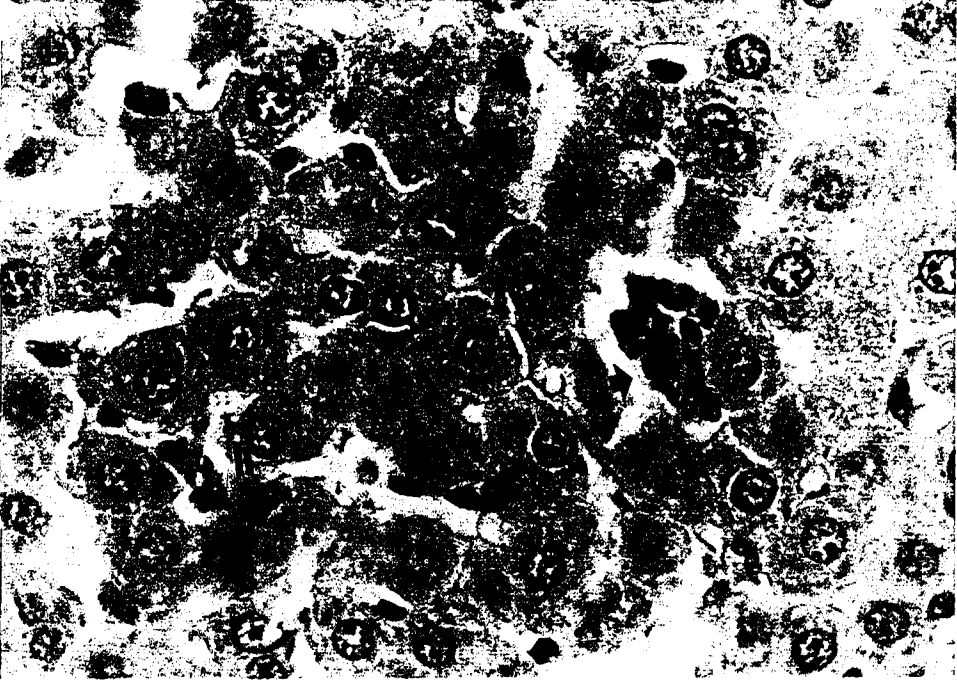


B)

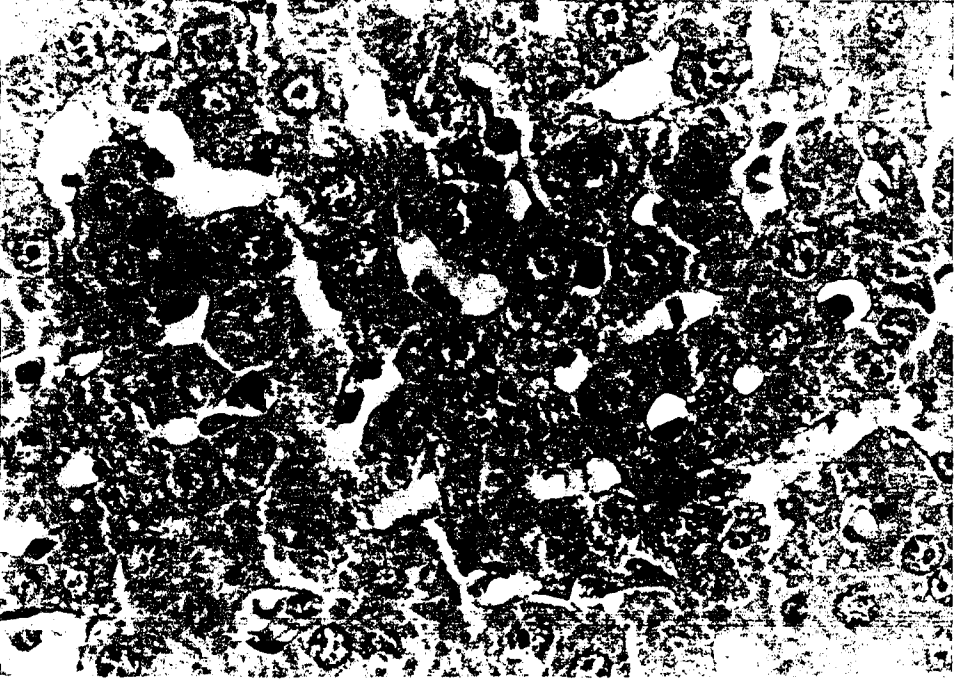


Şekil 10  $CCl_4$  kullanılan grupta sıçan karaciğerin infiltratif hücreler (PML) ( →),  
hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmiştir (A). FD13 verilen sıçan karaciğer dokusunda  
f sinuzoidal konjesyon ve eosinofili gösteren (e) hepatositler (B). HE orj. büyüt. x 200.

A)



B)



Şekil 11 CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML)

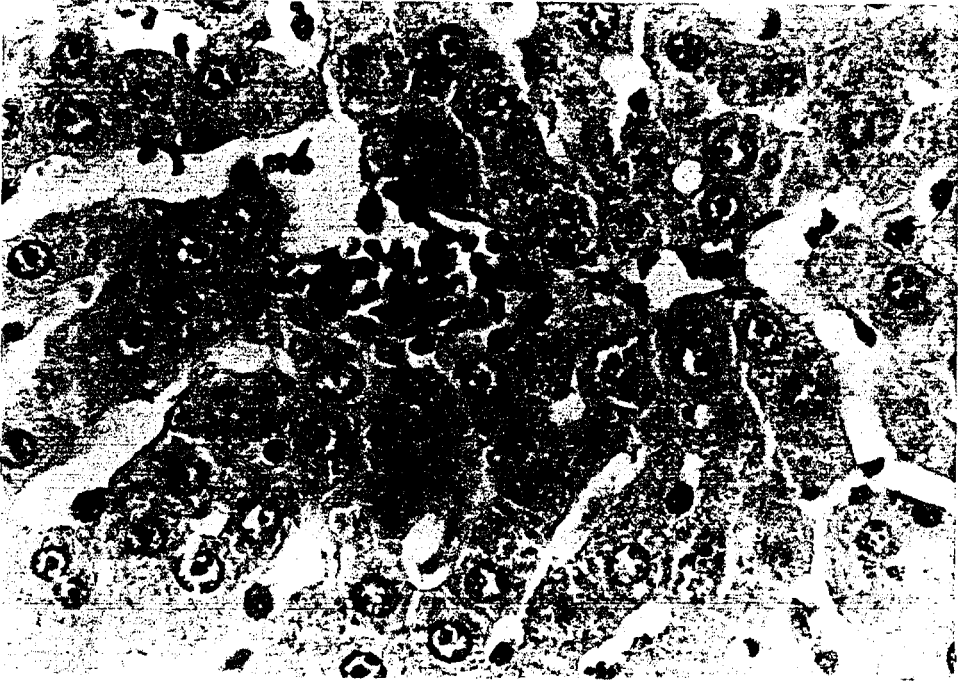
→), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). FD14 verilen sıçan karaciğer (↔)

kusunda ki hepatositlerde yaygın hidropik dejenerasyon (B). HE orj. büyüt. x 200.

A)



B)



Şekil 12 CCl<sub>4</sub> kullanılan grupta sıçan karaciğer dokusunda infiltratif hücreler (PML)

), hepatositlerde hidropik dejenerasyon (h) gözlenmektedir (A). DMSO verilen sıçan karaciğer  
kusuna ait örnekte hafif hiperemi ve infiltratif hücreler (B). HE orj. büyüt. x 200.



## ARTIŞMA

Tez çalışmalarında, çözücü olarak kullanılan DMSO' nun gerek safra akış deneylerinde gerekse karaciğer ağırlıklarında fark edilen bir etkisinin olduğu gözlenmiştir. Bu durum, çok iyi bir çözücü olan DMSO' nun aslında biyolojik açıdan inert olmadığını göstermektedir. Nitekim daha önceki çalışmalarda, DMSO' nun radyasyona karşı etkisi incelenmiş, radyasyon nedeniyle düşen DNA aktivitesini DMSO' nun yükselttiği, fakat mitokondrielerde radyasyona bağlı olarak görülen hasarları engellemediği bildirilmiştir. Bu cevaplardan DMSO' nun radioprotektif etkisinin olduğu düşünülmektedir ve bunun lipid peroksit inhibisyonu yapmasından ileri geldiği sanılmaktadır (105). Hepatosit kültüründe DMSO kriyoprotektif amaçla, differansiyasyonu en üst düzeyde tutmak için antimitotik etkisinden dolayı kullanılmaktadır (106-107). % 2' lik DMSO ile işlem görmüş hepatosit hücrelerinde çok sayıda mitokondri, kristilleşmiş nükleid ile genişlemiş peroksizomlara dönüşmüştür. Hücreler arası boşluk (Gap-junction) ve desmozomların (hücreleri birbirine bağlayan özel yapılar) sayılarında artma gözlenmiştir (108). Bunların dışında, diğer bir çalışmada safra kesesi, safra kanalı ve ince bağırsağa DMSO' nun ciddi lokal bir toksisitesi olmadığı gösterilmiştir (109).

Histolojik çalışmalarda  $CCl_4$ ' in hepatotoksik etkisi doğrulanmış, yaygın hidropik rejenerasyon, infiltratif hücre sayısında artma ve hafif sinuzoidal konjestiyon fark edilmiştir. Ayrıca  $CCl_4$  verilen hayvanların karaciğerlerinden hazırlanan preparatlarda eozinofili taşıyan hepatositler gözlemlenmiştir (şekil 6). Benzer histolojik bulgular tüm *H. perforatum* fraksiyonlarında ve DMSO' nun kullanıldığı da gözlenmiştir. Bu durum, fraksiyonların hiç birisinin kısa dönemde karaciğer morfolojisi üzerine önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Uzun süren bir tedavinin etkisi ise

araştırılmalıdır. Karaciğer ağırlığında da spesifik bir değişme görülmemiş olması (Tablo 8) histolojik çalışmalarda elde edilen sonuçları doğrulamaktadır. Yani, çok büyük bir olasılıkla tedavi hiperisi morfolojik değişim göstermeye yetmemektedir.

FD10, FD12 ve FD13 ile safra akımında görülen artış, ilgili fraksiyonların hidrokoleretik aktivitelerinden kaynaklandığı düşünülmelidir, çünkü bu fraksiyonların hepsinde hiperisin bulunduğu, safra sekresyonunu arttırmayan diğer tüm fraksiyonlarda (FD11 ve FD14) hiperisin bulunmadığı saptanmıştır. Yapılan ince tabaka kromatografisinde safra akış deneylerinde benzer şekilde görülen fraksiyonlarda turuncu-kırmızı leke ( $R_f = 0.57$ ) görülmüştür. Fakat etkisiz bulunan FD11 ve FD14' de bu leke görülmemiştir. Bu lekenin  $R_f$  değeri, gerekse rengi nedeniyle Hypericin' in bulunduğu gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalarda da intraduedonal yolla verilen *H. perforatum* ekstresinden safraya hiperisin' in geçtiği bir başka deyişle enteral yolla verilen hiperisin' in enterohepatik siklus' a katıldığı anlaşılmıştır (88,110). Hidrokoleretik etki açısından potansiyel sıralaması yapıldığında  $FD13 > FD10 > FD12$  olduğu gözükmektedir.

Safra akış deneylerinde DMSO' nun hidrokoleretik aktivitesi var gibi gözükmektedir. Ancak, çalışmalarda daha önceden yapılan araştırmalar DMSO' nun safra yollarında özellikle kolesterol ve safra tuzlarından oluşan taşları eritici etkisi olduğunu göstermektedir (111). Bu son özellik, DMSO' nun safra yollarında obstrüksiyon önleyici bir etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Ancak, DMSO' nun koloretik etkisinin mekanizması da ayrıca araştırmaya değer niteliktedir.

FD11 dışında uygulanan tüm fraksiyonların safra total katı miktarını değiştirmediği gözlenmiştir. Hiperisin içermeyen bu fraksiyonda bulunan bir maddenin safra asitlerinin ve/veya organik tuzların yapımını arttırdığı düşünülebilir. Ancak, bu fraksiyonda görülen etki ve bu etkiden sorumlu maddenin araştırılması için ilave deneylere ihtiyaç vardır.

Tablo 10 *H. perforatum* fraksiyonlarının deneysel verilerinin değerlendirilmesi

	FD10	FD11	FD12	FD13	FD14	DMSO
total safra acmi	++	--	+	+++	--	--
katı madde miktarı	--	+	--	--	--	--
katı madde konsantrasyo nı	+	--	+	--	--	+
hiperisin	+	--	+	+	--	--
	Hidrokoleretik etki	Safra katı miktarını arttırıyor	Hidrokoleretik etki	Hidrokoleretik etki		

Tablo 10 bu çalışmada araştırılan fraksiyonlar ile çeşitli parametrelerin bağlantılarını toplu halde göstermektedir. Bu tez çalışması ile elde edilen bulgular, bitkinin halk arasında viral hepatit' e karşı kullanımının nedenini açıklar niteliktedir. Gerek FD10, FD12 ve FD13 ile gözlenen

hidrokoleretik etkiler, gerekse FD11 ile gözlenen safra total katı madde miktarını arttırıcı etki, BAM' da yapılan daha önceki bilimsel çalışmalar ile birleştirildiğinde, *Hypericum perforatum* etkisinin hepatoprotektif etkisinin bulunduğunu göstermektedir. Yine elde edilen bulgularımız etkide bulunan hiperisinin hidrokoleritik etkiden sorumlu olduğunu akla getirmektedir. Çok büyük olasılıkla hepatoprotektif etkiden de sorumlu madde hiperisin' dir. Ancak, bu görüşün daha güçlü kanıtlarla desteklenmesi için fraksiyonların daha ileri saflaştırma kademelerinden geçmesi ve etkin maddenin izolasyonu gerekmektedir. Halen bu konuda çalışmalarımız sürmektedir.

## AYNAKLAR

---

- Tortara, J.G., Anagnostakos, N.P.: *Principles of Anatomy and Physiology*. 15<sup>th</sup> Ed. New York, ch 24, p. 611-614, 1987.
- Williams, P.L., Warwick, R.: *Gray's Anatomy*. 36<sup>th</sup> Ed., Churchill-Livingstone, London, p.1374-1376, 1980.
- Guyton, A.C.: *Textbook of Medical Physiology*. 7<sup>th</sup> Ed., WB saunders, Philadelphia, p.835-840, 1986.
- Relth, E.J., Breidenbach, B., Lorenc M.: *Textbook of Anatomy and Physiology*. Mc Graw-Hill Book Company, 2<sup>nd</sup> Ed., 1978.
- Eser, S.: *Klinik Fiziopatoloji*. İstanbul, s. 44-50, 1980.
- Pasternak, C.A., çev. Ciliv, G., Emerk, K., Karan, A.: *İnsan Biyokimyasına Giriş*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları / A-40, 235-245, 1980.
- Bowman, W.C., Rand, M.J.: *Textbook of Pharmacology*. 2<sup>nd</sup> Ed., Blackwell, Oxford, ch 26, 1980.
- Wake, K., Decter, K., Kırn, A., Knook, D.L., Mc Cuskey, R.S., Bauwens, L.: Cell Biology and Kinetics of Kupffer Cells in the Liver. *Int. Rev. Cytol.*, **118**; 174-229, 1989.
- Kayalı, H.: *Özel Histoloji*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., İstanbul, s. 140-150, 1984.
- D.Roitt, I., Brostoff, J., Male, D.: *Immunology*. Churchill Livingstone, Edinburg, ch 2, s.2-11, 1989.
- l.Ganong, W.F.: *Review of Medical Physiology*. 13<sup>nd</sup> Ed., Appleton and Lange, California, s.416-420, 1987.
- 2.Sayek, İ., Yalın, R.: *Safra Kesesi ve Safra Yolları Hastalıkları*. Cumhuriyet Üniv. Yayınları, No: 14, İstanbul, s. 15-30, 1985.
- 3.Kayaalp, O.: *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1, 2. baskı, Ankara, s. 91-100, 1983.
- 4.Kayaalp, O.: *Tıbbi Farmakoloji Gözden Geçirme Kitabı*. Hacettepe TAŞ., Ankara, s. 15-17, 1995.
- 5.Rollas, S.: *İlaçların Metabolizması*. Marmara Üniv. Yayınları, No:525, İstanbul, s. 1-15, 1992.
- 5.Hallaç, S.: *Sindirim Sistemi Fiziopatolojisi*, s. 232-254, 1980.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

7. Brown, C.A., Black, S.D.: Membrane Topology of Mammalian Cytochromes P-450 from Liver Endoplasmic Reticulum. *J. Biol. Chem*, **264**: 4442-4449, 1989.
8. Pompon, D.: Rabbit Liver Cytochrome P-450 CM<sub>2</sub> roles of substrates Inhibitors and Cytochrome b<sub>5</sub> in modulating the Partition Between Productive and Abortive Mechanisms. *Biochemistry*, **26**: 6429-6435, 1987.
9. Masters, B.S.S. and Okita, R.T.: The History, Properties and Function of NADPH-Cytochrome P-450 Reductase. *Pharmacol. Ther. Part A*, **9**: 227-244, 1980.
10. Nebert, D.W., Nelson, D.R., Coon, M.J., Estabrook, R.W., Fegereisen, R., Fuju-kuriyama, Y., Ganzalez, F.J., Guengerich, F.S., Gunsalus, I.C., Johnson, E.F., Loper, J.C., Sato, R., Waterman, M. R. and Waxman, D.J.: The P-450 Superfamily: Uptake on New Sequences, Gene Mapping and Recommended Nomenclature. *DNA and Cell Biol*, **10**: 1-14, 1991.
11. McCord, J.M. and Fridovich, I.: Superoxide Dismutase. *J. Biol. Chem*, **244**: 6049-6055, 1969.
12. Mohamed, M.S. and Greenberg, D.M.: Isolation of Purified copper Protein from Horse Liver. *J. Gen. Physiol*, **37**: 433-439, 1954.
13. Mc-Cord, J.M. and Fridovich, I.: The reduction of Cytochrome-C by Milk Xanthine Oxidase. *J. Biol. Chem.*, **243**: 5753, 1968.
14. Altan, N., Ongun, C.Ö., Hasanoğlu, E., Engin, A., Tuncer, C., Sindel, Ş.: Effect of the Sulfoglurea Glyburide on Superoxide Dismutase Activity in Alloxan-Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **22**: 95-98, 1994.
15. Wagner, H., Beal, J.L., Reinhard, E. (Ed): Plant Constituents with Antihepatotoxic Activity. Natural Products as Medicinal Agents Hippokratesverlag, Strasburg, s. 217-242, 1981.
16. Vural, N.: *Toksikoloji*, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları no:56, Ankara Ün. Basımevi. Ankara, s. 96-100, 1984.
17. Liv, J., Liv, Y., Parkinson, A. and Klaassen, C.D.: Effect of Oleanolic Acid on Hepatic Toxicant-Activating and Detoxifying Systems in Mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **275**: 768-774, 1995.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

3. Tortoriello, S., Advani, S.V., Riebow, J.F. and Bidlack, W.R.: Microsomal Metabolism of Carbontetrachloride: Participation of Pyridine Nucleotid Synergism. *Biochem. Med. Metab. Biol.*, **44**: 18-28, 1990.
9. Casini, A.F., Farber, J.L.: Dependence of the CCl<sub>4</sub>-Induced Death of Cultured Hepatocytes on the Extracellular Calcium Concentration. *Am. J. Pathol.*, **105**: 138-148, 1981.
0. Burwen, S.J., Schmucher, D.L., Jones, A.L.: Subcellular and Molecular Mechanisms of Bile Secretion, *Int. Rev. Cytol.*, **135**: 269-313, 1992.
1. Wagner, H.: The Antihepatotoxic Principle of *Silybum marianum* gaertn. *Recent. Flavonoid Res.*, **5**: 51-68, 1973.
2. Insel, S.A.: Analjezik-Antipyretic and Antiinflammatory agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout. In: *Goodman and Gilman' s Pharmacological Basis of Therapeutics*, eds. Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, S.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G., s. 617-657, Mc Graw-Hill, New York, 1996.
3. Central Drug Research Institute: Central Drug Research Institute R and D Highlights (1951-1990). India, s. 54-55, 1991.
4. Visen, S.K.S., Shukla, B., Patnaik, G.K., Tripathi, S.C., Kulshreshtha, D.K., Srimal, R.C., Dhawan, B.N.: Hepatoprotective Aktivity of *Ricinus communis* Linn. Leaves. *Int. J. Pharmacog.* 1992.
5. Metratra, R., Rawat, S., Kulshreshtha, D.K.; Goyal, S., Patnaik, G.K, Dhawan, B.N.: *In vitro* effect of *Phyllanthus amarus* on Hepatitis B Virus. *Indian J. Med.Res.*, **93**: 71, 1991.
5. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S., Shoji, J.: Antihepatotoxic Actions of Ginsenoides from *Panax ginseng* Roots. *Planta Med.*, **51**: 62-64, 1985.
7. Konno, C., Oshima, Y., Hikino, H., Yang, L., Yen, K.Y.: Antihepatotoxic Principle of *Liquidambar formosana* Fruits. *Planta Med.*, **54**: 377-482, 1988.
8. Shukla, B., Visen, S.K.S., Patnaik, G.K., Dhawan, B.N.: Choloretic Effect of Picroliv, the Hepatoprotective Principle of *Picrorhiza kurroa*. *Planta Med.*, **57**: 29-33, 1991.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

9. Shukla, B., Visen, S.K.S., Patnaik, G.K., Dhawan, B.N.: Reversal of Thioacetamide Induced Cholestasis by Picroliv in Rodents. *Phytotherapy Res.*, **6**: 53-55, 1992.
10. Hikino, H., Sugai, T., Konno, C., Hashimoto, I., Terasaki, S., Hirono, I.: Liver- Protective Principle of *Thujopsis dolabrata* Leaves, *Planta Med.*, **36**: 156-163, 1979.
11. Hikino, H., Kiso, Y., Hatano, T., Yoshida, T., Okuda, T.: Antihepatotoxic Actions of Tannins. *J. Ethnopharmacol.*, **14**: 19-29, 1985.
12. Kiso, Y., Ogasawara, S., Hirota, K., Watanabe, N., Oshima, Y., Konno, C., Hikino, H.: Antihepatotoxic Principles of *Artemisia capillaris* Buds. *Planta Med.*, **50**: 81-85, 1984.
13. Kiso, Y., Sasaki, K., Oshima, Y., Hikino, H.: Structure of Arcapillin, an Antihepatotoxic Principle of *Artemisia capillaris* Herbs. *Heterocycles*, **19**: 1615-1617, 1982.
14. Oshima, Y., Kawakami, Y., Kiso, Y., Hikino, H., Yang, L.L., Yen, K.Y.: Antihepatotoxic Principles of *Aeginetia Indica* Herbs. *Shoyakugaku Zasshi*, **38**: 198-200, 1984.
15. Kloutek, E., Popov, A., Drenska, D., Uzunov, S.: Experimental research on the Hepatoprotective Aktivitiy of flavonoids Isolated from *Amorpha fructifosa*. *Ekss. Med. Morfol.*, **24**: 50-54, 1985.
16. Kapil, A., Kaul, I.B., Suri, O.S.: Antihepatotoxic Effects of Chlorogenic Acid from *Anthocephalus cadamba*. *Phytotherapy Res.*, **9**: 189-193, 1995.
17. Nakagawa, S., Kasuga, S., Matura, H.: Prevention of Liver Damage by Aged Garlic Extract and Its Components in Mice. *Phytother. Res.*, **3**: 50-53, 1989.
18. Yamato, S., Kumagai, A.: Bupleiri Radix and Chronic Hepatitis; Experimental and Clinical Studies. In: Recent Advances in Traditional Medicine in East Asia. Oda, T., Needham, J., Otsuoka, Y., Gua-Bin, L. (Ed). *Excerpta Med.*, Amsterdam, s. 238-247, 1985.
19. 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.
20. Houghton, S.J., Hikino, H.: Antihetotokxic Activity of Extracts and Constituents of *Buddleja* species. *Planta Med.*, **55**: 123-126, 1988.



## KAYNAKLAR (Devam)

---

1. Wong, S.M., Seligmann, O., Wagner, H.: Isolation and Structural Elucidation of New Antihepatotoxic Naphto- $\gamma$ -pyrone Glycosides, Naphto- $\alpha$ -pyrone Glycoside and Anthraquinone Glycosides from the Seeds of *Cassia tora*. *Planta Med*, **55**: 45, 1988.
2. Brioen, S., Costa, J., Ndimubakunzi, A., De Kimpe, N., Schamp, N.: The Hepatoprotective Principle of *Hypoestes triflora* Leaves. *J. Ethnopharmacol.*, **26**: 121-127, 1989.
3. Lin, C.C., Lee, H.Y., Chang, C.H., Namba, T., Hattori, M.: Evaluation of the Liver Protective Principles from the Root of *Cudrania cochinchinensis* var. *gerontogea*. *Phytotherapy Res.*, **10**: 13-17, 1996.
4. Lin, S.C., Teng, C.W., Lin, C.C., Lin, Y.H., Supriyatna, S.: Protective and Therapeutic Effect of the Indonesian Medicinal Herb *Curcuma xanthorrhiza* on  $\beta$ -D-Galactosamine- Induced Liver Damage. *Phytotherapy Res.*, **10**: 131-135, 1996.
5. Wagner, H., Geyer, B., Kiso, Y., Hikino, H., Rao, S.: Coumestans as the Main Active Principles of the Liver Drugs *Eclipta alba* and *Webelia calendulaceae*. *Planta Med.*, **13**: 370-374, 1986.
6. Lexa, A., Fleurentin, J., Lehr, S.R., Mortier, F., Pruvost, M., Pelt, J.M.: Choloretic and Hepatoprotective Properties of *Eupatorium cannabinum* in the Rat. *Planta Med.*, **55**: 127-132, 1989.
7. Yamamata, S., Mizogichi, Y., Marisawa, S.: Protection of Liver Cells Againsts Experimental Damage by Glycyrrhizin and Treatment of Chronic Liver Disease. In: Recent Advances in Traditional Medicine in East Asia. Oda, T., Needham, J., Otsu Oka, J., Gua-Bin, L. (Eds), *Excerpta Med.*, Amsterdam, s. 238-247, 1985.
8. Daily, A., Seligmann, O., Nonenmacher, G., Fessler, B., Wong, S.M., Wagner, H.: New Chromone, Coumarins and Coumestan Derivatives from *Musa acuminata* var. *hirsuta*. *Planta Med.*, **54**: 50, 1988.
9. Woo, W.S., Kong, S.S., Seligmann, O., Chari, C.M., Wagner, H.: The Structure of New Lignans from the Seeds of *Phytolacca americana*. *Tetrahedron Lett.*, **21**: 4255-4258, 1980.
10. Wong, S.M., Wagner, H., Benze, S., Antus, S.: Hepato-protective Activities of Coumestans, Anthraquinones, Naphthopyrone Glycosides and Iridoid Glycosides. *Planta Med.*, **54**: 566, 1988.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

- 1.Hoefler, C., Fleurentin, J., Mortia, F., Pelt, J.M., Guillemain, J.: Comparative Choleric and Hepatoprotective Properties of Young Sprouts and Total Plant Extracts of *Rosmarinus officinalis* in Rats. *J.Ethnopharmacol.*, **19**: 133-143, 1987.
- 2.Gilani, A.H., Janbaz, K.H.: Effect of *Rubia cordifolia* Extract on Acetaminophen and CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatotoxicity. *Phytotherapy Res.*, **9**: 372-375, 1995.
- 3.Lin, C.N., Tone, W.S.: Antihepatotoxic Principles of *Sambucus formosana*. *Planta Med.*, **54**: 232-234, 1988.
- 4.Lin, C.N., Chung, M.I., Gan, K.H.: Novel Antihepatotoxic Principles of *Solanum incanum*. *Planta Med.*, **54**: 222, 1988.
- 5.Hikino, H., Kiso, Y., Wagner, H., Fiebig, M.: Antihepatotoxic Actions of Flavonolignans from *Silybum marianum* Fruits. *Planta Med.*, **50**: 248-250, 1984.
- 6.Sharma, A.K., Anad, K.K., Pushpangadan, S., Chandan, B.K., Chopra, G.L., Prabhaker, Y.S., Damodaron, N.S.: Hepatoprotective Effect of *Wedelia calendulaceae*. *J.Ethnopharmacol.*, **25**: 93-102, 1989.
- 7.Chander, R., Kapoor, N.K., Dhawan, B.N.: Hepatoprotective Activity of *Silymarin* Against Hepatic Damage in *Mastomys Natalensis* Berghei. *Indian J.Med.*, **90**: 472, 1989.
- 8.Handa, S.S., Sharma A., Ehakrabortı, K.K.: Natural Product and Plants as Liver Protecting Drugs. *Fitoterapia*, **57**: 307-351, 1986.
- 9.Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: *Temel Histoloji* (çev. ed.Aytekın, Y., Solakođlu, S.) Barış kitapevi, İstanbul s. 389, 1993.
- 10.Vander, A.j., Sherman, J.H., Luciano, D.S.: *Human Physiology*. 17. Edt., Mc-Graw-Hill Inc., Newyork, s. 587-590, 1994.
- 11.Ritscel, W.A.: *Pharmacokinetics*. Drug Intelligence Publications, s.159-167, 1976.
- 12.Watson, S., Girdlestone, D. (Eds): *TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement* 1996, Elsevier, Cambridge, 1996.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

- .Strah, K.M.; Melendez, R.L., Papas, T.n.; Debas, H.T.: Interactions of Vasoactive Intestinal Polypeptide and Cholecystokinin Octapeptide on the Control of Gallbladder Contraction. *Surg.*, **99**: 469-473, 1986.
- .Inove, K., Fuchigami, A., Hosotani, R., Kogire, M., Huang, Y.S., Miyashita, T., Suzuki, T., Tsuda, K., Seino, Y.; Rayford, S.L., Thompson, J.C., Tobe, T.: Release of Cholecystokinin and Gallbladder Contraction Before and After Gastrectomy. *Ann. Surg.*, **205**: 27-32, 1987.
- .Heaton, K.W.: The Enterohepatic Circulation. The Life Cycle of Bile Salts. *In Bile Salts Health and Diseasesw.* Churchill- Livingstone, Edinburg, 1972.
- .Hofmann, A.F.: The Enterohepatic Circulation of Bile Acids in Man. *Clinic. Gastroenterol.*, **6**: 3-24, 1977.
- .Baytop, T.: *Türkiye' de Bitkilerle Tedavi.* İstanbul Üniv. Eczacılık Fakültesi, No: 40, İstanbul, s.185, 1984.
- .Davis, S.H.: *Flora of Turkey.* Edinburg at the University Press, vol.2, s. 400, 1984.
- .Öztürk, M., Seçmen, Ö., Gemici, Y., Görk, G.: *Plants and Landscape (Ege Bölgesi Bitki Örtüsü).* İzmir, 1990.
- .Baytop, T.: *Türkiye' nin Tıbbi ve Zehirli Bitkileri.* İstanbul Üniv. Ecz. Fak., İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, s. 27, 1963.
- .Gardner, R.: *The Complete Book of Herbs and Herb Growing.* Ward Lock Limited, London, s. 149, 1980.
- .Marburg, J.H.: Inhaltsstoffe und Wirkmechanismen des Johanniskrontes. *Ztschr. f. Phytother.*, **14**: 255-264, 1993.
- .Duke, J.A.: *Handbook of Medicinal Herbs.* CRC Press. Inc, Boca Raton, Florida, 1985.
- .Dictionary of Natural Products. Type of Compound Index Chapman and Hall Chemical Data Base, Vol:7, London, 1992.
- .Reuter, H.D.: Hypericum als Pflanzliches Antidepressivum. *Ztschr. f. Phytother.*, **14**: 239-254, 1993.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

5. Kartnig, T., Gruber, A., Sauzer, H.: Comparative Phytochemical Investigations of *Hypericum* Species. *Planta Med.*, **54**: 54, 1988.
6. Harborne, J.B., Baxter, H.: *Phytochemical Dictionary*. Tylor and Francis, London, s. 1852, 1993.
7. Bombardelli, E., Morazzoni, P.: *Hypericum perforatum*. *Fitoterapia*, **66**: 43-68, 1995.
8. Öztürk, Y., Aydın, S., Başer, K.H.C., Kırmır, N., Öztürk-Kurtar, N.: Hepatoprotective Activity of *Hypericum perforatum* L. Alcoholic Extract in Rodents. *Phytotherapy Res.*, **6**: 44-46, 1992.
9. Barbagallo, C., Chisari, G.: Antimicrobial Activity of Three *Hypericum* Species. *Fitoterapia*, **57**: 175-177, 1987.
10. Serkedjieva, J., Monolova, N., Zgorniaknowosielska, I., Zawilinska, B. and Grzybek, J.: Antiviral Activity of the Infusion (SHS-174) from Flowers of *Sambucus nigra* L., Aerial Parts of *Hypericum perforatum* L., and Roots of *Saponaria officinalis* L., Against Influenza and Herpes Simplex Viruses. *Phytother Res.*, **4**: 97-101, 1990.
11. Harrer, G., Sommer, H.: Theatment of Wild, Moderate Depressions wilt *Hypericum*. *Phytomedicine*, **1**: 3-8, 1994.
12. Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Başer, K.H.C., Berberoğlu, H.: Effects of *Hypericum perforatum* L. and *Hypericum calycinum* L. Extracts on the Central Nervous System in Mice. *Phytomedicine* (Baskıda).
13. Öztürk, Y., Aydın, S., Beis, R., Başer, K.H.C., Berberoğlu, H.: Effects of *Hypericum calycinum* L. Extracts on the Central Neruous System in Mice. *Phytother. Res.* (Baskıda).
14. Önder, S.: *Hypericum perforatum* L. Bitkisinin Analjezik Etkisinin Mekanizması. *Yüksek Lisans Tezi*. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstütisi, Ekim, 1995.
15. Paech, K., Tracey, M.V. (Edited by), *Modern Methods of Plant Analysis* Vol III, Springer Verlag, Berlin, s.562, 1980.
16. Harborne, J.B.: *Phytochemical Methods*, 2 nd Ed., Chapman and Hall Ltd. New York, s. 1-31, 1984.
17. Wagner, H., Blat, S., Zgaanski, E.M.: *Plant Drug Analysis*. Springer Verlag, Berlin, s. 110, 1984

9. Klassen, C.D.: Biliary Flow after Microsomal Enzyme Induction, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **168**: 218-221, 1969.
10. Prophet, E.B., Mills, B., Arrington, J.B., Sobin, L.H.: *Laboratory Methods in Histotechnology*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C., s. 25-45, 1992.
11. Bancroft, J.D., Stevens, A., Dawson, I.M.S.: *Theory and Practice of Histological Techniques*. Churchill- Livingstone, Edinburgh, London and New-York, 1977.
12. Finney, D.J.: *Statistical Methods in Biological Assay*. Griffin. London, 1978.
13. Goldstein, A.: *Biostatistics. An Introductory Text.*, Mcmillan, New York, 1964.
14. Anderson, T.W., Scolove, S.L.: *An Introduction to the Statistical Analysis of Data*. Houghton Mifflin Company. Bostan, s. 663, 1978.
15. Veda, T., Toyoshima, Y., Kushihasha, T., Hishida, T., Yasuhara, H.: Effect of dimethyl sulfoxide pretreatment on activities of lipid peroxide formation, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the mouse liver after whole-body irradiation. *J. Toxicol. Sci.*, **18**: 239-244, 1993.
16. Chesne, C., Guyomard, C., Fautrel, A., Poullain, M.G., Fremond, B., De-Jong, H., Guillouz, O.A.: Viability and Function in Primary Culture of Adult Hepatocytes from Various Animal Species and Human Beings After Cytopreservation. *Hepatology*, **18**: 406-414, 1993.
17. Maier, S., Schawalder, H.: Physiological Oxygen Tension Modulates the Chemically Induced Mitogenic Response of Cultured Rat Hepatocytes. *J. Cell Physiol.*, **156**: 119-129, 1993.
18. Mitaka, T., Norioka, K., Mochizuki, Y.: Redifferentiation of Proliferated Rat Hepatocytes Cultured in L15 Medium Supplemented with EGF and DMSO. *In vitro Cell Dev. Biol. Anim.*, **229A**: 714-722, 1993.
19. Chen, C.Y., Chang, K.K., Chow, N.H., Leow, T.C., Chou, T.C., Lin X.Z.: Toxic Effects of Cholelitholytic Solvents on Gallbladder and Liver. A piglet Model Study. *Dig. Dic. Sci.*, **40**: 419-426, 1995.

## KAYNAKLAR (Devam)

---

- 0.Aydın, S.: *Hypericum perforatum*' un Hepatoprotektif Etkileri. *Yüksek Lisans Tezi*, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eylül 1990.
- 1.Guitaoui, M., Montet, A.M., Takacs, T., Montet, J.C.: Contact solvents for common bile duct stones. Study in an in vitro system. *Liver*, **15**: 247-252, 1995.

## ZGEÇMİŞ

---

1972 Eskişehir doğdu. İlk , orta, lise eğitimini yine Eskişehir' de tamamladı. 1990 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi kazandı, 1994 yılında aynı fakülteden mezun oldu. Aynı yıl Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans' a başladı. 1994 aralık ayında Araştırma Görevlisi olarak atandı.

Halen Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.