

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**RATLARDA PARASETAMOLE BAĞLI AKUT KARACİĞER  
TOKSİSİTESİNDE *CAPPARIS OVATA*'NIN KORUYUCU ETKİSİ**

**Dr. Nurcan DOĞAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeleri Birimi  
Fonu tarafından 3264-TU1-12 Proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ISPARTA - 2014**

## ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Rifat Örmeci, Prof. Dr. Ali Ayata, Prof. Dr. Mustafa Akçam, Prof. Dr. Metehan ÖZEN, Doç Dr. Hasan ÇETİN, Doç. Dr. Özgür PİRGON, Yrd. Doç. Dr. Ayça Esra KUYBULU, Yrd. Doç. Dr. Gonca SANDAL'a ve bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgemedi, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof. Dr. Mustafa AKÇAM'a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda büyük destek gördüğüm Biyokimya A.B.D öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ'a, başta Dr. Birsen HARUN DAĞDEVİREN olmak üzere biyokimya laboratuvarı asistanları ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarından ve katkısından dolayı Histoloji öğretim üyesi Prof. Dr. Meral ÖNCÜ ve başta Dr. Meltem ÖZGÖÇMEN olmak üzere histoloji laboratuvarı asistanları ve çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline, eğitimim süresince her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili eşim ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>ÖNSÖZ</b> .....   | <b>ii</b>   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....   | <b>iii</b>  |
| <b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....  | <b>vi</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....   | <b>vii</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....   | <b>viii</b> |
| <b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....   | <b>ix</b>   |
| <b>1. GİRİŞ</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....   | <b>2</b>    |
| 2.1. Karaciğer .....   | 2           |
| 2.1.1. Anatomi ve Genel Prensipler .....   | 2           |
| 2.1.2. Histoloji.....  | 2           |
| 2.1.3. Karaciğerin Fonksiyonları.....  | 3           |
| 2.1.3.1. Metabolik Fonksiyonları .....   | 3           |
| 2.1.3.2. Sekretuar Fonksiyonu .....  | 4           |
| 2.1.3.3. Protein Sentezi .....   | 4           |
| 2.1.3.4. Detoksifikasyon ve İnaktivasyon .....   | 4           |
| 2.1.3.5. Karaciğerin Diğer Önemli Fonksiyonları.....   | 5           |
| 2.1.4. İlaça Bağlı Karaciğer Hastalığı .....   | 5           |
| 2.1.4.1. İlacın İndüklediği Karaciğer Hasarının Patofizyolojisi ve Mekanizması .....                         | 5           |
| 2.1.4.2. İlaç Reaksiyonlarının Çeşitleri.....  | 6           |
| 2.1.4.3. İlaç Metabolizmasında Karaciğer .....   | 7           |
| 2.1.4.4. Morfolojik Değişiklikler .....  | 8           |
| 2.1.4.5. İİKH'da Tanı .....  | 10          |
| 2.1.4.6. İİKH'da Laboratuvar.....  | 11          |
| 2.1.4.7. İİKH'da Tedavi .....  | 12          |
| 2.1.4.8. Prognoz .....   | 12          |
| 2.2. Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub> ) ..... | 13          |
| 2.2.1. Parasetamolün Tarihçesi .....   | 13          |
| 2.2.2. Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri.....  | 13          |
| 2.2.3. Parasetamolün Etki Mekanizması .....  | 14          |
| 2.2.4. Parasetamolün Metabolizması .....   | 15          |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2.5. Parasetamolün NSAİ ve Opioid Analjeziklerle Karşılaştırılması.....           | 15        |
| 2.2.6. Parasetamolün Yan Etkileri .....   | 15        |
| 2.2.7. Parasetamolün Karaciğer Nekrozu Yapıcı Etkisi.....                           | 16        |
| 2.3. Serbest Radikaller .....   | 17        |
| 2.3.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ ) .....  | 17        |
| 2.3.2. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ ) .....   | 18        |
| 2.3.3. Hidroksil Radikali ( $HO^-$ ) .....  | 18        |
| 2.3.4. Singlet Oksijen ( $O_2\uparrow\downarrow$ ).....                             | 19        |
| 2.3.5. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri, MDA ve TBARS Düzeyi ..... | 19        |
| 2.3.6. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri.....                        | 20        |
| 2.3.7. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri.....                   | 21        |
| 2.3.8. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri.....                 | 21        |
| 2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri .....   | 21        |
| 2.4.1. Enzimatik Antioksidanlar .....   | 22        |
| 2.4.1.1. Süperoksit Dismutaz .....  | 22        |
| 2.4.1.2. Katalaz .....  | 22        |
| 2.4.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-PX).....   | 22        |
| 2.4.1.4. Glutasyon-S Transferaz .....   | 22        |
| 2.4.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....  | 23        |
| 2.4.2.1. Askorbik Asit .....  | 23        |
| 2.4.2.2. Vitamin E .....  | 23        |
| 2.4.2.3. Vitamin A.....   | 24        |
| 2.4.2.4. Doğal Flavonoidler.....  | 24        |
| 2.4.2.5. Enzimatik Olmayan Diğer Endojen Antioksidanlar .....                       | 24        |
| 2.4.3. Eksojen Antioksidanlar .....   | 24        |
| 2.5. Kapari Ovata .....   | 25        |
| 2.5.1. Kapari'nin İçeriği.....  | 25        |
| 2.5.2. Kaparinin Etkileri.....  | 26        |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>  | <b>30</b> |
| 3.1. Gereç .....  | 30        |
| 3.1.1. Deney Hayvanları .....   | 30        |
| 3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler .....  | 30        |
| 3.1.3. <i>Capparis Ovata</i> Aköz Ekstraktının Hazırlanışı .....                    | 30        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.1.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması ..... | 31        |
| 3.2. Doku ve Kan Örneklerinin Alınması .....                      | 31        |
| 3.3. Karaciğer Dokusunun Homojenizasyonu .....                    | 32        |
| 3.4. Tiyoobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS) Ölçümü .....   | 32        |
| 3.5. Histopatolojik Analiz Yöntemleri .....                       | 32        |
| 3.5.1. Doku Örneklerinin Değerlendirmesi .....                    | 33        |
| 3.6. İstatistiksel Analiz .....                                   | 34        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>5. TARTIşMA .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>SONUÇLAR .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>ÖZET .....</b>   | <b>45</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>   | <b>46</b> |
| <b>KAYNAKLAR .....</b>  | <b>47</b> |

## KISALTMALAR DİZİNİ

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>ABD</b>                        | : Amerika Birleşik Devletleri           |
| <b>AEİ</b>                        | : Antiepileptik ilaç                    |
| <b>ALP</b>                        | : Alkalen fosfataz                      |
| <b>ALT</b>                        | : Alanin aminotransferaz                |
| <b>ANA</b>                        | : Antinükleer antikor                   |
| <b>ASMA</b>                       | : Anti-düz kas antikor                  |
| <b>AST</b>                        | : Aspartat aminotransferaz              |
| <b>ATP</b>                        | : Adenozin trifosfat                    |
| <b>CAT</b>                        | : Katalaz                               |
| <b>CCl<sub>4</sub></b>            | : Karbon tetraklorür                    |
| <b>COX</b>                        | : Siklooksijenaz                        |
| <b>DER</b>                        | : Düz Endoplazmik Retikulum             |
| <b>DNA</b>                        | : Deoksiribonükleik asit                |
| <b>FDA</b>                        | : Food and Drug Administration          |
| <b>GSH</b>                        | : Glutasyon                             |
| <b>GSH-P</b>                      | : Glutasyon peroksidaz                  |
| <b>HIV</b>                        | : İnsan immün yetmezlik virüsü          |
| <b>H<sub>2</sub>O</b>             | : Su                                    |
| <b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b> | : Hidrojen peroksit                     |
| <b>INR</b>                        | : Uluslararası normalleştirilmiş oran   |
| <b>İİKH</b>                       | : İlacın indüklediği karaciğer hasarı   |
| <b>İL</b>                         | : İnterlökin                            |
| <b>INH</b>                        | : İzoniazid                             |
| <b>MDA</b>                        | : Malondialdehid                        |
| <b>mL</b>                         | : Mililitre                             |
| <b>MTX</b>                        | : Metotreksat                           |
| <b>NAC</b>                        | : N Asetil Sistein                      |
| <b>NAD</b>                        | : Nikotinamid adenin dinükleotid        |
| <b>NADP</b>                       | : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat |
| <b>NAPQI</b>                      | : N asetil p-benzoquinone imine         |
| <b>NSAİİ</b>                      | : Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç      |
| <b>O<sup>-</sup></b>              | : Süperoksit radikali                   |
| <b>OH<sup>-</sup></b>             | : Hidroksil radikali                    |
| <b>PT</b>                         | : Protrombin zamanı                     |
| <b>RNA</b>                        | : Ribonükleik asit                      |
| <b>SF</b>                         | : Serum fizyolojik                      |
| <b>SOD</b>                        | : Süperoksit dismutaz                   |
| <b>TBARS</b>                      | : Tiyobarbitürik asit reaktif substans  |
| <b>T.Bil.</b>                     | : Total bilirubin                       |
| <b>TNF-a</b>                      | : Tümör nekrozis faktör- alfa           |
| <b>UDP</b>                        | : Uridin di-fosfo-glukoz                |

**TABLÖLAR DİZİNİ**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Deney gruplarının oluşturulması ve deneyin yapılması.....                                | 31 |
| <b>Tablo 2.</b> Grupların kan AST, ALT, T. Bil, D.Bil, GGT, ALP düzeyleri .....                          | 35 |
| <b>Tablo 3.</b> Grupların kan AST, ALT, T. Bil, D.Bil, GGT, ALP p değerleri.....                         | 35 |
| <b>Tablo 4.</b> Grupların kan, doku TBARS düzeyleri.....   | 36 |
| <b>Tablo 5.</b> Grupların kan, doku TBARS p değerleri .....  | 36 |
| <b>Tablo 6.</b> Deneysel parametrelerin histolojik (yapısal) değerlendirme skorları ve p değerleri ..... | 36 |

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

|  |    |
|--|----|
| <b>Şekil 1.</b> Parasetamolün açık kimyasal formülü..... | 13 |
|--|----|



## RESİMLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Resim 1.</b> Parasetamol grubuna ait karaciğer kesiti. Bağ dokusu artışı ( ince ok), infiltrasyon (kalın ok), safra kanalı proliferasyonu (yıldız)..... | 37 |
| <b>Resim 2.</b> Parasetamol grubuna ait karaciğer kesiti. Hücre infiltrasyonu (ince ok), granüler dejenerasyon (kalın ok).....                             | 37 |
| <b>Resim 3.</b> Parasetamol+kapari grubuna ait karaciğer kesiti. Hücre infiltrasyonu (ince ok), granüler dejenerasyon (kalın ok) .....                     | 38 |
| <b>Resim 4.</b> Parasetamol+kapari grubuna ait karaciğer kesiti. Hücre infiltrasyonu (ince ok), granüler dejenerasyon (kalın ok) .....                     | 38 |
| <b>Resim 5.</b> Kapari grubuna ait karaciğer kesiti. Santral ven (ok).....   | 39 |
| <b>Resim 6.</b> Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti. Santral ven (ok) .....   | 39 |

## 1. GİRİŞ

İlaçların neden olduğu toksik olaylar, karaciğer hasarının en sık sebeplerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Bunun da sebebi karaciğerin birçok ilaç ve kimyasal ajanın metabolizması için temel organ olmasıdır. Klasik tedavi amaçlı ilaçlar, alkol, kokain, ekstazi, mantar, endüstriyel kimyasal ilaçların yanı sıra özellikle son yıllarda şifalı bitkilerin bazılarının da karaciğerde toksik olaylara neden olabileceği belirtilmiştir (1-6). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de onay almış bir ilacın marketten çekilmesinde en sık neden ilaca bağlı gelişen karaciğer zedelenmesi olarak bulunmuştur. İngiltere'de ise 16 yaşın altında ilaç toksisitesine bağlı ölümlerin en sık nedeni karaciğer yetmezliği olarak gösterilmiştir (7). İlaçlara bağlı gelişen hepatotoksisite karaciğerde non-spesifik değişikliklerden akut fulminan yetmezlik, siroz ve karaciğer kanserine kadar giden birçok klinik tabloya neden olmaktadır. Toksik hepatitler karaciğer disfonksiyonu ile giden veya karaciğer ile ilişkili laboratuvar anormallikleri olan her durumda ayırıcı tanıya alınmalıdır. Çeşitli nedenlerle oluşan karaciğer hasarlarında karaciğer koruyucu ajanların kullanımı, morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltabilir ve sağkalım oranlarını yükseltebilir. Doza bağımlı ilaç toksisitesi için parasetamol iyi bir örnektir. Birçok ülkede olduğu gibi ABD'de parasetamol toksisitesi akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni olarak belirtilmektedir.

Halk arasında kebere, gebre otu, deve diken, gevil, bubu, şebellah gibi isimlerle bilinen kapari (*Capparis spinosa*) Akdeniz iklimi özellikleri taşıyan yerlerde doğal olarak yetişmektedir. Capparis'in birçok türü olmakla birlikte Türkiye'de en sık bulunan *C. ovata* ve *C. spinosa'dır*. Bunların meyveleri, kök kabukları ve tomurcukları halk arasında idrar söktürücü, ağrı kesici, yara iyileştirici, hücre yenileyici olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda capparisin çeşitli türlerinin lipid düşürücü, antioksidan, anti-hepatotoksik ve anti-enflamatuvar etkileri gösterilmiştir (8).

Biz bu çalışmada *Capparis ovata'nın* parasetamolün toksik etkilerine karşı literatürde denendiğine dair bir rapora rastlayamadık. Parasetamol ile oluşturulan deneysel akut hepatotoksisite üzerindeki koruyucu rolünün olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karaciğer

#### 2.1.1. Anatomi ve Genel Prensipler

Karaciğer, sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer bölümleri tarafından kullanılması için depolandığı bir organdır. Karaciğer deriden sonra vücudun en büyük organı ve bezidir. Ağırlığı yaklaşık olarak 1500-2000 g olan organ, abdominal boşluğun üst bölümünde sağ hipokondriak ve epigastrik bölgenin büyük bir kısmını kapsar. Sağ ve sol olmak üzere iki ana lobdan oluşur. Karaciğere gelen kanın %70-80'ini portal ven, %10-20'sini hepatik arter karşılar. Karaciğer, kalp debisinin yaklaşık %25'ini alır, böylece 1500 ml/dk kanla sulanır. İnce barsaklardan emilen maddelerin çoğu portal ven yoluyla karaciğere ulaşır, sadece kompleks lipidler lenfatik yolla taşınır. Karaciğer, metabolitlerin işlenmesi, toksik maddelerin nötr hale getirilmesi ve atılması açısından önemli bir role sahiptir. Bu nötralizasyon ve atılım safra ile gerçekleşir.

#### 2.1.2. Histoloji

Karaciğer, hilus tarafında kalınlığı artan, kollojen ve elastik lifler içeren Glisson kapsülü adı verilen ince bir bağ dokusu ile örtülüdür. Karaciğer hilusundan portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik kanal ve lenfatikler çıkar. Bu vasküler yapılar ve kanallar, karaciğer lobülleri arasında sonlandıkları portal alanlara kadar bağ dokusu ile çevrelenmiştir.

Karaciğerin temel yapı taşı karaciğer hücresi (hepatosit)'dir. Bu epitelyal hücreler, birbirleriyle bağlantılı kolonlar şeklinde gruplaşmış olup lobülleri oluşturur. Lobüllerin sınırları, bazı bölümlerde safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarları içeren bağ doku ile çizilmiştir. Bu bölgelere portal alan adı verilmektedir. Karaciğer lobülü ortalama 3-6 portal alan içerir ve her bir portal alanda bir venül, bir arteriyol, safra kanalı ve lenfatik damarlar bulunur.

Hepatositler, lobül içinde ışınal olarak dizilmişlerdir. Bu hücre kolonları lobülün periferinden merkezine doğru yönelmişlerdir. Hepatositlerin oluşturduğu hücre kolonları arası boşlukta sinüzoidler adı verilen kapillerler bulunur. Sinüzoidal

kapillerler kesintili ve pencerele bir endotel tabakasından oluşan dzensiz olarak genişlemiş vasküler yapılarıdır.

Endotel hcreleri hepatositlerden bir bazal membran ve Disse aralığı adı verilen subendotelyal bir boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta mikrovilluslar bulunur bu sayede kan endotel duvarında kolayca geçip hepatosit yzeyi ile temas etmektedir. Bzylelikle sinüzoid lümeniyle karaciğer hcreleri arasında makromoleköl alışverişi kolayca sağlanır.

Karaciğerdeki hcrelerin yaklaşık %30'una karşılık gelen retikuloendotelyal hcrelerin 1/3'ünü Kupffer hcreleri oluşturur. Retikuloendotelyal hcreler hepatositleri destekleyen hcreler olduğu gibi, fagositoz ve sitokinlerin salınımı gibi daha özel işlevlere de sahiptir. Bu hcrelerin çoğu fagositozda aktif oldukları periportal loböl bölümlerinde yer almışlardır. Ayrıca sinüzoidlerin duvarında stellat hcreler de denilen ve A vitamini metabolizmasında rol alan yağ depolayıcı İto hcreleri bulunur.

### **2.1.3. Karaciğerin Fonksiyonları**

Karaciğer vücudun hemen her türlü metabolik fonksiyonunda rol oynayan bir organdır. Karaciğerin kanlanmasına ve genel dolaşım içerisinde yerleştiği stratejik konuma baktığımızda vücudumuz için ne kadar önemli fonksiyonlara sahip olduğu anlaşılır. Özefagusun abdominal parçasından itibaren, mide, duodenum, jejenum, ileum, kalın bağırsakların tümü ve hatta dalak ve pankreasın tüm venöz kanı kalbe dönmeden önce işlenmek üzere karaciğerden geçmek zorundadır. Bu durum karaciğeri, her türlü metabolik faaliyetlerin ana merkezi konumuna getirmektedir (9).

#### **2.1.3.1. Metabolik Fonksiyonları**

Karaciğerin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında önemli görevleri vardır. Özellikle kanda glukozun normal sınırlar içerisinde tutulmasında önemli rol oynar. Glikojenin depo edilmesi ve glikojenoliz, glukoneogenez, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkımı, galaktoz ve fruktozun glukozla dönüştürülmesi, glukozun diğer monosakkaritlere ve yağa dönüştürülmesi gibi görevleri vardır (9,10). Diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlayacak yağ

asitlerinin sentezi ve oksidasyonu, lipoprotein, fosfolipid, keton cisimleri ve kolesterol sentezi, yağ asitlerinden trigliserid oluşumu, safra asitleri ve tuzlarının oluşturulması karaciğerde gerçekleşir.

Karaciğerin, protein metabolizmasıyla ilgili olarak aminoasitlerin deaminasyonu, üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması, endojen aminoasitlerin, albumin, protrombin, fibrinojen, lipoproteinler gibi plazma proteinlerinin sentezi, vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri gibi fonksiyonları vardır (9).

#### **2.1.3.2. Sekretuar Fonksiyonu**

Karaciğerin en önemli fonksiyonlarından biri de safranın üretilmesidir. Bu sayede yağların sindiriminde, emiliminde ve kandan özellikle hemoglobin parçalama ürünü olan bilirubin ve karaciğer hücrelerinde sentezlenen kolesterol gibi önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynamaktadır (11). Karaciğer, safranın gastrointestinal sisteme aktarılmasını sağlayarak sindirim sistemi içinde de görev alır (9).

#### **2.1.3.3. Protein Sentezi**

Karaciğer hücresi, yapısal proteinlerin sentezine ek olarak, çeşitli plazma proteinlerini de (albumin, fibrinojen, protrombin ve lipoproteinler vb.) sentezler. Bu proteinlerin sentezi granüllü endoplazmik retikuluma bağlı poliribozomlarda yapılır. Hepatositler proteinleri sekonder granüller halinde sitoplazmasında depolamaz ve sürekli olarak dolaşıma verir. Karaciğer tarafından salgılanan proteinin yaklaşık %5'i Kupffer hücreleri, %95'i hepatositlerde sentez edilir.

#### **2.1.3.4. Detoksifikasyon ve İnaktivasyon**

Çeşitli ilaçlar ve maddeler, oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla metabolize edilebilir. Bu işleme katılan enzimler başlıca granülsüz endoplazmik retikulumda bulunur. Glukuronik asidi bilirubine bağlayıcı bir enzim olan glukuronil transferaz, steroidler, barbitüratlar, antihistaminikler ve antikonvülzanlar gibi çok sayıda ilacın da konjugasyonunu sağlar.

### 2.1.3.5. Karaciğerin Diğer Önemli Fonksiyonları

Karaciğerde A vitamini, D vitamini, B12 vitamini depo edilir. Hepatik venlerdeki ve hepatic sinüslerdeki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volumü 450 cc yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Sağ atriumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 500-1000 cc ekstra kan hepatic venler ve sinüslerde depo edilir.

### 2.1.4. İlaça Bağlı Karaciğer Hastalığı

Kullanılan yüzlerce ilaç veya toksik maddelere bağlı olarak meydana gelen ve değişik oranlarda hepatoselüler hasar ve/veya kolestaz bulguların söz konusu olduğu klinikopatolojik durum olarak tanımlanabilir. Hepatotoksisite çok çeşitli klinik durumlarla karşımıza çıkabilir ki bunlar akut, kronik ve fulminan hepatit olabileceği gibi siroz ve tümör şeklinde de olabilir.

Karaciğer hasarına yol açan ve hemen hemen her tür karaciğer hastalığı tablosuyla sonuçlanabilen 600'den fazla farklı ajan vardır. İlaçla oluşan karaciğer hasarı nadir bir durum olmayıp hastaneye yatan ikterli hastaların %2'sinde, fulminan hepatit ve karaciğer yetersizliği olanların %25'inde ve patoloji laboratuvarına gönderilen tüm karaciğer biyopsilerinin %5-10'unda ilaçların rolü olduğu belirlenmiştir (12).

Toksik olaylar için risk faktörleri arasında genetik faktörler, yaş, ilacın kimyasal içeriği, cinsiyet yanısıra altta yatan diğer hastalıklar ve kronik alkol kullanımı sayılabilir. İleri yaşlarda risk daha fazladır (13-17).

#### 2.1.4.1. İlacın İndüklediği Karaciğer Hasarının Patofizyolojisi ve Mekanizması

İlaç hepatotoksisitesiyle ilgili patofizyolojik mekanizmalar halen araştırılmaktadır. Aşağıda bazı mekanizmalar sıralanmıştır.

**A. Hücre İçi İyon Dengesinin Bozulması:** İlacın intrasellüler proteinlere kovalent bağla bağlanması sonucunda hücre içi kalsiyum dengesinin bozulması aktin yapısının bozulmasına neden olup hücrede şişmeye, hücre zarının parçalanmasına ve hücre yıkımına neden olur (18).

**B. İmmün Mekanizma:** İlaçlar immün mekanizma oluşturmayacak kadar küçük moleküllerdir. Ancak biyotransformasyon sonrasında p450 enzim reaksiyonları sırasında oluşan ara metabolitler enzimlere kovalent olarak bağlanıp bileşikler oluştururlar. Bu bileşikler hepatosit yüzeyine taşınıp ya da antikor oluşumuna sebep olup hümmoral immunitiyi uyarırlar veya direkt sistotoksik T hücre cevabı ile sitolizise sebep olurlar (18).

**C. Programlanmış Hücre Ölümü (Apoptozis):** Hücre zedelenmesi ile uyarılan immün sistem sitokinleri aktif hale getirip, hücre içi kaspazları uyarıp, hücre ölümüne ve nükleer kromatinin kaybına sebep olur (19-21).

**D. Safra Kanalı Hasarı:** Toksik metabolitlerin safraya salınımı safra kanalı epitelinde hasarlanmaya neden olur.

**E. Mitokondriyal Disfonksiyon:** Bu yolla oluşan hasar 3 şekilde gerçekleşir. Yağ asitlerinin beta oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu veya doğrudan mitokondriyal DNA'yı etkiler. Serbest yağ asitleri metabolize olamayıp, laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açar. Bu radikaller mitokondriyal DNA'yı zedeler. Bu 3 olay sonucunda hücrede aerobik metabolizmada sıkıntı başlar ve anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur. Sonuçta hücre içi yağlanması gerçekleşir. Valproik asit, aspirin ve tetrasiklin bu şekilde zedelenmeye yol açan ilaçlardır (22).

#### 2.1.4.2. İlaç Reaksiyonlarının Çeşitleri

Klasik olarak ilaç reaksiyonları iki ana gruba ayrılır. İlaç karaciğere doğrudan hasar verir veya immün yanıtta değişiklik yaparak etkiler (23).

##### **A. Tahmin Edilebilir (İntrensek) İlaç Reaksiyonları:**

Hasar ilacın kendisine veya metabolitine bağlı olarak gelişir. Bu gruba giren ilaçların toksik etkileri geri döndürülebilir ve doza bağımlıdır. Asetaminofen ve karbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>) bu grubun klasik ilaçlarıdır (24).

##### **B. İdiosenkreatik İlaç Reaksiyonları:**

Hepatotoksisitenin en sık görülen formu olup, kişiye göre önceden tahmin edilemeyecek reaksiyonlarla karakterlidir. İlaç metabolizmasında bireye göre değişen

genetik farklılıklar yanı sıra çevresel faktörler de önemlidir. Yanıt oranı değişkendir ve bir hafta ile bir yıl arasında ortaya çıkabilir. Bu tip toksik reaksiyon doza bağlı değildir ve deneysel çalışmalarla gösterilemez. İzoniyazid, klorpromazin, fenilbutazon, diklofenak, halotan, fenitoin, asetilsalisilik asit, tetrasiklin, eritromisin, oral kontraseptifler, metotroksat (MTX), amoksisilin klavulonat bu gruba örnek sayılabilir (25-27).

#### **2.1.4.3. İlaç Metabolizmasında Karaciğer**

Karaciğer hem hepatik arter hem de portal ven ile kanlandığından gerek oral gerekse parenteral yolla alınan tüm ilaçlar ve toksik maddelerin ulaştığı bir organdır (28). Toksik etkileri gözlenen kimyasal maddelerin ve ilaçların çoğu lipofilik (suda erimeyen) ve polar olmayan maddelerdir. Bunların metabolitlerinin vücuttan atılabilmesi için hidrofilik (suda eriyen) hale getirilmesi gerekir. Bunu yapan organ karaciğerdir ve bu işlevinde özelleşmiş kapillerler olan sinüzoidler önemli bir yere sahiptir (29).

Sinüzoidlere ulaşan ilaçlar geniş aralıklardan Disse mesafesine, oradan da proteinlere bağlanarak aktif veya pasif diffüzyonla hepatositlere ulaşır. İlaçlar ve toksik maddeler burada metabolize edilerek (biotransformasyon) suda erir hale gelirler. Bu hidrofilik metabolitler tekrar Disse mesafesi aracılığı ile sinüzoidlere ve sistemik venöz dolaşıma geçerler ve böbreklerden atılırlar. Bazı metabolitler ise safra yolu ile atılırlar.

Klasik görüş, biotransformasyon reaksiyonlarının zararlı yabancı bileşikleri daha az zararlı ve zararlı olmayan metabolitlere çevirdiği yönündedir. Ancak biotransformasyon ile toksik olmayan ajanlar toksik olan metabolitlere de dönüştürülebilir. Bilinen birçok ajanın, hepatositlerde oluşan ürünleri ve bu dönüşüm esnasında oluşan ara metabolitleri ile toksik etki yaptığı bilinmektedir. Biotransformasyonu gerçekleştiren enzim sistemleri düz endoplazmik retikulum (DER)'un içerisinde yer alır. Biotransformasyon genellikle iki fazda gerçekleşir.

Faz I reaksiyonlarda ilaçlar veya toksik bileşikler DER içerisinde yer alan mikrozomal enzimler (sitokrom P450 enzim sistemi) tarafından oksidasyon ve hidroksilasyon gibi işlemlerle konjugasyona hazır aktif metabolitler haline



getirilirler. Faz II'de konjugasyona hazır hale getirilen ilaçlar ve metabolitleri glutatyon, glukuronat, sulfat, glisin, metil grubu veya su ile birleşerek suda erir hale getirilirler ve ekskrete edilirler. Konjugasyon işleminde asetil transferaz, glukuronil transferaz ve sulfotransferazlar gibi enzimler rol oynar. Polar gruplar içeren bileşikler faz I reaksiyonlara uğramadan direkt faz II aşamasına tabi tutulurlar (30).

#### **2.1.4.4. Morfolojik Değişiklikler**

Toksik maddeler temel olarak hepatositleri, sinuzoidal hücreleri, Kupffer hücrelerini, safra duktuslarını ve vasküler sistemi etkileyerek karaciğerde çeşitli morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olur.

##### **2.1.4.4.1. Hepatoselüler Hasar**

Hepatoselüler hasar olarak temelde sitotoksik hasar yapan ilaçlar arasında asetaminofen, NSAİİ, antidepresanlar, sülfonamidler, izoniyazid, ketokanazol, halotan, antidiabetik ajanlar, ekstazi, psikotropik ve nörotropik ilaçlar, kokain, CCl<sub>4</sub> sayılabilir (31-34).

##### **2.1.4.4.2. Vasküler Hasar**

Toksik maddeler vasküler sistemin her seviyesinde, hepatik arter, portal ven, sinuzoidler ve santral ven düzeyinde hasar yapabilir. Venookluzif hastalık, sinuzoidal dilatasyon, peliozis, hepatoportal skleroz, hepatik arterde intimal hiperplazi gibi çeşitli lezyonlarla da oluşabilir (31,32,35). Oral kontraseptifler, östrojen, tamoksifen, danazol, antineoplastik ilaçlar, alkol, thoratrast vasküler sistemde hasar yapabilen başlıca ilaçlardır.

##### **2.1.4.4.3. Safra Yolları Hasarı**

Amoksisilin/kalvulonik asit, fenotiazinler, karbamazepin, trisiklik antidepresanlar gibi bazı ilaçlar akut kolestaza neden olurken fenotiyazinler, tetrasiklin, makrolidler kronik kolestaz şeklinde karşımıza çıkabilir (31,32,35).

#### **2.1.4.4.4. Sinuzoidal Hücre Hasarı**

Toksik ajanlar sinuzoidal hücreler ve Kupffer hücrelerini etkileyerek de hasara yol açabilir. Bu tip hasara örnek olarak granulomatöz reaksiyonlar verilebilir. Fenilbutazon granulomatöz hepatite neden olan ilaçlardan biridir (31,32).

#### **2.1.4.4.5. Otoimmün hepatit**

Histolojik olarak plazma hücreleri başta olmak üzere aktif nekro-enflamatuvar lezyonlarla karakterizedir. Kadınlar erkeklere nazaran daha fazla etkilenirler. Otoimmün hepatit kendini yorgunluk, kilo kaybı, sarılık, asit, portal hipertansiyon, hepatomegali, splenomegali ile gösterir. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA), lupus eritematozus faktör ile birlikte yüksek serum gama globulin seviyesi mevcuttur. Metildopa, minosiklin, nitrofurontain, dihidralazin ve lizinopril bu tabloya neden olabilen ilaçlardır.

#### **2.1.4.4.6. Tümörler**

Hepatoselüler adenom en sık olmakla birlikte, anjiyosarkom, kolanjiyokarsinom, hepatoselüler karsinoma neden olan ilaçlar da vardır. Oral kontraseptifler, anabolik steroidler, östrojenler adenoma yol açarken vinil klorid ve toratorast malign tümör gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (31,32,35).

#### **2.1.4.4.7. Hepatik fibrozis ve siroz**

Pek çok ilaç hafif veya orta ciddiyette kendiliğinden düzelebilen ciddi fibrozisin eşlik etmediği karaciğer hasarı yapabilir. Bazı ilaçlar fibrozis, nodüler rejenerasyon, siroz yapabilir. Fibrozis yapan ilaçlara örnek metotreksat, vinil klorid, hipervitaminoz A sayılabilir. Valproik asit, İzoniazid (INH) ve Enalapril uzun süreli kullanımda siroza neden olabilir.

#### 2.1.4.4.8. Steatohepatit, Fosfolipidozis

İİKH'de görülen steatoz mikro veya makro veziküler yağlanma şeklindedir. Mikroveziküler yağlanma alkol, aspirin, valproik asit, amiodaron, piroksikam, didanozin, sitavudin, nevirapin ve yüksek doz tetrasiklin kullanımında görülebilirken makroveziküler yağlanma alkol, kortikosteroidler, metotrexat, minosiklin, nifedipin total parenteral nutrisyon nedeniyle görülebilir. Fosfolipidozis ilaçlar tarafından lizozomal fosfolipazın inhibisyonu sonucu lizozomlarda fosfolipid birikimine bağlıdır. Sık karşılaşılan nedenleri arasında amiodaron, trimetoprim sülfometoksazol, total parenteral nütrisyon sayılabilir.

#### 2.1.4.5. İİKH'da Tanı

Tek ajan kullanımında tanı göreceli olarak daha kolaydır fakat çoklu ilaç kullanımında hangi ajanın ne şekilde toksik hasar yaptığını tespit etmek oldukça zordur. Bunun için etiyolojik faktörün hızlı bir şekilde belirlenmesi bazı durumlarda hayati önem taşımaktadır. Çünkü bu olgularda genel tedbirlerin yanısıra spesifik tedavinin uygulanması oldukça yararlı olmaktadır. Örneğin; asetaminofen toksisitesine bağlı olgularda asetilsistein uygulanması prognostik açıdan büyük önem taşımaktadır. Kullanılan ilacın dozu, kullanım süresi, kullanım yolu, daha önceki kullanımlar, birlikte kullanılan ilaçlar ya da bitkisel preparatlar sorgulanmalıdır. İdiosenkratik ilaç reaksiyonlarının latent periyodu oldukça değişken olduğu için en az son üç ay içinde kullanılan ilaçlar sorgulanmalı, diğer karaciğer hastalıkları ve kolestatik dışlanmalıdır. İlacı bıraktıktan sonraki sekiz gün içinde serum transaminazlarında % 50'den fazla düşüş olması tanıya yaklaştırma açısından önemlidir. Daha önceden gelişen ilaç reaksiyonlarının listelenmesi de tanıda önemlidir. Ayırıcı tanıda aklımıza gelmesi gerekenler; akut viral hepatitler, alkolik karaciğer, kolestatik karaciğer hastalıkları, otoimmün hepatitler, kolesistit, kolanjit, Budd-Chiari sendromu, maligniteler, pıhtılaşma bozuklukları, Wilson hastalığı ve hemokromatozistir (36).

#### 2.1.4.6. İİKH'da Laboratuvar

İİKH şüphesinin taranması veya doğrulanması için sıklıkla kullanılan laboratuvar testleri; aspartat aminotransaminaz (AST), alanin aminotransaminaz (ALT), bilirubin, gamaglutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP)'dir.

İlaç veya toksinle başlatılan karaciğer hastalığı, viral hepatit, şok, hipoksemi veya metabolik hastalıktaki akut karaciğer hasarı en iyi şekilde serum aminotransferaz düzeylerindeki belirgin artışlarla yansıtılır. Alanin aminotransferaz (ALT) karaciğere özgü iken, aspartat aminotransferaz (AST) karaciğere ek olarak diğer organlardan da üretilir. Hem AST hem de ALT seviyelerindeki en belirgin yükseklikler, akut karaciğer hücre hasarı ile görülebilir. Birkaç bin katlık bir yükselme; toksik hasar, akut viral hepatit, hipoksi ve hipoperfüzyondan kaynaklanabilir. Kolestaz (tıkayıcı sarılık) safra bileşenlerinin serum içerisine geri kaçışını içerir, total veya konjuge serum bilirubin düzeyleri ve serum safra asitleri yükselmiştir. Hepatosellüler hasarda bilirubin değişken olarak yükselir ki bilirubin yüksekliği prognozun kötü olduğunu gösterir. Serum GGT yüksekliği hepatosellüler hastalıkta orta dereceli, obstrüktif hastalıkta ise daha fazladır. GGT karaciğer, böbrek ve pankreasta bulunan mikrozomal bir enzimdir. Antiepileptik ilaçlar (AEİ) GGT sentezini indükler. AEİ kullanımında %90 olguda GGT yükselmektedir. Karaciğerin yapım işlevini serum albümin ve protein düzeyleri ve protrombin zamanı (PT) veya uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) yansıtmaktadır. Alkale fosfataz (ALP) karaciğer, kemik, ince barsaklar, plasenta ve böbreklerde bulunur. Serum ALP'nın çoğu hepatobiliyer ve osteoblast orijinlidir. Fizyolojik olarak kemik büyümesine bağlı olarak özellikle süt çocukluğu ve puberte döneminde serum ALP'si yüksektir. Normal değeri yaşa ve cinsiyete bağlıdır. Yüksek ALP seviyesi akut kolestatik zedelenmede oluşur. ALP yüksekliği sıklıkla hiperbilirubinemiyle birlikte dir.

Hepatosellüler etkilenimde transaminaz yüksekliği ALP yüksekliğine göre daha belirgindir. Kolestazda ise durum tersinedir. Viral nedenleri dışlamak açısından Hepatit serolojisi önemlidir. Otoimmün hepatitler açısından ANA faydalı olabilir. Pozitif ANA, ASMA tanıya yardımcı olabilir (37).

### **Görüntüleme Yöntemleri:**

Bu yöntemler tanı konduktan sonra karaciğere ait nedenleri dışlamak için kullanılır. Ultrasonografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Bilgisayarlı Tomografi bu amaçla kullanılabilir.

### **Karaciğer Biyopsisi:**

Histopatolojik inceleme tanı için önemli bir araçtır. Normalde karaciğer biyopsisi İİKH'da rutin değildir fakat düşünülen vakalarda tanıyı desteklemek amaçlı yapılabilir.

#### **2.1.4.7. İİKH'da Tedavi**

Erken tanı karaciğer hasarlanmasını azaltmak açısından önemlidir. Karaciğer enzimlerinin monitorizasyonu gereklidir. Özellikle ALT yüksekliği, AST yüksekliğinden daha özgündür. İİKH'nın spesifik bir tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi temeldir. İlk adım ilacı kesmektir. Örneğin asetaminofen toksisitesinin erken döneminde N-Asetilsistein kullanımı, valproik asid toksisitesinde ise L-karnitin kullanımı tanımlanmış spesifik tedavi yöntemlerindedir (38).

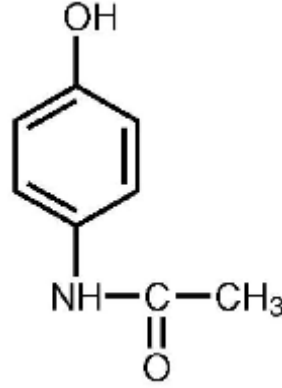
### **Karaciğer Nakli Kararı:**

Hepatotoksik ajanlara özgül antidot mevcut değildir. Bu sebeple ilacın indüklediği fulminan karaciğer yetmezliği olan hastada karaciğer naklini erken dönemde düşünmek ve nakil hazırlıklarına başlamak oldukça hayat kurtarıcı bir yaklaşımdır (39).

#### **2.1.4.8. Prognoz**

Hastanın klinik durumu ve karaciğer hasarının derecesine bağlı olarak oldukça değişkendir. ABD'de 1998-2001 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmaya göre İİKH'dan sağ kalım oranı (karaciğer nakli yapılanlar dahil) %72 olarak bulunmuştur (40). Akut karaciğer yetmezliğinin sonuçları etyolojiye, ilacın uygulanmasından ensefalopati gelişimine kadar geçen sürenin uzunluğuna ve eşlik eden veya araya giren enfeksiyonlara bağlıdır (41).

## 2.2. Parasetamol (Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol, C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>)



Şekil 1. Parasetamolün açık kimyasal formülü

### 2.2.1. Parasetamolün Tarihçesi

Harmon Northrop Morse 1873 yılında p-nitrofenolü asetik asitle indirgeyerek parasetamolü ilk sentezleyen kişidir. Fakat parasetamol tıpta kullanıma girmek için 20 yıl beklemiştir. Parasetamol ilk kez 1955 yılında ‘Tylenol’ adı altında ABD’de piyasaya sürüldü. İngiltere’de 1956 yılında ‘Panadol’ ticari adı ile ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak piyasaya sürüldü.

Dünyada birçok ülkede reçetesiz satılan ilaç, ülkemizde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Tedavi dozlarında çocuk ve erişkinlerde güvenilir bir ilaç olarak kabul edilmektedir (42).

### 2.2.2. Parasetamolün Yapısı ve Özellikleri

Parasetamol (asetaminofen) kömür katranı analjeziği diye adlandırılan fenasetinin aktif metabolitidir. Asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol olarak da bilinir. Kimyasal adı N-(4-hidroksifenil) asetamid olup moleküler formülü C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>’dir. Beyaz kristalize yapıda ve molekül ağırlığı 151.17 gram olup erime noktası 169 °C, yoğunluğu 1.263 g/cm<sup>3</sup>, sudaki çözünürlüğü 1.4 g/100 mL (20 °C)’dir.

Oral yoldan alındığında mideden zayıf, ince bağırsaklardan iyi emilir. Besinler emilimini azaltabilir. Rektal yolla alımında da, oldukça iyi fakat yavaş absorbe edildiği ve biyoyararlılığının %30-40 olduğu bildirilmektedir. Pik kan konsantrasyonuna 20-30 dakikada ulaşır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır

(%5), vücut sıvılarına ve dokulara eşit oranda dağılır. Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayıp %80-90 oranında metabolize olur. Glukronik asit, sülfirik asit ve sistein ile konjugasyon sonucu idrarla atılır. Az bir kısmı da asetillenmiş ve hidrosillenmiş olarak idrarda bulunur. Yarılanma ömrü 2-4 saattir. Tedavi dozlarında parasetamolün %8-10'u reaktif metaboliti olan N-asetil benzokinine (NAPQI) dönüşür. Bu metabolit parasetamolün karaciğer toksisitesinden sorumludur.

Parasetamol inflamasyonun söz konusu olmadığı hafif ve orta şiddetli baş ağrısı, diş ağrısı, miyalji, dismenore, nevralji, kemik eklem ağrıları ve postoperatif ağrıların hafifletilmesinde kullanılır. Terapotik etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Trombosit fonksiyonunu etkilemez ve kanama zamanını uzatmaz. Kardiyovasküler ve solunum sistemine ilişkin toksik etkiler göstermez. Asit-baz dengesini bozamaz. Oral antikoagülan kullanan hastalarda daha iyi bir alternatif olabilir. Antiinflamatuvar etkinliğin gerekmediği endikasyonlarda kullanılabilir

Analjezik ve antipiretik etken olarak aspirine etkili bir alternatiftir, aspirinden farklı olarak antienflamatuvar etkisi zayıftır. Parasetamol iyi tolere edildiği için, aspirinin yan etkilerinden çoğunu taşımaz ve reçetesiz alınabilir. Parasetamol akut doz aşımında, hepatik ve/veya renal hasar sonucu ölüme yol açabilmektedir. Evlerde yaygın kullanımı ve reçetesiz kolaylıkla alınabilmesi gibi sebeplerle, parasetamol içeren ilaçlarla intihar veya kaza sonucu ölümler sıklıkla görülmektedir.

80 intihar olgusunu içeren bir çalışmada sıklıkla parasetamol tercih edilmesinin nedeni olarak; olguların %50'si bu ilaca ulaşımın kolay, %29'u tehlikeli ve %4'ü ise ucuz olmasını göstermişlerdir (43).

### **2.2.3. Parasetamolün Etki Mekanizması**

Primer olarak SSS üzerinde santral siklooksijenaz (COX) inhibisyonu yoluyla ve olasılıkla serotonerjik sistemle indirek etki ettiği düşünülen non-opioid bir NSAİ'dir. Parasetamolün son zamanlarda analjezik etkiyi selektif olarak periferden ziyade SSS'de inhibe ettiğine dair deliller öne sürülmektedir (44). Teoriye göre parasetamolün etkisinde COX-3 reseptörü rol almaktadır (45). COX-3 Beyin ve kalpte bulunan üçüncü bir COX olarak tespit edilmiş olup bir COX-1 varyantıdır. COX-3'ün parasetamolün analjezik ve antipiretik amaçlı kullandığı primer santral

mekanizmayı temsil etmesi muhtemeldir. Bundan başka parasetamolün antipiretik ve analjezik etkisiyle sebep olan COX-3 hipoteziyle ilgili bir problem vardır; bu da COX-2 inhibisyonuyla ilişkili olarak ortaya çıkmasıdır. Böylece parasetamol analjezik ve antipiretik etkisini selektif COX-2 inhibitörler gibi gösterir (46,47).

#### **2.2.4. Parasetamolün Metabolizması**

Parasetamol başlıca karaciğerde metabolize edilir. Burada sülfat ve glukronid ile konjuge olarak inaktif bileşiklere çevrilir ve sonra böbreklerden atılır. İdrarla parasetamolün % 1-3'ü değişmemiş olarak, % 80'i ise glukronid veya sülfat bileşikleri olarak atılır.

Terapotik dozun %5-10'u kadar küçük bir kısmı hepatik sitokrom P450 (sit. p-450) enzim sistemi yoluyla metabolize edilir. Parasetamolün toksik etkileri alkilleyici bir metaboliti olan N-acetyl-p-benzo-quinone imin'e (NAPQI) bağlıdır. Toksisiteden parasetamolden çok NAPQI sorumludur. Klinik dozlarda bu toksik metabolit hızla glutatyonun sülfidril grupları ile birleşerek toksik olmayan bir konjugata dönüşür ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır.

#### **2.2.5. Parasetamolün NSAİ ve Opioid Analjeziklerle Karşılaştırılması**

Parasetamol klinik dozlarda mideye iritan değildir, kan pıhtılaşmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilemez. Parasetamolün asetil salisilik asit ve ibuprofen gibi antiinflamatuvar özellikleri yoktur ve NSAİ sınıfının üyesi değildir.

Parasetamol gebelikte klinik dozlarda kullanılabilir. NSAİ ilaçlar gibi fetal duktus arteriosusun kapanmasını etkilemez. Viral enfeksiyon geçiren çocuklarda asetilsalisilik asit örneğinde olduğu gibi REYE sendromuna yol açmaz.

Opioid analjeziklerden farklı olarak öfori yapmaz, duygu durumunda değişikliğe yol açmaz. Ayrıca bağımlılık, tolerans ve çekilme bulguları izlenmez.

#### **2.2.6. Parasetamolün Yan Etkileri**

Seyrek olarak parasetamol ile alerjik tipte cilt reaksiyonları (eritem, ürtiker), alerjik ilaç ateşi, hematolojik bozukluklar, böbrek yetmezliği ve hiperglisemi görülebilir (48). Parasetamol, fenasetinin bir metaboliti olmasına rağmen



methemoglobinemi ve hemolitik anemi nadiren oluşur. Uzun süre kullanıldığında analjezik nefropatisi riskini artırır.

Hepatotoksik etkisi beslenme bozukluğu, karaciğer hastalığı ve kronik alkol kullanımıyla artabilir. Erişkinlerde günlük doz 4 g'ı aşmamalıdır. Parasetamolün terapötik dozlarda kullanımıyla bile hepatotoksik etkiler görülebilmektedir. Özellikle çocuklarda ve alkoliklerde kullanırken daha dikkatli olunmalıdır.

N-Asetilsistein (NAC) parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde ilk 8-10 saatte intravenöz (IV) infüzyonla uygulanırsa etkilidir. 16 saatin üzerinde bir zaman geçmişse yararlı olma ihtimali çok azdır (49). Aşırı doz parasetamol zamanında tedavi edilmezse karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açabilir.

### **2.2.7. Parasetamolün Karaciğer Nekrozu Yapıcı Etkisi**

Yüksek doz parasetamol alındığında; detoksifikasyon kapasitesinin dışında kalan NAPQI, karaciğer hücresi proteinlerine kovalent bağla bağlanıp hepatik nekroz ile sonuçlanan hasara neden olur (50). Kovalent bağ ile bağlandıktan sonra hücre ölümü ile sonlanan olaylar serisinin mekanizması tam olarak bilinmemekte, ancak bazı olası mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. NAPQI'nın mitokondriye kovalent olarak bağlanması ile mitokondrial solunumun inhibisyonu gerçekleşir. Bu fonksiyonel yetersizliğin, hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). NAPQI'nın hem NADH hem de süksinat dehidrogenaz fonksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (52). Parasetamole bağlı hepatotoksisitede homeostazisin bozulmasının da büyük rolü olduğu düşünülmektedir (53). Kalsiyumu ( $Ca^{+2}$ ) düzenleyen proteinlerin bozulduğu, bunun sonucu olarak hücre içi  $Ca^{+2}$  biriktiği gösterilmiştir. Hücre içi  $Ca^{+2}$  artması ile hücre ölümüne neden olan katabolik enzimler artar. Reaktif oksijenler, nitrik oksid, lipid peroksidasyonu ve apoptozis karaciğer toksisitesinde rol oynar (51,54). Hücre fonksiyon bozukluğu, mitokondrial hasar, ATP tüketimi ve DNA parçalanması gözlenmiştir. Peroksinitrit türleri ve protein nitratlarının patofizyolojide önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (55).

### 2.3. Serbest Radikaller

Atom, proton ve nötronlardan oluşan çekirdek ve çekirdeğin etrafında dönen elektronlardan oluşur. Elektronlar enerji seviyelerine göre orbitallere yerleşmişlerdir. Pauli eksklüzyon ilkesine göre her bir orbitalde spinleri zıt yönde iki elektron bulunmalıdır (56,57). Serbest radikaller bir ya da daha fazla ortaklanmamış elektron içeren atom veya moleküllerdir. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya yüksüz olabilirler, yarı ömürleri oldukça kısadır. Bu tür maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Radikal olmayan maddeler ile reaksiyona girerek (redükte veya okside ederek) yeni radikal oluşumuna yol açabilirler ve böylelikle zincir reaksiyonunu başlatırlar (58-60).

Normal metabolizma dışında iyonize edici radyasyon, fotokimyasal hava kirleri, iskemi, hipoksi, intoksikasyon, inflamasyon, ısı, yoğun egzersiz, travma gibi durumlar radikal oluşumunu tetikleyen faktörler olarak bildirilmektedir (61).

Dokuda artan bu metabolitler, bunların oluşturduğu lipid peroksidasyonu, protein ve deoksiribonükleik asit (DNA)'in oksidasyonu hücre mebranının geçirgenliğinde artış ve hücre ölümü ile sonuçlanır (62). Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir.

En önemli serbest oksijen radikalleri şunlardır:

$O_2^-$  (Süperoksit) Radikali

$H_2O_2$  (Hidrojen Peroksit)

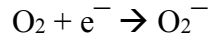
$HO^-$  (Hidroksil Radikali)

Singlet Oksijen ( $O_2 \uparrow\downarrow$ )

#### 2.3.1. Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )

Aerobik organizmalar yaşamlarını sürdürmek için oksijene ihtiyaç duyarlar. Oksijen hücrede bir dizi reaksiyondan geçerek suya dönüşür ve bu sayede hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlar. Fakat bu süreçte oksijenin %2-3 kadarı suya

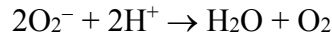
dönüşmeyip oksijen kaynaklı radikaller oluşur. Oksijenin tek elektronla indirgenmesiyle süperoksit radikali oluşur (63).



Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynağıdır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır.

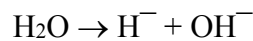
### 2.3.2. Hidrojen Peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi veya süperoksitlerin tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi tepkimeleri başlatabilmektedir (64,65).



### 2.3.3. Hidroksil Radikali ( $\text{HO}^-$ )

Fagositoz ve çeşitli enzimatik reaksiyonlarda üretilen, normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajandır. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (64, 65).



### 2.3.4. Singlet Oksijen ( $O_2\uparrow\downarrow$ )

Oksijenin uyarılmış şekline singlet oksijen denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (64,65).

### 2.3.5. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri, MDA ve TBARS Düzeyi

Serbest radikaller, savunma mekanizmalarının kapasitesinin aşacak oranlarda oluştuğu zaman organizmanın çeşitli yapılarında bozukluklara yol açarlar. Bu yapılardan en duyarlı olanı lipidlerdir (66). Oksidatif stres varlığında serbest radikaller, hücre membranında bulunan poliansature yağ asitlerini, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılan bir dizi kimyasal reaksiyon sonucunda karbon gazlarına (etan ve pentan) ve aldehitlere parçalanmaktadır. Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonun son ürünlerinden biridir. Serbest radikal artışı, MDA düzeyinin de artmasına neden olur. Bu nedenle MDA organizmadaki oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılmaktadır (67).

Toksik etki lipid peroksitlerinin düzeyi ölçülerek belirlenir. Lipid peroksidasyon tayinindeki metodun temel prensibi lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan malondialdehit'in tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girmesi sonucunda 532 nm dalga boyunda maksimum absorbans veren renkli bir kompleks oluşturması esasına dayanmaktadır. Lipid peroksidasyonu sistemik oksidan-antioksidan denge sisteminin iyi bir göstergesi olmakla birlikte birçok faktör bunun serum düzeyini etkileyebilmektedir (68).

TBARS oksidatif stresin bir göstergesi olarak artış gösteren lipid oksidasyonunu gösteren bir belirteçtir ve başlıca malondialdehitten oluşur ve molekül ağırlığı düşüktür (69). TBARS'ın özgülüğü hakkında bazı tartışmalar

devam etmekle birlikte günümüzde lipid peroksidasyonu için halen en sık kullanılan belirteçlerden biridir. Bu hızlı ve kolay uygulanabilen yöntem hastalık gibi herhangi bir stres durumunda ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri aktivitesi hakkında güvenilir bilgi sağlamaktadır (70). Bununla birlikte lipid oksidasyonunu göstermede altın standart olarak kullanılan bir belirteç yoktur ve oksidatif stresi belirlemede birden fazla belirtecin kullanılması önerilmektedir (71).

Nonenzimatik lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur. Lipit peroksidasyonu ateroskleroz, kanser, diyabetes mellitus gibi birçok hastalığın ve yaşlanmanın patogeneğinde önemli rol oynar (59).

### **2.3.6. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri**

Serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileri ile oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmantasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize sebep olabilmektedir. Radikaller, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilmektedirler. Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albuminin üç boyutlu yapıları bozulmaktadır. Yine bir protein olan  $\alpha$ -1 proteinaz inhibitörünün, oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu amfizem gelişimine neden olmaktadır.

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görebilmektedir. Özellikle okside olmuş hemoglobinin  $O_2$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (59).

### 2.3.7. Serbest Radikallerin Karbonhidratlar Üzerine Etkileri

Glikoz ve mannoz gibi monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroksitler ve okzalaldehitler oluşabilir. Okzalaldehitler DNA, ribonükleik asit ve proteinlere bağlanarak antimitotik etki göstererek yaşlanma ve kanser olaylarında rol oynarlar (72).

### 2.3.8. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA'ya Etkileri

Serbest radikaller, oksidatif yarımla ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde yüksek olduğu bildirilmektedir (73,74).

## 2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Organizmada okside olabilecek maddelerin (protein, lipid, karbonhidrat, DNA) oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Normal hücre metabolizması sırasında oluşan serbest radikaller, karışık bir antioksidan savunma sistemi ile sınırlandırılır. Böylece antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin düşük-sabit konsantrasyonda kalmalarını sağlar.

Antioksidanların başlıca etkileri şunlardır:

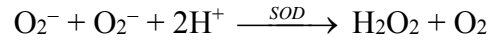
1. Radikal oluşumunun sınırlandırılması (Transferin, albümin, seruloplazmin, haptoglobulin)
2. Radikal reaksiyonlarının sonlandırılması (Vitamin E)
3. Oluşan radikallerin detoksifikasyonu (süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz)
4. Oksidatif olarak hasarlanmış biyomoleküllerin tamiri veya uzaklaştırılması.

Antioksidanlar, hücre lokalizasyonuna göre; intrasellüler ve extrasellüler, fonksiyonuna göre; radikal oluşumunu önleyen ve radikallerin dokulardaki etkilerini önleyen, yapısına göre; enzimatik ve non-enzimatik olarak sınıflandırılabilirler (75).

### 2.4.1. Enzimatik Antioksidanlar

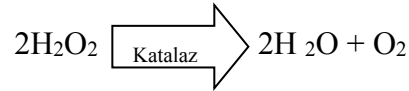
#### 2.4.1.1. Süperoksid Dismutaz

Süperoksid dismutaz (SOD) 1968 yılında oksijenli solunum yapan canlılarda belirlenmiştir. Süperoksid radikalının, hidrojen perokside dönüşümünü sağlar. Oluşan dismutasyon ile açığa çıkan hidrojen peroksid, hücre için biyolojik avantaj sağlar.



#### 2.4.1.2. Katalaz

Yüksek konsantrasyonda oluşan hidrojen peroksidi suya ve moleküler oksijene indirger. Dört adet hem grubu içeren hemoproteindir. Katalaz canlı organizmada en yaygın bulunan ve en yüksek turnover oranına sahip enzimlerden biridir. Eritrositler katalaz enzimini yüksek miktarlarda bulundurmaktadır (76).



#### 2.4.1.3. Glutatyon Peroksidaz (GSH-PX)

Eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. Selenyuma ihtiyaç duyan tek enzimdir. Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Tetramerik yapıdadır ve 4 selenyum atomu ihtiva etmektedir. GSH-PX'in, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-PX, serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. GSH-PX aktivitesi düşük olan makrofajlarda başlatılan solunum patlamasını takiben, hidrojen peroksid salınımının arttığı gösterilmiştir (77). GSH-PX aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (78).

#### 2.4.1.4. Glutatyon-S Transferaz

Ksenobiotiklerin biyotransformasyonunda önemli rol alan, her biri iki alt birimden oluşmuş bir enzim ailesidir. Başta araşidonik asit ve lineloat

hidroperoksitleri olmak üzere lipit peroksitlere karşı selenyumdan bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir savunma mekanizması oluştururlar (79).



Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (65).

## 2.4.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

### 2.4.2.1. Askorbik Asit

Birçok memeli türün karaciğerinde sentezlenen vitamin C, 6 karbonlu bir laktondur. UDP-glukuronatın hidroliziyle meydana gelen D-glukuronat, L-askorbik asidin öncüsüdür. Bir takım reaksiyonlar zinciri sonunda oluşan L-glukonolakton, bir flavoprotein olan glukonolakton oksidaz enzimi ile L-askorbik aside (C vitamini) dönüştürülmektedir. İnsan, kobay, maymun, bazı kanatlı ve balık türleri glukonolakton oksidaz enzimine sahip olmadıkları için askorbik asit sentezi yapamamakta ve diyetle C vitamini alımına ihtiyaç duymaktadırlar (80). C vitamini güçlü bir elektron donörüdür, süperoksit ve hidroksil radikali ile etkileşime girer. Vitamin C'nin esas rolü redüktör olmasından kaynaklanır. Aynı zamanda immun hücrelerin normal metabolizmaları için zorunlu olan, bazı kompleks biyokimyasal yollarda modülatör görevi görür (81).

### 2.4.2.2. Vitamin E

Hücre membranında bulunan uzun zincirli poliansatüre yağ asitlerini oksidatif hasara karşı korur. Vitamin E eksikliğinde serbest radikallere bağlı lipit peroksidasyonu daha sık görülür. Oksidatif stresin yoğun olduğu bilinen preeklampatik gebeliklerde vitamin E'nin ilave edilmesinin yararlı olduğunu belirten yayınlar vardır (82,83).



### 2.4.2.3. Vitamin A

Vitamin A pek çok hücrenin büyümesi ve farklılaşmasında regülatör rol oynar. Solunum yolundaki epitel hücrelerinin bütünlüğünün devam etmesine katkı sağlar. Özellikle küçük pretermelerde kronik akciğer hastalığı ile A vitamini arasında önemli bir ilişki vardır. Yüksek dozda kas içi A vitamini uygulamasının 1000 g altındaki bebeklerde kronik akciğer hastalığının gelişmesi riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır (84). Benzer şekilde preeklampside oksidatif hasarı azalttığı belirtilmiştir (83).

### 2.4.2.4. Doğal Flavonoidler

Flavonoidler, C6–C3–C6 karbon iskeleti ile karakterize olup 15 karbon atomundan meydana gelmektedirler. Flavonoidler, bitkilerde fenilalanin ve tirozin aromatik aminoasitleri ile malonattan oluşmaktadırlar. Flavon, flavonol, izoflavon, flavonon, çalkonlar gibi flavonoidler tüm bitki dokularında bulunmaktadır (85).

Flavonoidler, antioksidatif aktivitelerini ksantin oksidaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz gibi reaktif oksijen partiküllerinin oluşmaları ile ilgili enzimleri inhibe ederek göstermektedirler. Ayrıca metal iyonları ile şelat oluşturarak, diğer antioksidanlar ile etkileşime girerek ve süperoksit anyonları, lipid peroksil radikalleri ile hidroksil radikalleri gibi serbest radikalleri yakalayarak da antioksidatif etki göstermektedirler (86).

### 2.4.2.5. Enzimatik Olmayan Diğer Endojen Antioksidanlar

Transferin, laktoferrin, haptoglobulin, hemopeksin, serüloplazmin, bilirubin, albümin

### 2.4.3. Eksojen Antioksidanlar

Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol), NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezipler), kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, nifedipin), non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (ibuprofen), demir tutucuları (desferroksamin, EDTA), rekombinant SOD (r-SOD), nötrofil adezyon inhibitörleri, Asetil sistein, mannitol, melatonin

## 2.5. Kapari Ovata

Adını eski Yunanca'dan alan kapari, antik çağlarda özellikle tıbbi kullanımıyla bilinmekteydi. Yunan tarihinde çeşitli bilim adamı ve düşünürlerin eserlerinde bitkiden çeşitli tedavi ve kozmetikte yararlanıldığından bahsedilmiştir. Roma döneminde Akdeniz havzasındaki çeşitli ülkelerden kapari geldiği, İtalyan adalarında tarımının yapıldığı bilinmektedir. Aristo ve Hipokrat zamanlarında da (M.Ö. 384-322, M.Ö. 400) bu bitkiden söz edilmektedir. 1500'lü yıllarda tomurcuklarının değişik yöntemlerle muhafaza edildiğinden bahsedilmektedir. 1700'lü yıllarda Fransa'da kaparinin yetiştirildiği ve çeşni türü olarak yaygınlaştığı bilinmektedir. 19. Yüzyılda ise önce İtalya sonra İspanya başlıca yetiştirici, işleyici ve satıcı ülkeler haline gelmişlerdir. Son yıllarda Türkiye'den de Avrupa ülkelerine kapari ürünlerinin ihracatı başlamıştır.

Kapari, *Capparidaceae* familyasının en geniş genusundan biri olup, dünya üzerinde 350 tür ile temsil edilmektedir. Türkiye'de *Cappari ovata* ve *spinosa* türleri bulunmaktadır.

Bölgesel olarak Kedi Tırnağı, Hint Hıyarı, İt Hıyarı, İt Kavunu, Karga Kavunu, Yılan Kabağı, Çaltı Dikeni, Turşu otu, Cimbom, Gevil, Yumuk, Bugo, Bubu, Kepek Çiçeği, Beri kemeri, Şeballah, Deve dikeni, Keper, Kepere, Kepre, Gebre, Gebere, Geber otu diye de adlandırılır.

Kapari (*Capparis spp.*) Karadeniz'in nemli ve yağışlı bölgeleri hariç Türkiye'nin bütün bölgelerinde özellikle taşlık ve kireçli topraklarda doğal olarak yetişmektedir. Kapari Türkiye'de çok eski yıllardan beri mevcut olmasına rağmen, önemi son yıllarda giderek artış göstermektedir. Otsu yapıya sahip kapari bitkisi, sebze olarak de değerlendirilmesi yanında, ilaç, kozmetik, boya ve yem sanayinde birçok ülkede kullanılmaktadır.

### 2.5.1. Kapari'nin İçeriği

100 g kuru maddede protein 21 g, yağ 1.6 g, Kalsiyum 123 mg, Fe 6.8 mg, Beta karoten 165 mcg, Vitamin B1 0.02 mg, Vitamin B2 0.03 mg, Niasin 8.8 mg, Vitamin C 5 mg, enerji 341 kcal; 100 gr pişirilmiş maddede Protein 5.4 g, yağ 0.2 g, kalsiyum 33 mg, Fe 2.8 mg, Beta karoten 25 mcg, Vitamin B1 0.01 mg, enerji 92

kcal bulunmaktadır. İşlenmiş kaparinin 100 gramında ise Protein % 29.3, Yağ % 0.7, Fiber % 2.7, Nişasta % 39.5, Sukroz % 4.3, D-glukoz % 0.2, D-fruktoz % 0.7, Amino asit (g [16 g N]<sup>-1</sup>), Aspartik asit 7.7 g, Threonin 1.7 g, Serin 2.3 g, Glutamik asit 9.0 g, Prolin 6.5 g, Glisin 3.5 g, Alanin 3.2 g, Valin 4.5 g, Sistein 1.3 g, Methionin 1.8 g, İzolösin 2.9 g, Lösin 7.0 g, Tirozin 2.3 g, Histidin 1.3 g, Lizin 1.5 g, Arginine 15.1 g, Çinko 4.2 mg bulunmaktadır (87).

### 2.5.2. Kaparinin Etkileri

Halk arasında meyveleri, tomurcukları, tohumu ve kökleri antiromatizmal, antispazmodik, diüretik, balgam söktürücü, ağrı giderici, tonik olarak kullanılmaktadır. Kaparinin tomurcuklarında lipid, alkaloid, glucocapperin gibi glukozinolatlar ve antioksidan özelliği bulunan flavonoid ve diğer polifenoller bulunur. Flavonoid en sık rastlanan rutindir. Ayrıca yapılan çalışmalarda metanolik ekstraktların da antioksidan özellikleri gösterilmiştir (88). Yapılan çalışmalarda *Capparis ovata*'nın antioksidan özelliğinin içerdiği guaiacol, 4-vinil guaiacol, thymol ve vanillin gibi fenollerden de kaynaklandığı gösterilmiştir (89). Kaparinin tomurcuklarında benzil alkol (% 20,4), furfural (% 7,4), etanol metil pentil asetal (% 5,9), 4-vinil guaiacol (%5,3), timol (% 5,1), octanoik asit (% 4,8) ve metil isotiosiyanat (% 4,5) bulunurken, yapraklarında ise metil isotiosiyanat (% 20,0), timol (% 15,5), 4-vinil guaiacol (% 4,3), heksil asetat (% 3,6) ve trans-theaspiran (% 2,6) bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kapari ekstrelerinin hidrojen donörü olarak rol aldığı, lipid radikallerle reaksiyon vererek antioksidan özellik gösterdiği kanıtlanmıştır. Ayrıca metanolik ekstraktın demir oto-oksidasyonunu artırarak ferröz demiri ferrik hale dönüştürerek hidroksil radikal oluşumunu azalttığı, *Capparis spinosa*'nın antioksidan özelliğinin de benzer olarak içerdiği fenollere bağlı olduğu ve glukozinolatların dışlanması ile antioksidan etkinin devam ettiği gösterilmiştir (90).

Alloxan insülin yapımını inhibe eden oksitlenmiş pirimidin analogudur. Alloxan ile indüklenerek diabet oluşturulan ratların bir kısmına insülin bir kısmına *Capparis decidua* ekstraktları verilerek yapılan bir çalışmada *C. decidua* verilen grubun kan şekerinde anlamlı düşüklük olduğu ve kronik diabet zemininde gelişen oksidatif stresin de azaldığı gösterilmiştir (91). Benzer olarak streptozosin verilerek

diabet oluşturulan ratlara rutin (100 mg/kg'dan 45 gün süresince) uygulandığında açlık plazma kan şekerinde düşme, plazma insülin düzeyinde artma, lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma ile birlikte enzimatik ve non-enzimatik antioksidan düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (92).

Hipoglisemik etkileri ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada streptozosin ile diabet oluşturulan ratlara 14 gün süre ile 20 mg/kg dozunda *Capparis spinosa* verilerek, bazal insülin değerlerinde değişiklik olmaksızın kan şekerinin normale döndüğü gözlenmiştir (93). Yeni yapılmış bir çalışmada *Capparis moonii*'nin meyvelerinin hidro-alkolik ekstraktlarının 2 çeşit gallotannins (chebulinik asit ve deriveleri) içerdiği ve bunların glukozun hücre içine alımını arttırdığı bunu belirgin bir şekilde insülin reseptör (IR ve IRS-1) fosforilasyonu ve GLUT<sub>4</sub> gen ekspresyonu yaparak sağladığı gösterilmiştir (94).

Kapari'nin anti-inflamatuvar etkisinin PGE<sub>2</sub> inhibisyonu yoluyla olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95). Ayrıca içerdiği flavonoid, glikozinolat ve glikozitin de anti-inflamatuvar etkiden sorumlu olduğu saptanmıştır (96). *Capparis spinosa* ve *decidua* ekstrelerinin anti-inflamatuvar özellikleri çeşitli çalışmalarda kanıtlanmış olup *Capparis zeylanica*'nın ise hem analjezik hem antipiretik özelliği olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır (97). *C. ovata*'nın metanolik ekstraktlarının morfin sülfat, naloksan ve dipyrone ile karşılaştırıldığında fareler üzerine analjezik etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (98).

Kaparinin hipolipidemik etkinliği de mevcuttur. Hiperlipidemik 15 erişkinle yapılan çalışmada *Capparis decidua* ekstreleri kullanılmış ve plazma trigliserid, total lipid ve fosfolipid konsantrasyonlarında azalma olduğu saptanmıştır (99). *Capparis spinosa* ekstreleri ile yapılan başka bir çalışmada streptozosinin indüklediği diabetli ratlarda kolesterol ve trigliserid düzeylerinin 2 hafta süre ile düşük kaldığı gösterilmiştir (100). Tavşanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise *Capparis decidua* ekstreleri ile serum total kolesterol, LDL, trigliserid ve fosfolipid düzeylerinde azalma saptanmıştır (101).

*C. decidua* meyvelerinin antioksidan özelliği nedeniyle anti-aterosklerotik olduğu ve aterom plağı oluşumunu önlediği bildirilmiştir (102). *Capparis cartilagineanum* ise kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerden bağımsız olarak, miyokard

ve kan damarlarında direk vazodilatator etki ile hipotansiyon ve bradikardi oluşturduğu saptanmıştır (103).

*C. desidua*'nın alkolik ekstraktlarının antikonvülsan ve sedatif etkilerinin olduğu bildirilmiştir (104).

*C. spinosa*'nın etanolik ekstraktlarının fibroblast proliferasyonu ve tip-1 kollajen yapımını önleyerek progresif sistemik skleroz tedavisinde yararlı olduğu bir başka çalışmada da bildirilmiştir (105). *C. spinosa*'nın oksidatif stres üzerine negatif etkilerini ROT oluşumunu azaltarak yaptığını ve bu etkisini sistemik skleroz hastalarında dermal fibroblastları etkileyerek hastalık ilerlemesini yavaşlattığını bildirmişlerdir (106).

*Capparis zeylanica*'nın 150-300 mg/kg dozunda nötrofil adezyonunu artırdığı, koyun eritrositlerine karşı hümmoral immün cevapta artış oluşturduğu, siklofosfomidle oluşturulan immünsüpresyonu önleyerek immünstimulan rol oynadığı gösterilmiştir (107). Başka bir çalışmada ise *Capparis zeylanica*'nın analjezik, antipiretik ve immünostimulan özelliği olduğu bildirilmiştir (108).

*Capparis spinosa*'nın ekstraktlarından olan p-methoksi benzoik asidin, invivo karbontetraklorür ve parasetamol ile in vitro galaktozamin ve thioacetamide ile oluşan hepatotoksisitede anti-hepatotoksik olarak rol oynadığı gösterilmiştir (109). Son zamanlarda akut viral hepatitin tedavisinde kullanılan Liv.52 DS tablet içeriğinde de *Capparis spinosa* ekstraktları bulunmaktadır (110).

*C. desidua* tohumlarının *Vibrio kolera*, *ogava*, *inaba*, *ettor* suşlarına karşı, *C. zeylanica*'nın petroleum eter ekstraktının *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pnömonia*, *Proteus vulgaris*'e karşı antibakteriyel etkinliği bildirilmiştir (111). *Capparis spinosa*'nın *Microsporium canis* ve *Tricophyton violaceum* üzerinde antifungal özelliği bulunurken (112) *Capparis tomentosa*'nın *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus* üzerinde büyümeyi inhibe ettiği de gösterilmiştir (113). Yine *Capparis spinosa*'nın butanol ekstraktının gram-pozitif ve gram-negatif antibakteriyel özelliği saptanmıştır. *C.spinosa*'nın metanolik ekstraktlarının *Herpes simplex tip-2* infeksiyonlarında periferik mononükleer hücrelerin ömrünü uzatıp proenflamatuvar sitokinlerin (IL-12, IFN gama, TNF-alfa) salınımını arttırdığı gösterilmiştir (114). Jacobsan ve Schlein *Capparis* ekstraktlarının *Leishmania* parazitine agglütine olup paraziti öldürdüğünü bildirmişlerdir (115). Çalışmalar

antiparaziter, antiviral, antifungal özelliklerinin uzun alkil zincirleri, kuarterner amonyum, glukosinolatlara bağlı olduğu görüşündedir (116-118).

*C. sikkimensis*'in invitro olarak tümör hücrelerinin replikasyonunu önlediği bildirilmiştir (119). *C. spinosa*'nın tohumlarının içerdiği proteinlerin tümör hücrelerine karşı antiproliferatif etkinliği, HIV-1 reverse transkriptazını inhibe ettiği ve antifungal etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (120). Kapatilerin içerdiği karotenoidlerin kimyasal olarak hamsterlarda bukkal mukazada oluşturulan karsinogenezisi engellediği gösterilmiştir (121). İçerdikleri tokoferol ve fenolik içeriklerinin antitümör, antimelanoma özelliği taşıdığı düşünülmektedir (119,122).

Japonya'da yapılmış bir çalışmada *C. flavicans*'ın antiöstrojenik etkisi nedeniyle süt veren kadınlarda laktasyonu arttırdığı bildirilmiştir (123).

*Capparis spinosa*'nın antiallerjik özelliği bulunduğu da gösterilmiştir (124).

Şimdiye kadar yan etki olarak epikondilit nedeni ile cilt üzerine *C. spinosa* solüsyonundan ıslak kompres yapan bir kadında allerjik kontakt dermatit oluştuğunu bildiren bir olgu sunumu bulunmaktadır. Keberenin içermiş olduğu glukokapparin adlı protein enzimatik hidroliz ile (mirosinaz) izotiyosiyanata dönüştürülebilen bir izotiyoglukoziddir. İzotiyosiyanatları içeren bitkilerin irritan dermatite ve allerjik kontakt dermatite yol açtıkları bilinmektedir. Bunun haricinde yan etki veya toksisite ile karşılaşılması (125).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, SDÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alınarak, SDÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi, Biyokimya ve Histoloji Laboratuvarlarında, hayvan deneyleri etik kurulu kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi.

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada; SDÜ Deney Hayvanları Üretim Merkezinden alınan 36 adet Wistar-Albino cinsi, 4-6 haftalık, ağırlıkları 145-191 g arasında olan dişi rat kullanıldı. Çalışmadaki ratların hepsi deney süresince % 50-60 nemli ortamda, 12 saat aydınlık ve 22-24°C oda sıcaklığında bulunduruldu. Ratlar gruplar halinde ayrı kafeslere konarak yeterli miktarda içme suyu ve standart rat yemi verildi. Deneyden 10 gün önce alınan ratlar, 10 günlük uyum dönemi geçirdiler.

##### 3.1.2. Kullanılan Malzeme ve Aletler

Soğutmalı santrifüj eppendorf MR 5415 (Almanya), derin dondurucu Facis (Fransa), hassas terazi Scaltec (İsviçre), Vorteks (karıştırıcı) Nüve NM 100 (Türkiye), otomatik pipetler Gilson (Fransa), eppendorf, ultraviyole spektrofotometre Shimadzu UV 1601 (Japonya), homojenizatör Ultra Turrax T25 (Almanya), Viva (ilaç düzeyi ölçüm cihazı) Dade Dehring (Almanya- ABD).

##### 3.1.3. *Capparis Ovata* Aköz Ekstraktının Hazırlanışı

Burdur ilinde 2012 yılı, mayıs ile eylül ayları arasında yetişen ovata cinsi kapari tomurcuk (açmış, olgunlaşmış) ve çiçeklerinin Aşçı Murat Kapari Araştırma ve Geliştirme Merkezi'nde gölgede kurutulup, öğütülmüş ve 1 gramlık toz halinde poşet çay haline getirilmiş preparatından 1 gramlık poşet çaylar kullanıldı. SDÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Orman Mühendisliği laboratuvarında maserasyon yöntemi ile ekstaksiyon işlemi uygulandı. Ekstraksiyon işleminde 40 gram çay için 800 cc distile su kullanıldı. Oda şartlarında ekstraktif maddelerin çözelti içine

geçmesi için 24 saat bekletilerek süzüldü ve elde edilen çözelti deneyde kullanıldı. Hazırlanan çözeltilerdeki toplam fenolik asit: 292 mcg/L, toplam flavonoid: 170 mcg/L olarak ölçüldü (T80+UV/VIS Spektrometre, Almanya).

### 3.1.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneyin Yapılması

**Tablo 1.** Deney gruplarının oluşturulması ve deneyin yapılması

| GÜNLER   | GRUPLAR  |  |                           |                            |
|----------|--|--|---------------------------|----------------------------|
|          | Grup 1<br>(parasetamol)<br>n=10                  | Grup 2<br>(parasetamol+kapari)<br>n=10 | Grup 3<br>(kapari)<br>n=8 | Grup 4<br>(kontrol)<br>n=8 |
| 1-7. gün | Distile su*                                      | Kapari*                                | Kapari*                   | Distile su*                |
| 8. gün   | Parasetamol <sup>■</sup><br>Distile su*          | Parasetamol <sup>■</sup><br>Kapari*    | Kapari *                  | Distile su*                |
| 9.gün    | Sakrifikasyon, kan ve doku örneklerinin alınması |  |                           |                            |

\* 1,5 cc gavajla

■ 3.000 gr/kg oral parasetamol

- **Parasetamol grubu (PS):** Sekiz gün 1.5 mL distile su gavajla sabah saat 08'de, 8. gün 3000 mg/kg parasetamol tek dozda, distile su ile eritilerek, gavajla öğlen saat 12'de,
- **Kapari + Parasetamol (PS+CAP):** Sekiz gün 1.5 mL Kapari gavajla sabah saat 08'de, 8. gün 3000 mg/kg parasetamol tek dozda, distile su ile eritilerek, gavajla öğlen saat 12'de,
- **Kapari grubu (CAP):** 8 gün 1.5 mL Kapari gavajla sabah saat 08'de,
- **Kontrol grubu (K):** 8 gün 1.5 mL distile su gavajla sabah saat 08'de uygulandı.

### 3.2. Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Deney bitiminde intraperitoneal Ketamin (Ketalar, Pfizer) 80 mg/kg ve Xylazine (Alfamin, Alfasan IBV) 10 mg/kg ile anestezi sağlandı, aortadan kan örnekleri alınarak ratların yaşamına son verildi. Kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Serum örneklerinden aynı gün içinde ALT, AST, total bilirubin (T.Bil.), direk bilirubin (D.Bil.), ALP düzeylerine Beckmann Coulter AU5800 otoanalizöründe (BECKMAN COULTER INC. JAPAN) spektrofotometrik yöntemle cihazın kitleri kullanılarak analiz yapıldı.



### 3.3. Karaciğer Dokusunun Homojenizasyonu

Karaciğer dokuları pH 7.4 olan fosfat tamponu ile dolu cam tüplere konuldu. Herbir sıçanın karaciğer dokuları tartılarak fosfat tamponu (pH 7.4) ile 10 kat dilue edildi. Janke & Kunkel Ultraturax T-25 (Almanya) marka doku parçalayıcı ile ve daha sonra UW-2070 Bandeun Electronic (Almanya) markalı sonikatör ile sonike edilerek homojenizasyonu tamamlandı. Doku örneği, Eppendorf 5415-R (Almanya) marka soğutmalı santrifüj ile 10000 g'de, 15 dk. santrifüj edildi ve süpernatanı alınarak Eppendorf tüplere porsiyonlandı. Homojenize edilen örneklerin süpernatantlarında Lowry yöntemi kullanılarak protein tayini yapıldı (126). Daha sonra doku homojenatları çalışılincaya kadar -80 °C'de saklandı. Her parametre öncesi bir örnek çıkarılarak çözündürülmüştür.

### 3.4. Tiyobarbitürik Asit Reaktif Substans (TBARS) Ölçümü

Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılan TBARS, Cayman marka ticari kit kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüm ile serumda ve karaciğer dokusunda çalışılmıştır. MDA ve TBA'nın yüksek sıcaklıkta (90-100 °C) reaksiyonu ile MDA-TBA kompleksi oluşur ve asidik ortamda 530 nmde kolorimetrik ölçüm yapılır. Standartlar iki kez çalışılmıştır. Standart-absorbans grafiği yapılarak numunelerin TBARS konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar serumda  $\mu\text{M}/\text{mL}$ , karaciğer dokusundaki ölçümler  $\mu\text{M}/\text{g}$  protein olarak verilmiştir.

### 3.5. Histopatolojik Analiz Yöntemleri

Nötral formaldehit solüsyonunda, immersiyon fiksasyon yöntemi uygulanarak tespit edilen dokular, çeşme suyu altında bir gece süren yıkama işleminden sonra sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirildi.

#### A) Dehidratasyon

Dokular dereceli alkollerde aşağıda belirtilen sürelerde bekletildi.

| Alkol derecesi | Süre   |
|----------------|--------|
| %50'de         | 1 saat |
| %70'te         | 1 saat |

|         |        |
|---------|--------|
| %80'de  | 1 saat |
| %90'da  | 1 saat |
| %96'da  | 1 saat |
| %100'de | 1 gece |

### **B) Şeffaflaştırma**

Ksilolde 5-15 dk

### **C) Emdirme**

Ksilol ve parafinde (60° C etüvde) 15 dakika

Yumuşak parafinde (60 ° C etüvde) 1 saat

Sert parafinde (60C ° etüvde) 4 saat

### **D) Gömme**

Sert parafin kullanılarak dokular bloklandı. Hazırlanan parafin bloklardan kızaklı mikrotom kullanılarak 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

Histolojik değerlendirme için preparatlar hematoksilin-eozin ile (rutin boyama yöntemiyle) boyandı.

### **3.5.1. Doku Örneklerinin Değerlendirmesi**

Hazırlanan parafin bloklardan, Leica tipi kızaklı mikrotom kullanılarak 4–5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Histolojik değerlendirme için preparatlar Hematoksilin-Eozin ile boyandı. Boyanan örnekler Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelendi ve fotoğraflar elde edilerek değerlendirildi. Kontrol grubu ile deney grubuna ait karaciğer doku kesitlerinde incelenen yapısal değişiklikler Abdel-Wahhab ve arkadaşlarının yapmış oldukları derecelendirmeye göre değerlendirildi. Elde edilen dokular bağ doku artışı (enflamasyon belirteci), enflamasyon, hemoraji, higroskopik çekirdek (nekroz belirteci), granüler dejenerasyon (apoptoz veya nekroz göstergesi), piknotik çekirdek (apoptozisin son aşamaları), safra kanalı proliferasyonu, nekrotik hücre, apoptozis olmak üzere 9 ana patoloji ele alınarak değerlendirildi. Değerlendirmede her bir preparata yukarıdaki sözü edilen

parametreler doğrultusunda (yok, hafif-orta ve Şiddetli olmak üzere) sırasıyla 0'dan 3'e kadar puan verildi ve doku hasarı skorlandı.

- (negatif skor): Hiçbir yapısal değişikliğin olmaması
- + (1 pozitif skor): Hafif derecede,
- ++ (2 pozitif skor): Orta derecede,
- +++ (3 pozitif skor): Ciddi derecede yapısal değişikliği ifade etmektedir.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın analizi bilgisayar ortamında SPSS 15.0 istatistik programında yapıldı. Analizde; ölçüm verileri aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata Şeklinde gösterildi, hangi grubun diğerinden farklı olduğu Mann-Whitney U testi ile araştırıldı. Önemlilik düzeyi  $p < 0.05$  kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırmamıza; 10 rat Parasetamol verilen grup (PS), 10 rat Parasetamol ve kapari suyunun birlikte verildiği grup (PS/CAP), 8 rat kapari grubu (CAP), 8 rat distile su verilen kontrol grubu (K) olmak üzere toplam 36 rat alındı.

Serumda karaciğer hasarını gösteren AST ve ALT düzeylerinin ortalama değerleri parasetamol grubunda, parasetamol+kapari, kapari ve kontrol gruplarına göre daha yüksekti (Tablo 2). Bu yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

T. Bilirubin düzeylerinin ortalama değerleri de AST ve ALT gibi parasetamol grubunda, parasetamol+kapari, kapari ve kontrol gruplarına göre daha yüksekti (Tablo 2). Bu yükseklik de istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ) (Tablo 3).

D. Bilirubin, GGT, ALP düzeylerinin ortalama değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 2.** Grupların kan AST, ALT, T. Bil, D.Bil, GGT, ALP düzeyleri

|               | Grup 1<br>(PS) | Grup 2<br>(PS+CAP) | Grup 3<br>(CAP) | Grup 4<br>(K) |
|---------------|----------------|--------------------|-----------------|---------------|
| AST (U/L)     | 189,50±39,70   | 108,10±4,37        | 113,75±5,44     | 109,00±7,30   |
| ALT (U/L)     | 112,12±20,09   | 64,90±2,86         | 52,00±2,99      | 48,12±2,15    |
| T.Bil (mg/dL) | 0,15±0,01      | 0,10±0,01          | 0,10±0,009      | 0,09±0,004    |
| D.Bil (mg/dL) | 0,03±0,005     | 0,02±0,003         | 0,02±0,002      | 0,03±0,002    |
| GGT (U/L)     | 1,25±0,16      | 1,60±0,26          | 1,75±0,31       | 1,62±0,26     |
| ALP (U/L)     | 252,75±46,39   | 226,50±22,29       | 224,50±22,12    | 213,37±27,35  |

\* Mann- Whitney U test

**Tablo 3.** Grupların kan AST, ALT, T. Bil, D.Bil, GGT, ALP p değerleri

|     | AST<br>(U/L) | ALT<br>(U/L) | T.Bil.<br>(mg/dL) | D.Bil.<br>(mg/dL) | GGT<br>(U/L) | ALP<br>(U/L) |
|-----|--------------|--------------|-------------------|-------------------|--------------|--------------|
| 1-2 | 0,033        | 0,029        | 0,025             | 0,303             | 0,393        | 1            |
| 1-3 | 0,093        | 0,006        | 0,031             | 0,121             | 0,223        | 0,834        |
| 1-4 | 0,027        | 0,003        | 0,011             | 0,659             | 0,262        | 0,636        |
| 2-3 | 0,350        | 0,011        | 0,893             | 0,357             | 0,693        | 0,926        |
| 2-4 | 0,859        | 0,002        | 0,164             | 0,387             | 0,843        | 0,859        |
| 3-4 | 0,293        | 0,397        | 0,489             | 0,086             | 0,819        | 0,674        |

\* Mann- Whitney U test

Kan ve dokuda lipid peroksidasyonunu gösteren TBARS düzeylerinin ortalama değerleri parasetamol grubunda, parasetamol+kapari, kapari ve kontrol gruplarına göre daha yüksekti. Bu ykseklilik istatistiksel olarak da anlamlıydı. Parasetamol+kapari grubundaki TBARS düzeylerinde ise kapari ve kontrol gruplarının düzeylerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo 4.** Grupların kan, doku TBARS düzeyleri

|                                   | Grup 1<br>(PS)  | Grup 2<br>(PS+CAP) | Grup 3<br>(CAP) | Grup 4<br>(K)   |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Doku TBARS<br>( $\mu\text{M/g}$ ) | 4,56 $\pm$ 0,39 | 1,84 $\pm$ 0,20    | 1,35 $\pm$ 0,18 | 1,52 $\pm$ 0,18 |
| Kan TBARS<br>( $\mu\text{M/g}$ )  | 4,55 $\pm$ 0,31 | 2,69 $\pm$ 0,20    | 2,35 $\pm$ 0,25 | 2,33 $\pm$ 0,27 |

**Tablo 5.** Grupların kan, doku TBARS p değerleri

|                                  | 1-2   | 1-3   | 1-4   | 2-3   | 2-4   | 3-4   |
|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| DokuTBARS<br>( $\mu\text{M/g}$ ) | 0,001 | 0,001 | 0,001 | 0,100 | 0,304 | 0,429 |
| Kan TBARS<br>( $\mu\text{M/g}$ ) | 0,001 | 0,002 | 0,002 | 0,348 | 0,448 | 1,000 |

\* Mann-Whitney U testi

### Histolojik Bulgular

**Tablo 6.** Deneysel parametrelerin histolojik (yapısal) değerlendirme skorları ve p değerleri

|                     | Grup I<br>(Parasetamol) | Grup II<br>(Parasetamol+nar suyu) | Grup III<br>(Nar suyu) | Grup IV<br>(Kontrol) |
|---------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------|
| Bağ dokusu artışı   | ++                      | +                                 | -                      | -                    |
| Granüler dejerasyon | +++                     | +                                 | -                      | -                    |
| Hücre İnfiltrasyonu | +++                     | +                                 | -                      | -                    |
| Nekrotik Hücre      | ++                      | +                                 | -                      | -                    |
| Vasküler Konjesyon  | +++                     | +                                 | -                      | -                    |

### P değerleri

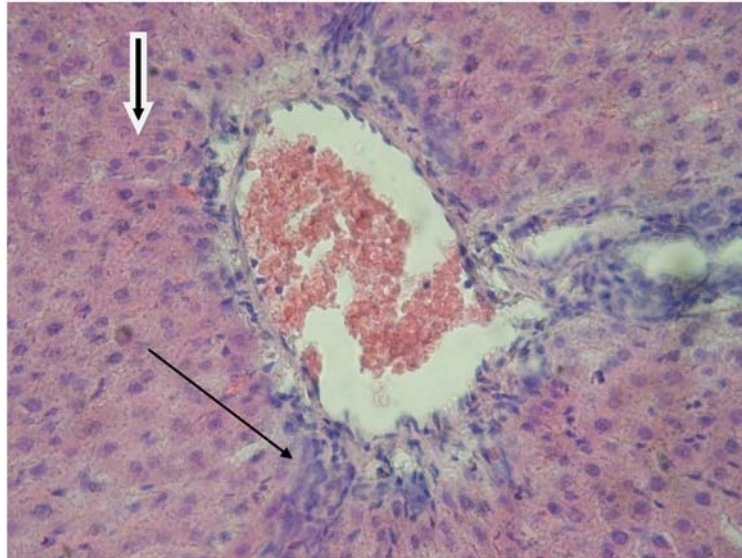
| Gruplar | Bağ dokusu A.Dej. | Granler         | Hcre İnf.       | Nekrotik H.      | Vaskler K.      |
|---------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1-2     | <b>p&lt;0,05</b>  | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> |
| 1-3     | <b>p&lt;0,05</b>  | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> |
| 1-4     | <b>p&lt;0,05</b>  | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> |
| 2-3     | <b>p&lt;0,05</b>  | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> |
| 2-4     | <b>p&lt;0,05</b>  | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> | <b>p&lt;0,05</b> |
| 3-4     | <b>p&gt;0,05</b>  | <b>p&gt;0,05</b> | <b>p&gt;0,05</b> | <b>p&gt;0,05</b> | <b>p&gt;0,05</b> |

\*Mann-Whitney U testi

Parasetamol verilen deney grubu ratlarının, karaciğer dokuları incelendiğinde kontrol grubuna göre bağ dokusu artışı, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları ve nekroza giden hücreler, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar gözlemlendi (Resim 1,2).



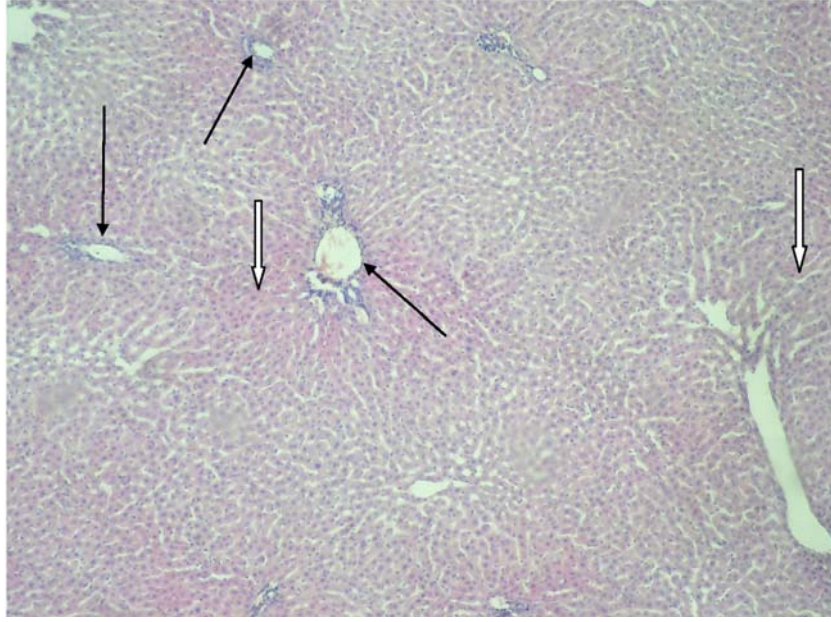
**Resim 1.** Parasetamol grubuna ait karaciğer kesiti. Bağ dokusu artışı (ince ok), infiltrasyon (kalın ok), safra kanalı proliferasyonu (yıldız), (H-E, x10).



**Resim 2.** Parasetamol grubuna ait karaciğer kesiti. Hücre infiltrasyonu (ince ok), granüler dejenerasyon (kalın ok), (H-E, x40).



Parasetamol+ kapari verilen ratların, karaciğer dokuları incelendiğinde kontrol grubuna göre bağ dokusu artışı, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları ve nekroza giden hücreler, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Parasetamol grubuna göre ise dejeneratif bulgular daha hafifti. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ( $p<0,05$ )(Resim 3,4).

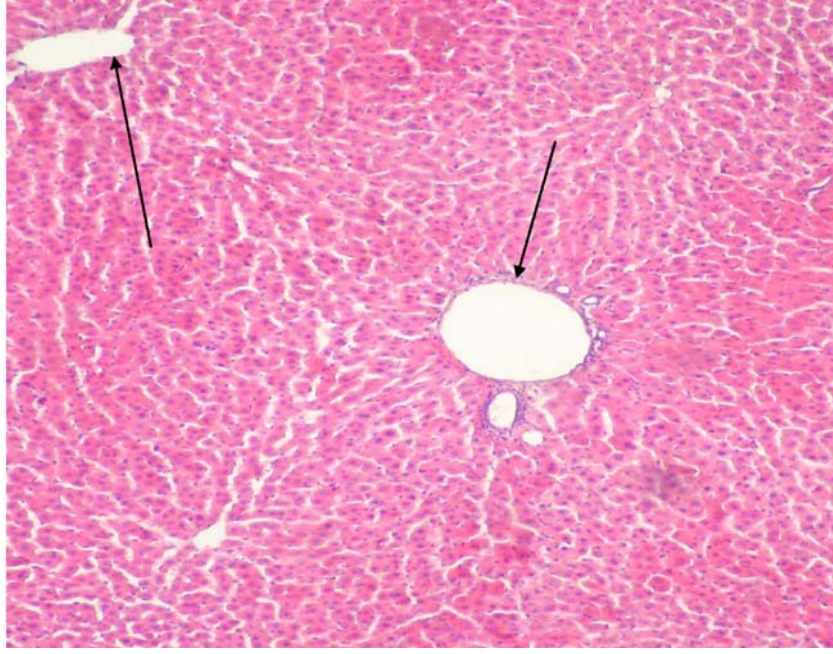


**Resim 3.** Parasetamol+kapari grubuna ait karaciğer kesiti. Hücre infiltrasyonu (ince ok), granüler dejenerasyon (kalın ok), (H-E, x10).



**Resim 4.** Parasetamol+kapari grubuna ait karaciğer kesiti. Hücre infiltrasyonu (ince ok), granüler dejenerasyon (kalın ok), (H-E, x20).

Kapari ve kontrol grubundaki ratların karaciğer doku kesitlerinin histolojik incelenmesinde, normal histolojik yapılar dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı (Resim 5,6).



**Resim 5.** Kapari grubuna ait karaciğer kesiti. Santral ven (ok), (H-E, x10).



**Resim 6.** Kontrol grubuna ait karaciğer kesiti. Santral ven (ok), (H-E, x40).



## 5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı zehirlenmeleri sık karşılaşılan, ölümlü sonuçlanabilen önemli sağlık sorunlarından. Gelişmiş ülkelerde kaza ve zehirlenmeler 1-14 yaş grubu ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (126,127). Zehirlenmeye yol açan etkenler ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye ve yıllar içinde değişebilmektedir. Benzer şekilde zehirlenme etkenleri yaşa, cinsiyete, eğitim düzeyine, kültüre ve mevsimlere göre değişmektedir.

Ülkemizde küçük çocukların evde sıklıkla yalnız kalmaları ve oynamaları, ilaçların çocukların kolayca erişebilecekleri yerlerde bırakılması ve ambalajlarının korumasız olması zehirlenme riskini arttırmaktadır.

Analjeziklere bağlı zehirlenmeler çoğu gelişmiş ülkelerdeki zehirlenme listelerinin ilk sırasında yer almaktadır (127). İngiltere’de 14 yaşından küçük çocuk hastaların zehirlenmelerinin %20’sinden analjezikler sorumludur (128). Norveç’te çocukluk çağı zehirlenmelerinin değerlendirildiği prospektif bir çalışmada da analjezikler ilk sırada yer almaktadır (129). Ülkemizde değişik zaman ve yerlerde yapılan çalışmalarda ilaç zehirlenmeleri içinde analjeziklere bağlı zehirlenmeler ilk sırada yer almaktadır (130,131).

Evlerde yaygın kullanımı ve reçetesiz kolaylıkla alınabilmesi gibi sebeplerle, parasetamol içeren ilaçlarla intihar veya kaza sonucu ölümler sıklıkla görülmektedir. Yapılan 80 olguluk bir çalışmada, intihar olgularında sıklıkla neden parasetamolün tercih edildiği konusunda şu sonuçlar elde edilmiştir: Olgulardan %50’si bu ilaca ulaşımın kolay olduğunu, %29’u tehlikeli olduğunu, %4’ü ise ucuz olduğunu belirtmişlerdir (43). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da ilaç zehirlenmelerinde en sık etkenin parasetamol olduğu rapor edilmektedir (132).

Parasetamol inflamasyonun söz konusu olmadığı hafif ve orta şiddetli baş ağrısı, diş ağrısı, miyalji, dismenore, nevralji, kemik eklem ağrıları ve postoperatif ağrıların hafifletilmesinde kullanılır. Terapötik etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Analjezik ve antipiretik etken olarak aspirine etkili bir alternatiftir, aspirinden farklı olarak antienflamatuar etkisi zayıftır. Parasetamol iyi tolere edildiği için, aspirinin

yan etkilerinden çoğunu taşımaz ve reçetesiz alınabilir. Parasetamol akut doz aşımında, hepatik ve/veya renal hasar sonucu ölüme yol açabilmektedir.

Biz bu çalışmada, çocukluk çağında yaygın kullanıma bağlı zehirlenme vakalarına sık rastlanan bir ilaç olan parasetamole bağlı karaciğer toksisitesinde kaparinin koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Halk arasında analjezik, diüretik, yara iyileştirici ve hücre yenileyici olarak kullanılan kapari bitkisinin tomurcuk ve yaprakları da ilaç ve kozmetik sanayisinde kullanılmaktadır. Araplarda ve Antik Mısırlılarda böbrek, mide, diş ve baş ağrısı için kullanıldığı, Romalılar tarafından ise paralizi ve konvülsiyon tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Yine antik Mısır ve Yunanlılar menstruasyonu artırmak için kullanmışlardır.

Capparis türlerinin antioksidan ve karaciğer koruyucu etkileri önceden yapılmış bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Germanò ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kaparinin metanolik asit ekstraktının antioksidan özelliğinin içerdiği fenollere bağlı olduğu gösterilmiştir (90). Gadgoli ve ark. *Capparis spinosa*'nın metanolle hazırlanmış olan ekstraktındaki p-metoksibenzoik asidin karbontetraklorid (CCl<sub>4</sub>) ve parasetamolle *invivo*, tiyosetamid ve galaktozamin ile *invitro* olarak oluşturulan hepatotoksisite üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir (109). Siracusa ve ark. *Capparis spinosa*'nın içerdiği fenolik asit nedeniyle antioksidan özelliği olduğunu ispatlamışlardır (133). Bonina ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada kaparinin içerdiği flavonoidler ve hidrokisisinamik asit nedeniyle antioksidan aktivitesinden bahsedilmiştir (134). Baijal ve ark. *Capparis spinosa* içeren Liv.52 DS tabletin akut hepatitte kullanımının karaciğer koruyucu etkinliğinden bahsetmişlerdir (110). Goyal ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada *Capparis decidua* ekstreleri kullanılmış ve plazma trigliserid, total lipid ve fosfolipid konsantrasyonlarında azalma olduğu saptanmıştır (99).

Çalışmalarda kaparinin antioksidan ve karaciğer koruyucu etkinliği daha çok içerdiği doğal antioksidan olarak da bilinen flavonoidler ve fenolik aside bağlanmıştır. Flavonoidler bitkisel gıdalarda bol ve yaygın olarak bulunan bileşiklerdir. Sarı renkli olmaları nedeniyle latince 'sarı' anlamına gelen 'flavus' sözcüğünden türetilerek 'flavonoid' adını almışlardır. Flavonoidler yıllar önce

araştırılmaya başlanmasına rağmen son yıllarda önem kazanan çalışmalar flavonoidlerin antioksidan özelliklerinin yanında antiinflamatuvar, antiviral, antiallerjik, antitrombotik ve diğer özelliklerinin de bulunduğunu göstermektedir. Sayıları 4000' in üzerinde olduğu tahmin edilen flavonoidler çay, elma, soğan, baklagiller, domates ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunmaktadır. Normal insan diyetiyle günlük yaklaşık 1 g flavonoid alındığı tahmin edilmektedir. Bizim çalışmamızda distile suyla hazırlanan kapari ekstraktında spektrometre ile ölçülen toplam fenolik asit: 292 mcg/L, toplam flavonoid: 170 mcg/L olarak değerlendirildi. Bu sonuç diğer literatür bilgileriyle de uyumluydu.

Gadgoli ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptığı çalışmada karbon tetra klorid (CCl<sub>4</sub>) ve parasetamol ile indüklenen akut karaciğer hasarına karşı *Capparis spinosa*'nın koruyucu etkilerine bakılmış, CCl<sub>4</sub> ile birlikte kapari verilen grupta, sadece CCl<sub>4</sub> alan gruba göre AST, ALT, ALP, T.Bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Yine parasetamol ile birlikte kapari verilen grupta, sadece parasetamol verilen gruba göre AST, ALT, ALP, T.Bilirubin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır (109). Madhavan ve ark.'nın ratlar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise asetaminofen ile indüklenmiş akut hepatotoksisiteye karşı *Capparis sepiaria*'nın koruyucu etkisine bakılmış, asetaminofen ile birlikte kapari verilen grupta, sadece asetaminofen verilen gruba göre AST, ALT, ALP, T.Bilirubin, Direkt Bilubinin değerlerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır (135).

Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer olarak AST, ALT, T.Bil değerlerinde *Capparis ovata* ve parasetamolün birlikte verildiği grupta, tek başına parasetamol verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük olduğu saptandı (p<0,05). Fakat D.Bil, GGT, ALP değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

Aghel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ratlara CCl<sub>4</sub> ile oluşturulan hepatotoksisiteye karşı *Capparis spinosa*'nın karaciğere koruyucu etkinliğine bakılmış. Histopatolojik olarak *Capparis spinosa* ile birlikte CCl<sub>4</sub> verilen grupta sadece CCl<sub>4</sub> verilen gruba göre daha az nekroz, lenfosit infiltrasyonu ve yağlı değişiklik olduğu saptanmış (136). Anju Aniyathi ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ratlarda etanolla hazırlanmış *Capparis brevispina* ekstraktının 2,5 g/kg

parasetamolle oluşturulmuş hepatotoksitesine karşı koruyucu etkisine bakılmış. Histopatolojik olarak hepatoselüler nekroz ve mononükleer infiltrasyonun parasetamol ile birlikte kapari verilen grupta tek başına parasetamol verilen gruba göre anlamlı olarak daha az olduğu saptanmış (137).

Bizim çalışmamızda histopatolojik değerlendirmede parasetamol ve kapari verilen grupta tek başına parasetamol verilen gruba göre bağ doku artışı, granüler dejenerasyon, hücre infiltrasyonu, nekrotik hücre ve vasküler konjesyonun istatistiksel olarak daha az olduğu gösterilmiştir ( $p<0,05$ ).

Anju Aniyathi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ratlarda parasetamolle oluşturulmuş hepatotoksitede karaciğer dokusunda bakılan lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyinin etanolle hazırlanmış *Capparis brevispina* ekstresinin verildiği grupta anlamlı olarak azaldığı görülmüş (137). Mishra ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada *Capparis zeylanica*'nın etanolle hazırlanmış ekstresinin antioksidan aktivitesine bakılmış. Ratlara hazırlanan ekstreler günlük 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg olarak gastrik lavajla verilmiş. Serumda bakılan TBARS düzeyinde özellikle 400 mg/kg verilen grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır (138).

Bizim çalışmamızda, parasetamol ile deneysel toksiste oluşturularak gruplardaki oksidatif durum, lipid peroksidasyonunun ölçümünü sağlayan TBARS metoduyla değerlendirildi. Parasetamol grubundaki TBARS düzeyleri karaciğer dokusunda ve kanda en yüksek bulundu. Parasetamol ve kaparinin birlikte verildiği grupta TBARS düzeyleri parasetamol grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü. Kontrol ve kapari gruplarına göre ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu bulgularla çalışmamız *Capparis ovata*'nın oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da kaparinin antioksidan ve hepatoprotektif etkinliği gösterilmiştir. Ancak pediatrik yaş grubunu da temsil etmesi açısından özellikle süttten kesilmiş ratlar üzerinde bu konuda parasetamol toksitesine karşı *Capparis ovata*'nın etkinliğini gösteren ilk deneysel çalışma olduğundan literatüre yapacağı katkı da oldukça önemlidir.

## SONUÇLAR

1- AST, ALT ve T. Bilirubin düzeylerinin ortalama değerleri parasetamol grubunda, parasetamol+kapari, kapari ve kontrol gruplarına göre daha yüksektir.

2- Direkt bilirubin, GGT ve ALP düzeylerinin ortalama değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

3- Kan TBARS düzeylerinde, parasetamol grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı ykseklilik saptanmıştır.

4- Doku TBARS düzeylerinde, parasetamol grubunda diğer gruplara kıyasla anlamlı ykseklilik saptanmıştır.

5- Parasetamol grubunun karaciğer dokularında kontrol grubuna göre bağ dokusu artışı, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları ve nekroza giden hücreler, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar gözlendi.

6- Parasetamol+ Cappari ovata grubunun karaciğer dokularında kontrol grubuna göre bağ dokusu artışı, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları ve nekroza giden hücreler, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar gözlendi. Parasetamol grubuna göre ise dejenaratif bulgular daha hafifti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

## ÖZET

### Ratlarda Parasetamole Bağlı Akut Karaciğer Toksisitesinde Capparis Ovata'nın Koruyucu Etkisi

**GİRİŞ-AMAÇ:** Parasetamol analjezik ve antipiretik bir ajan olup toksisitesi zamanında tedavi edilmezse karaciğer yetmezliği ve ölüme yol açabilir. Bu çalışmada Capparis ovata'nın parasetamolün toksik etkilerine karşı oluşturulan deneysel akut hepatotoksisite üzerindeki koruyucu rolünün olup olmadığı araştırıldı.

**METOD:** 8-9 haftalık, 100-200 g ağırlıkta Wistar-Albino ratlar 4 gruba ayrıldı: 1) Parasetamol, 2) Parasetamol/Capparis ovata, 3) Capparis ovata, 4) Kontrol.

Sekiz gün boyunca oral yolla grup 2 ve 3'e 1.5 cc/G Capparis ovata ekstresi, grup 1 ve 4'e ise 1.5 cc/G SF verildi. Sekizinci günde grup 1 ve 2'ye oral yolla 3000 mg/kg Parasetamol verildi. Dokuzuncu günde ratlar sakrifiye edildi. Kanda biyokimyasal tetkikler ve TBARS, karaciğer dokusunda TBARS ve histopatolojik analizler yapıldı.

**BULGULAR:** AST, ALT ve T. Biluribin değerleri Parasetamol/CAP grubunda Parasetamol grubuna göre düşük saptandı ( $p<0.05$ ), D.Bil., GGT ve ALP değerlerinde ise anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.05$ ). Doku ve kan TBARS düzeyleri Parasetamol/CAP, CAP ve kontrol gruplarında Parasetamol grubuna göre düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Parasetamol/CAP verilen ratların, karaciğer dokularında kontrol grubuna göre bağ dokusu artışı, hemoraji, mononükleer hücre infiltrasyonları ve nekroza giden hücreler, piknotik çekirdekli hücreler, hepatositlerde granüler dejenerasyonlar gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Parasetamol grubuna göre ise dejenaratif bulgular daha hafifti ( $p<0,05$ ).

**TARTIŞMA-SONUÇ:** Bu bulgular Parasetamol'ün lipid peroksidasyonunu artırıp hepatotoksisiteye yol açtığını, Capparis ovata'nın histopatolojik ve biyokimyasal düzeyde hepatotoksisiteyi önlediğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Capparis ovata, ilacın indüklediği akut hepatotoksisite, Parasetamol

## ABSTRACT

### **Protective Effect of *Capparis ovata* in Acute Hepatotoxicity Induced by Paracetamol**

**AIM:** To investigate the efficiency of *Capparis ovata*, as a protective agent, against acute paracetamol toxicity of liver.

**MATERIALS AND METHODS:** 8-9 weeks old, 100-200 g, female Wistar-Albino rats divided into four groups as: 1) paracetamol, 2) paracetamol+*Capparis ovata*, 3) *Capparis ovata* and 4) control. 1.5 cc/day *Capparis ovata* given orally to the 2nd and 3rd group, 1.5 cc/day distilled water has given to group 1 and 4 for eight days. At the day 8, 3000 mg/kg paracetamol administered orally to group 1 and 2. Rats sacrificed at 9th day, blood and liver tissue samples are taken. AST, ALT, total bilirubin, direct bilirubin, GGT, ALP levels studied from the blood samples. Blood and liver tissue levels of TBARS measured and, liver tissue is evaluated histologically.

**RESULTS:** AST, ALT and total bilirubin levels were lower in group 2 (paracetamol+*Capparis ovata*) than group 1 (paracetamol) ( $p < 0,05$ ). There were not any statically significant difference between direct bilirubin, GGT and ALP levels ( $p > 0,05$ ). Liver tissue and blood TBARS levels were lower at group 2 (paracetamol+CAP), group 3 (CAP) and group 4 (control) than group 1 (paracetamol) ( $p < 0,05$ ). Histological findings at paracetamol+CAP were connective tissue growth, hemoraji, mononuclear cell infiltration, necrotic cells, piknotic-core cells and granuler degenerations ( $p < 0,05$ ). These degenerative findings were lower than group paracetamol ( $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONS:** Paracetamol led to increase lipit peroxidations andhepatotoxicity, *Capparis ovata* protect liver as histopathological and biochemical level from paracetamol.

**Key Words:** Hepatotoxicity, paracetamol, *Capparis ovata*

## KAYNAKLAR

1. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RNM, Burt A, Portman Beds. Pathology of the liver. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002;14: 622–709.
2. Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas. Philadelphia: Saunders; 2004; 833–61.
3. Lee R. Diagnostic liver pathology. First ed. St Louis: Mosby; 1994; 342–78.
4. Narci C, Teoh Geoffrey C, Farrell. Liver Disease Caused by Drugs In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed; Philadelphia: Saunders; 2006: 1807–43.
5. Brunt E, Clouston A. Advanced liver pathology: Current controversies/advances. Pathology International 2004; 54: 287-302.
6. Shad JA, Chinn CG, Brann OS. Acute hepatitis after ingestion of herbs. South Med J. 1999; 92: 1095-7.
7. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003; 348: 529-537.
8. Germano MP. Evaluation of extracts and isolated fraction from Capparis spinosa L. buds as an antioxidant source. J Agric Food Chem. 2002; 50: 1168-71. 10.
9. Karaöz E. Sindirim Sistemi Histolojisi, In: Karaöz E. (ed) Özel Histoloji, SDÜ Basımevi, Isparta, 2002.
10. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. The liver as an organ. 9. edition, Philadelphia: WB Saunders company, 1996: 883-88.
11. Ganong WF. Karaciğer ve safra sistemi, In: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. (eds) Ganong Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
12. Farrell GC: Liver Disease Caused by Drugs, Anesthetics, and Toxins, In "Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease". Ed. M. Feldman, L.S. Friedman and M.H. Sleisenger, 7th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 2002; 1400-1443.
13. Lucena MI, Cortes MG, Cueto R, Duran L, Andrade RJ. Assessment of drug induced liver injury in clinical practice. Fundam Clin Pharmacol. 2008; 22: 141-158
14. Kaplowitz N, Drug induced liver injury. Clin Infect Dis. 2004; 38: 544–8.
15. Abboud G, Kaplowitz N. Drug induced liver injury. Drug Saf. 2007; 30: 227-294.
16. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug induced liver injury: an overview. Expert Opin Drug Saf. 2007; 6: 673-684.
17. Eren M, Temizel İ, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 222–227.
18. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349: 473-485.
19. Jaeschke H, Gores GC, Cedarbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanism of hepatotoxicity. Toxicol Sci 2002; 65: 166-176.
20. Reed JC. Apoptosis- regulating proteins as targets for drug discovery. Trends Mol Med 2001; 7: 314-319.



21. Jaeschke H, Lemasters JJ. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology* 2003; 125: 1246-1257.
22. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansoury A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001; 21: 57-69.
23. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol.* 2008; 21: 84-92.
24. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet.* 2002; 359: 558-63.
25. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 1411-21.
26. Eren M, Temizel İ, Koçak N. İlaça bağlı hepatotoksisite. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 222–27.
27. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC. Drug induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005; 129: 512-21.
28. Çakaloglu Y. İlaça Bağlı Hepatobiliyer Hastalıklar. *Gastroenterohepatoloji. Ökten A (editör). Nobel Tıp Kitabevleri, 2001, 487-513.*
29. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug-induced hepatitis, *Diseases of the liver, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott.*
30. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000; 4: 73-96
31. Zimmerman HJ, Ishak KG. Hepatic injury due to drugs and toxins. In: MacSween RNM, Burt A, Portman Beds. *Pathology of the liver. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002; 14: 622–709.*
32. Broulac-Sage P, Balabaud C. Toxic and drug induced disorders of the liver. In Odze R, Goldblum J, Crawford J eds. *Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract and Pancreas. Philadelphia: Saunders; 2004; 833–61.*
33. Narci C, Teoh Geoffrey C, Farrell. Liver Disease Caused by Drugs In; Feldman ed; Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease, 8th ed; .Philadelphia: Saunders; 2006:1807–43.*
34. Brunt E, Clouston A. Advanced liver pathology: Current controversies/advances. *Pathology International* 2004; 54: 287-302.
35. Goodman Z, Ihsak K. Medical diseases of the liver. In Silverberg's *Principles and practice of Surgical Pathology and Cytopathology. 4th ed. Elsevier: Churchill Livingstone; 2006; 1475–1500.*
36. Lee WM. Impact of drug induced liver toxicity on hepatology and practice of medicine. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2001; 155-164.
37. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol.* 1992; 44: 275-83.
38. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558-63.

39. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005; 42: 481-9.
40. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Toxic and Drug-Induced Hepatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, NY: McGraw-Hill Professional; 2003; 296.
41. Farrell GC. Drug-induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 242-50.
42. Kittisupamangkol W. Liver Injury From Diclofenac or Acetaminophen? *Am J Gastroenterol* 2009 ( Epub ahead of print).
43. Hawton K, Ware C, Mistry H, Hewitt J, Kingsbury S, Roberts D, Weitzel H. Why patients choose paracetamol for self poisoning and their knowledge of its dangers. *BMJ*.(Electronic Journal), 1995; 310: 164.
44. Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999; 91: 231-39.
45. Chandrasekharan NV, Hu Dai, K. Lamar Turepu Roos, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002; 99: 13926-31.
46. Bonnefont J. Mechanism of antinociceptive effect of paracetamol. *Drug* 2003; 63 Special Issue 2: 1-4.
47. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005; 12: 46-55.
48. Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005; 28: 227-40.
49. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 475-88.
50. Dargan PI, Jones AL. Management of paracetamol poisoning. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 154-7.
51. Donnelly PJ, Walker RM, Racz WJ. Inhibition of mitochondrial respiration *in vivo* is an early event in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 1994; 68: 110-8.
52. Burcham PC, Harman AW. Acetaminophen toxicity results in site-specific mitochondrial damage in isolated mouse hepatocytes. *J Biol Chem* 1991; 266: 5049-54.
53. Boobis AR, Seddon CE, Nasser-Sina P, Davies DS. Evidence for a direct role of intracellular calcium in paracetamol toxicity. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 1277-81.
54. Nelson SD. Molecular mechanisms of hepatotoxicity caused by acetaminophen. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 267-78.
55. Gujral JS, Knight TR, Farhood A, Bajt ML, Jaeschke H. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? *Toxicol Sci* 2002; 67: 322-8.
56. Nokhrin SM, Weil JA, Howarth DF. Magnetic resonance in systems with equivalent spin-1/2 nuclides. Part 1. *Journal of Magnetic Resonance*. 2005; 174: 209-18.
57. Nokhrin SM, Weil JA, Howarth DF. Magnetic resonance in systems with equivalent spin-1/2 nuclides. Part 2: Energy values and spin states. *Journal of Magnetic Resonance*. 2008; 193: 1-9.
58. Erden M. Serbest radikaller. *T Klinik Tıp Bilimleri* 1992; 12: 201-7.

59. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: mimoza yayınları, 1995: 1-73.
60. Halliwell B. Reactive oxygen species and central nervous system. *Journal of Neurochemistry*. 1992; 59: 1609-23
61. Gutteridge, J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage, *Clinic Chemistry*, 1995; 41/12: 1819-28.
62. Akarsu S, Yılmaz S, Ozan S, Kurt A, Benzer F, Gurgoze MK. Effects of febrile and afebrile seizures on oxidant state in children. *Pediatr Neurol*. 2007 May; 36(5): 307-11.
63. Smith C, Mark AD, Lieberman M, çeviri editörleri; İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A. *Temel Tıbbi Biyokimya. Güneş Tıp Kitapevleri*, 2007, 439-449.
64. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2002; 33(2): 110-8.
65. Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza yayınları 1995.
66. Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress. *Life Sci*. 1991; 48: 301-9.
67. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003; 189: 41-54
68. Akinci M, Kosova F, Cetin B, Sepici A, Altan N, Aslan S, Cetin A. Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta Cir Bras*, 2008; 23: 551-554.
69. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*, 1990; 9: 515-540.
70. Hunnisett A, Davies S, McLaren-Howard J, Gravett P, Finn M, Gueret- Wardle D. Lipoperoxides as an index of free radical activity in bone marrow transplant recipients. Preliminary observations. *Biol Trace Elem Res*, 1995; 47: 125-132.
71. Clarkson PM, Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 637-46.
72. Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol*. 1994; 46: 519-20.
73. Asad SF, Singh S, Ahmad A, Khan NU, Hadi SM. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. *Chem Biol Interact*. 2001;137: 59-74.
74. Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28: 463-99.
75. Jurcau A. Acute cerebral ischemia and oxidative stres. *Romanian journal of Neurology*. 2008; 2: 45-56.
76. Chelikani P, Ramana T, Radhakristan T.M. Catalase: A repertoire of unusual features. *Indian J Biochem Biophys*, 2005; 20: 131-135.
77. Spallholz JE. Selenium and glutathione peroxidase: Essential nutrient and antioxidant component of the immun system. *Adv. Exp. Med. Biol*. 1990; 262: 145-158.

78. Kashiwagi A, Asahina T, Ikebuchi M, et al. Abnormal glutathione metabolism and increased cytotoxicity caused by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in human umbilical vein endothelial cells cultured in high glucose medium. *Diabetologia*. 1994; 37: 264–269.
79. Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri 1. Baskı. Konya: Mimoza Yayıncılık, 2008: 1-64.
80. Erdem F, Tanyeri P. Ülkemizde vitamin ve mineral eklentilerinin akılcı kullanımı. *STED Dergisi* 2004; 13: 411-414.
81. Ball SS, Weindruch R, Walford RL, Free radicals ageing and degenerative disease. In: Jhonson JJE, Walford R, Harman D, Mikuel J, editors. *Antioxidants and the Immune Process*. New York: Liss; 1996; 427-456.
82. Naito Y, Lee MC, Kato Y, Nagai R, Yonei Y. Oxidative stress markers. *Anti-Aging Medicine* 2010; 7: 36–44.
83. Kolusarı A, Kurdoglu M, Yıldızhan R, Adalı E, Edirne T, Cebi A, Demir H, Yoruk IH. Catalase activity, serum trace element and heavy metal concentrations, and vitamin A, D and E levels in pre-eclampsia. *J Int Med Res* 2008; 36: 1335–1341.
84. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009; 46: 128–139.
85. Pietta P.G. Flavonoids as antioxidants. *J. Nat. Prod.* 2000; 63: 1035-1042
86. Brown J.E, Khodr H, Hider R.C, Rice-Evans C. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu<sup>2+</sup> ions: implications for their antioxidant properties. *Biochem. J.* 1998; 330: 1173-1178.
87. Eddauks M, Lemhadri A, Mihel JB. Hypolipidemic activity of aqueous extract of capparispinosa L. in normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2005; 98: 345-50.
88. Tesoriere L, Butera D, Gentile C. Bioactive components of Caper (*Capparis spinosa* L.) from Sicily and antioxidant effects in a red meat simulated gastric digestion. *J Agric Food Chem.* 2007; 55: 8465-871.
89. Proestos C, Boziaris IS. Analysis of flavonoids and phenolic acids in Greek aromatic plants: Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Food Chemistry.* 2006; 664-71.
90. Germanò MP, De Pasquale R, D'Angelo V, Catania S, Silvari V, Costa C. Evaluation of extracts and isolated fraction from *Capparis spinosa* L. buds as an antioxidant source. *J Agric Food Chem.* 2002; 50: 1168-71.
91. Yadav P, Sarkar S, Bhatnagar D. Action of capparispinosa against alloxan induced oxidative stress and diabetes in rat tissues. *Pharmacol Res.* 1997; 36: 221-8.
92. Kamalakkannan N, Stanely MP. Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Mol Cell Biochem.* 2006; 2293: 211-9.
93. Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB. Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 2004; 94: 143-8.
94. Kanaujia A, Duggar R, Pannakal ST, Yadav SS, Katiyar CK, Bansal V, et al. Insulinomimetic activity of two new gallotannins from the fruits of *Capparis moonii*. *Bioorg Med Chem.* 2010; 11: 3940-5.
95. Bektas N, Arslan R, Goger F, Kirimer N, Ozturk Y Investigation for anti-inflammatory and anti-thrombotic activities of methanol extract of *Capparis ovata* buds and fruits / *Journal of Ethnopharmacology* 2012; 142: 48–52

96. Tlili N, Elfalleh W, Saadaoui E, Khaldi A, Triki S, Nasri N The caper (*Capparis L.*): ethnopharmacology, phytochemical and pharmacological properties. *Fitoterapia*, 2011; 82, 93–101.
97. Ghule BV, Murugananthan G, Yeole PG. Analgesic and antipyretic effects of *Capparis zeylanica* leaves. *Fitoterapia* 2007; 78: 365-369.
98. Arslan R, Bektas N. Antinociceptive effect of methanol extract of *Capparis ovata* in mice. *Pharm Biol.* 2010; 48: 1185-90
99. Goyal R, Grewal RB. The influence of teent(*capparis decidua*) on human plasma triglycerides, total lipids and phospholipids. *Nutr Health.* 2003; 17: 71-76
100. Eddauks M, Lemhadri A, Mihel JB. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *capparis spinosa L.* In normal and diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005; 98: 345-350
101. Purohit A, Vyas KB. Hypolipidaemic efficacy of *Capparis decidua* fruit and shoot extracts in cholesterol fed rabbits. *Indian J Exp Biol* 2005; 43: 863-866.
102. Purohit A, Vyas KB. Effect of *Capparis decidua* plant extract in prevention of plaque formation in thoracic aorta of cholesterol fed rabbits. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society. 2007; 11: 98.
103. Gilani AH, Aftab K. Hypotensive and spasmolytic activities of ethanolic extract of *Capparis cartilaginea*. *Phytoter Res* 2006; 8: 145-148
104. Goyal M, Nagori BP, Sasmal D. Sedative and anticonvulsant effects of an alcoholic extract of *Capparis decidua*. *J Nat Med.* 2009; 63: 375-9.
105. Cao YL, Li X, Zheng M. Effect of *Capparis spinosa* on fibroblast proliferation and type II collagen production in progressive systematic sclerosis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2008; 33: 560-3.
106. Yue-lan C, Xin L, Min Z. *Capparis spinosa* protects against oxidative stress in systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302: 349-55.
107. Ghule BV, Murugananthan G, Nakhat PD, Yeole PG. Immunostimulant effects of *Capparis zeylanica* Linn. Leaves. *J Ethnopharmacol* 2006; 108: 311-315
108. Ghule BV, Murugananthan G, Yeole PG. Analgesic and antipyretic effects of *Capparis zeylanica* leaves. *Fitoterapia.* 2007; 78: 365-9.
109. Gadgoli C, Mishra S. Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from *capparis spinosa*. *J Ethnopharmacol.* 1999; 66: 187-192.
110. Baijal R, Patel N, Kolhapure SA. Evaluation of efficacy and safety of Liv.52 DS tablets in acute viral hepatitis: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. *Medicine Update.* 2004; 12: 41-53.
111. Chopade VV, Tankar AN, Ganjiwale RO, Yeole PG. Antimicrobial activity of *Capparis zeylanica* Linn roots. *Inter J Green Pharm.* 2009; 2: 28-30
112. Shytayeh A, Ghdeib A. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses.* 1999; 42: 665-72.
113. Sama W, Ajaiyeoba EO. Phytochemical and antimicrobial studies of *Capparis thoningii* and *Capparis tomentosa*. *Pharmacognosy Magazine.* 2006; 2: 119-22.
114. Arena A, Bisignano G, Pavone B, Tomaino A, Bonina FP, Saija A, et al. Antiviral and immuno modulatory effect of a lyophilized extract of *Capparis spinosa L.* buds. *Phytother Res.* 2008; 22: 313-7.

115. Jacobson RL, Schlein Y. Lectins and toxins in the pant diet of *Phlebotomus papatasi* (Diptera Psychodidae) can kill *Leishmania major* promastigotes in the sandfly and in culture. *Ann Trop Med Parasito*. 1999; 193: 351-6.
116. Ali-Shtayeh MS, Abu Ghdeib SI. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses*. 1999; 42: 665-72.
117. Lu G, Wu D, Fu R. Studies on the synthesis and antibacterial activities of polymeric quaternary ammonium salts from dimethylaminoethyl methacrylate. *React Funct Polym*. 2007; 67: 355-66.
118. Halkier BA. Glucosinolates. In: Ikan R, editor. *Naturally Occurring Glycosides: Chemistry, Distribution, and Biological Properties*. New York: John Wiley & Sons; 1999; 193-223.
119. Wu J-H, Chang F-R, Hayashi K, Shiraki H, Liaw C-C, Nakanishi Y, et al. Antitumor agents. Part 218: Cappamensin A, a new in vitro anticancer principle, from *Capparis sikkimensis*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13: 2223-5.
120. Lam S-K, Ng T-B. A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (*Capparis spinosa*) seeds. *Phytomedicine*. 2009; 16: 444-5.
121. Chang JM, Chen WC, Hong D, Lin JK. The inhibition of DMBA-induced carcinogenesis by neoxanthin in hamster buccal pouch. *Nutr Cancer*. 1995; 24: 325-33.
122. Matsuyama K, Villareal MO, ElOmri A, Han J, Kchouk ME, Isoda H. Effect of Tunisian *Capparis spinosa* L. extract on melanogenesis in B16 murine melanoma cells. *J Nat Med*. 2009; 63: 468-72.
123. Luecha P, Umehara K, Miyase T, Noguchi H. Antiestrogenic constituents of the Thai medicinal plants *Capparis flavicans* and *Vitex glabrata*. *J Nat Prod*. 2009; 72: 1954-9.
124. Trombetta D, Occhiuto F, Perri D. Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of *Capparis spinosa* L. flowering buds. *Phytother Res*. 2005; 19: 29-33.
125. Angelini G, Vena GA, Filotico R, Foti C, Grandolfo M. Allergic contact dermatitis from *Capparis spinosa* L. applied as wet compresses. *Contact dermatitis*. 1991; 24: 382-3.
126. Osterhoudt KC, Ewald MB, Henretig FM. Toxicologic emergencies. In: Fleisher G, Ludwig S (eds.). *Textbook of pediatric emergency medicine*. 6 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott. 2010: 1171-1223.
127. Jones A. Over-the-counter analgesics. A toxicologic perspective. *Am J Ther* 2002; 9: 245-257.
128. Jepsen F, Ryon M. Poisoning in children. *Current Paediatrics* 2005; 15: 563-568.
129. Barry JD. Phenytoin. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*, 4th edition, New York, Lange Medical Books/McGrawHill, 2004: 303-305.
130. Genç G, Saraç A, Ertan Ü. Çocuk Hastanesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Değerlendirilmesi. *Nobel Medicus* 2007; 3: 18-22.
131. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 103-113.
132. Andıran N, Sarıkayalar F. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde Son Altı Yılda İzlenen Akut Zehirlenmeler. *Katkı Pediatri Dergisi* 2001; 22: 396-407.

133. Siracusa L, Kulisic-Bilusic T, Politeo O, Krause I, Dejanovic B, Rubert G. Phenolic Composition and Antioxidant Activity of Aqueous Infusions from *Capparis spinosa* L. and *Crithmum maritimum* L. before and after Submission to a Two-Step in Vitro Digestion Model *J. Agric. Food Chem.* 2011; 59: 12453–9.
134. Bonina F, Puglia C, Ventura D, Aquino R, Tortora S, Sacchi A. et al. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds. *J. Cosmet. Sci.* 2002; 53: 321-335.
135. Madhavan V, Pandey AS, Murali A, Yoganarasimhan SN. Protective Effects of *Capparis sepiaria* Root Extracts against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Wistar Rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine.* 2012; 9: 1-12.
136. Aghel N, Rashidi I, Mombeini. Hepatoprotective Activity of *Capparis spinosa* Root Bark Against CCl<sub>4</sub> Induced Hepatic Damage in Mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2007; 6: 285-290.
137. Anju Aniyathi MJ, Latha PG, Manikili P, Suja SR, Shyamal S, Shine VJ, Sini S, Anuja GI, Shikha P, Vidyadharan MK, Rajasekharan S. Evaluation of hepatoprotective activity of *Capparis brevispina* DC. Stem bark. 2009; 8: 514-519.
138. Mishra S, Singha PN, Dubey SD. *Int J Pharmacy and Pharm Sci*, 2010; 2: 58-60.