

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TÜRKİYE' DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN  
EKSTRELERİN SIÇANLARDA OLUŞTURULMUŞ KARACİĞER  
HASARINA KARŞI ETKİLERİ**

**Mehmet Aziz PARMAKSIZ**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞANLIURFA  
2007**



**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TÜRKİYE' DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN  
EKSTRELERİN SIÇANLARDA OLUŞTURULMUŞ KARACİĞER  
HASARINA KARŞI ETKİLERİ**

**Mehmet Aziz PARMAKSIZ**

**BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ŞANLIURFA  
2007**

Doç. Dr. Davut MUSA danışmanlığında, Mehmet Aziz PARMAKSIZ'ın hazırladığı "Türkiye' de yetişen bazı bitkilerden elde edilen ekstraların sıçanlarda oluşturulmuş karaciğer hasarına karşı etkileri" konulu bu çalışma 18/06/2007 tarihinde Aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Davut MUSA

Üye : Doç. Dr. Muharrem BİTİREN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Yasin TÜLÜCE

**Bu Tezin Biyoloji Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.**

**Prof. Dr. İbrahim BOLAT**  
Enstitü Müdürü

**Bu çalışma HÜBAK tarafından desteklenmiştir.**  
Proje No: 735

**Not:** Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZ .....	i
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	v
SİMGELER DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR .....	6
2.1. Hücrenin Yapısı ve Özellikleri .....	6
2.1.1. Hücrede fonksiyon bozuklukları sonucu ortaya çıkan değişiklikler .....	7
2.2. Karaciğerin Yapısı .....	7
2.2.1. Karaciğerin işlevleri .....	9
2.2.2. Karaciğer hastalıklarının sık görülen nedenleri .....	11
2.2.3. Nekroz .....	11
2.2.3.1. Karaciğerde nekroz .....	12
2.3. Karaciğer Yağlanması(Hepatosteatoz) .....	12
2.4. Siroz ve Nedenleri .....	14
2.4.1. Sirozun patolojik özellikleri .....	15
2.5. Serbest Radikaller .....	16
2.5.1. Serbest radikal kaynakları .....	19
2.5.1.1. Endojen serbest radikal kaynakları .....	20
2.5.1.2. Ekzojen serbest radikal kaynakları .....	21
2.5.2. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarlar .....	22
2.5.3. Lipid peroksidasyonu .....	23
2.6. Bitkilerle Tedavi .....	24
2.6.1. Antioksidanlar .....	25
2.6.1.1. Endojen antioksidanlar .....	26
2.7. Ekstreleri Kullanılan Bitkiler .....	31
2.7.1. Binbir delik otu ( <i>Hypericum perforatum</i> L.) ekstresi .....	31
2.7.2. Isırgan otu ( <i>Urtica dioica</i> L.) ekstresi .....	33
2.7.3. Yeşil çay [( <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze)] ekstresi .....	37
3. MATERYAL ve YÖNTEM .....	39
3.1. Deney Hayvanları .....	39
3.1.1. Hayvanların beslenmeleri .....	39
3.2. Deney Grupları .....	40
3.3. Ekstraktların Hazırlanması .....	40
3.4. Deneysel Çalışmalar .....	41
3.4.1. Karaciğerde fibrozis oluşturulması .....	41
3.5. Biyokimyasal Çalışmalar .....	41
3.6. Karaciğer Dokularında MDA Analizi .....	42
3.7. Karaciğer Dokularında Glutasyon (GSH) Analizi .....	42
3.8. Histopatolojik Çalışmalar .....	43
3.9. İstatistiksel Analizler .....	44
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA .....	45
4.1. Biyokimyasal Analizlerin Sonuçları .....	50
4.2. Histopatolojik Bulgular .....	54
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	60
KAYNAKLAR .....	62
ÖZGEÇMİŞ .....	72
ÖZET .....	73
SUMMARY .....	74

## ÖZ

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

#### TÜRKİYE’ DE YETİŞEN BAZI BİTKİLERDEN ELDE EDİLEN EKSTRELERİN SIÇANLARDA OLUŞTURULMUŞ KARACİĞER HASARINA KARŞI ETKİLERİ

Mehmet Aziz PARMAKSIZ

Harran Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Davut MUSA  
Yıl: 2007, Sayfa: 74

Bu araştırmada, sıçanlarda karbontetraklorür (CCl<sub>4</sub>)’ün neden olduğu karaciğer hasarı üzerinde *Hypericum perforatum* L. (Binbirdelik otu), *Urtica dioica* L. (Isırgan otu), *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze (Yeşil çay), bitkilerinden elde edilen ekstrelerin karaciğer üzerinde koruyucu etkileri çalışılmıştır. CCl<sub>4</sub> toksisitesinin biyokimyasal parametrelerden ALT, AST, ALP ve Kreatinin’e karşı ve malondialdehit(MDA) ile glutatyon aktivitelere karşı çalışılmıştır. Diğer taraftan bu bitkilerin karaciğerinde histolojik değişimler incelenmiştir. Bu çalışmada her sıçan için 6 hafta süre ile gün aşırı 0,2 ml/kg CCl<sub>4</sub> ile zeytinyağı (Merck<sup>R</sup> marka KgaA 64271 Carbon Tetrachloride. Darmstadt, Germany., Sigma<sup>R</sup> marka 01514-100G Olive Oil. Highly Refined, Low Acidty. Germany ) karıştırılarak intraperiton yolu ile enjekte edilmiştir. Son doz uygulamasından 24 saat sonra sıçanlardan kalp punktu ile kan alınmıştır. Deneydeki sıçanlar öldürülerek karaciğerleri alınmış, karaciğer ikiye bölünerek bir kısmı ile biyokimya parametreleri MDA ve GSH araştırılmıştır. Diğer yarısı % 10 formaldehit içinde fikse edilmiştir. Çalışmadan sonuç olarak *Hypericum perforatum* L.(Binbirdelik otu) ile *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze (Yeşil çay) anlamlı bir şekilde ALT, AST ve ALP konsantrasyonları düşürürken *Urtica dioica* L. (Isırgan otu) etkisi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca MDA konsantrasyonu düşürürken GSH konsantrasyonlarını yükseltmişlerdir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Karaciğer Hasarı, *Hypericum perforatum* L., *Urtica dioica* L., *Camellia sinensis*.(L.) O. Kuntze, Karbon tetraklorür

## ABSTRACT

MSc Thesis

### THE EFFECTS OF TURKISH HERBS EXTRACTS ON EXPERIMENTAL LIVER INJURY IN RATS

Mehmet Aziz PARMAKSIZ

Harran University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Davut MUSA  
Year: 2007, Page: 74

This study reports on the investigation of the effect of *Hypericum perforatum* L., *Urtica dioica* L. and *Camelia sinensis* (L.) O. Kuntze on chronic induced hepatotoxicity with Carbon Tetrachloride (CCl<sub>4</sub>). The intoxication, on the biochemical parameters ALT, AST, ALP and Creatinin levels and on the oxidation of MDA and the antioxidant activity of GSH. After the treatments with herb extracts. On other hand the we study the changes in histopathological effects on liver cells and fibrosis induce. CCl<sub>4</sub> injection was prolonged for six weeks, Intraperitoneally day interval 0,2 ml/kg of CCl<sub>4</sub> was attenuated with olive oil (Merck<sup>R</sup>) KgaA 64271 Carbon Tetrachloride. Darmstadt, Germany., (Sigma<sup>R</sup>) 01514-100G Olive Oil. Highly Refined, Low acidity. Germany ) Hepatotoxicity was evaluated after 24 hours after CCl<sub>4</sub> administration either biochemical analysis or histopatological changes, treatment with CCl<sub>4</sub> resulted in elevated ALT, AST and ALP activity. Moreover elevation in MDA concentration and decrease in GSH activity. Treatment with herb extracts, *Hypericum perforatum* L. and *Camelia sinensis* (L.)O. Kuntze reduced the elevation in ALT, AST and ALP while no effect on creatinine levels also reduced the elevation of MDA and decreases the level of GSH. Changes in enzymes indicated protecting from liver damage by extracts *Urtica dioica* L. cant reduce biochemical parameters, this may be due to its effects on liver cells.

**KEY WORDS:** Liver injury, *Hypericum perforatum* L., *Urtica dioica* L., *Camelia sinensis* (L.) O. Kuntze, Carbon tetrachlorur

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmada benden yardımlarını esirgemeyen danıőmanım Sayın Doç. Dr. Davut MUSA'ya, Patoloji Anabilim Dalı Baőkanı Doç. Dr. Muharrem BİTİREN'e, Dr. Molla YILDIRIM'a Arő. Gör. Ayőe ŐAHABOĐLU'na, yüksek lisansı devam eden Erel SÜTPAK'a, Harran Üniversitesi Patoloji bölümü personeli İbrahim ÇULLU'ya ve benden destegini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Ayrıca değerli biyoloji bölümü öğretim elemanlarına, çalıőmalarımdaki doğrudan veya dolaylı katkısı bulunan tüm arkadaşlarıma teőekkürü borç bilirim.



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1.1. Karaciğerin önden görünümü.....	1
Şekil 2.1. Hücrenin yapısı .....	6
Şekil 2.2. Karaciğerden bir görünüm .....	8
Şekil 2.3. Karaciğerden bir kesit ve karaciğer hücresi .....	8
Şekil 2.4. İlerlemiş Sirozda Karaciğer Görüntüsü.....	14
Şekil 2.5. Serbest radikallerde denge .....	17
Şekil 2.6. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu .....	27
Şekil 2.7. Binbirdelik otu ( <i>Hypericum Perforatum L.</i> ) Bitkisi .....	32
Şekil 2.8. Isırtgan otu ( <i>Urtica dioica L.</i> ) bitkisi .....	35
Şekil 2.9. Yeşil çay [( <i>Camellia sinensis (L.) O. Kuntze</i> )] bitkisi .....	37
Şekil 4.1. Mann whitney testine göre oluşturulan serum AST ortalamaları.....	51
Şekil 4.2. Mann whitney testine göre oluşturulan serum ALP ortalamaları.....	51
Şekil 4.3. Mann whitney testine göre oluşturulan serum ALT ortalamaları.....	52
Şekil 4.4. Mann whitney testine göre oluşturulan serum KREATİNİN ortalamaları.....	52
Şekil 4.5. Mann whitney testine göre oluşturulan karaciğer doku MDA ortalamaları .....	53
Şekil 4.6. Mann whitney testine göre oluşturulan karaciğer doku GSH ortalamaları .....	53
Şekil 4.7. Normal sıçan karaciğer dokusu .....	54
Şekil 4.8. CCl <sub>4</sub> - Zeytinyağı verilen sıçanlardan alınan karaciğer dokusu 1 .....	55
Şekil 4.9. CCl <sub>4</sub> - Zeytinyağı verilen sıçanlardan alınan karaciğer dokusu 2.....	55
Şekil 4.10. <i>Hypericum perforatum L.</i> ekstresi ile tedavi olunan sıçanlardan alınan karaciğer dokusu .....	56
Şekil 4.11. <i>Camellia sinensis (L.) O. Kuntze</i> ekstresi ile tedavi olunan sıçan karaciğer dokusu ..	56
Şekil 4.12. <i>Urtica dioica L.</i> ekstresi ile tedavi edilmiş sıçanlardan alınan karaciğer dokusu.....	57

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Çizelge 2.1. Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları.....	20
Çizelge 2.2. Serbest radikallerin hücrede verdiği zararlı etkiler .....	22
Çizelge 2.3. Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi.....	26
Çizelge 3.1. Hayvanlara verilen yem içeriği .....	39

## SİMGELER DİZİNİ

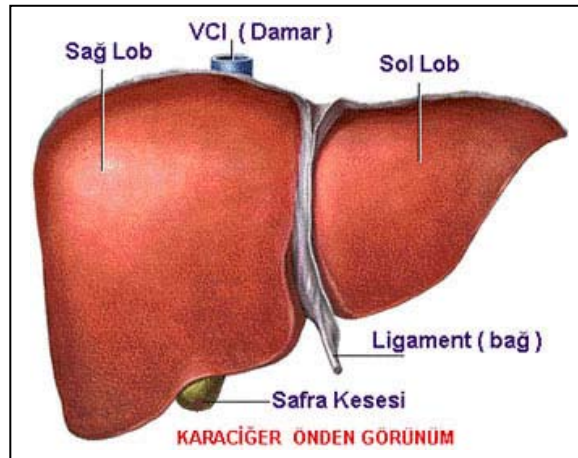
ATP	Adenozin trifosfat
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
GSH	Glutasyon redükte formu
GSSG	Glutasyon okside formu
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
İP	İntraperiton
MDA	Malondialdehit
NAD <sup>+</sup>	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat redükte formu
NSAID	Antiinflamatuvar ilaçlar
PAYA	Poliansatüre yağ asidi
RPM	Santrifüj çevirme hız birimi
SOD	Süperoksid dismutaz
TET	Tetraetoksipropan
TBA	Tiyobarbütirik asit
TBARS	Tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar

## 1. GİRİŞ

Vücut kimyasında bulunan mineral maddeler (normal metabolizmanın yan ürünü ve dışarıdan alınan kimyasal maddeler) belirli değerler içinde denge halinde bulunmaktadır. Ancak birçok faktör (serbest radikaller, deneysel olarak verilen kimyasallar, radyoaktif maddeler v.s.) mineral maddelerin vücut sıvı ve dokularındaki fonksiyonel formlarının aktivitelerini ve yoğunluklarını değiştirdiği yapılan rutin çalışmalarda görülmektedir.

Vücut kendi savunma mekanizmaları ile oluşan dejenerasyon ve sorunları bir noktaya kadar çözmeye çalışır. Yetersiz kaldığında bunu dışa vurmaya başlar ve zamanla doku, organlarında sorunlar çıkar.

Karaciğer, karın boşluğunda, diyaframın altında yer alan ve vücudun en büyük organlarından bir tanesi olup birçok metabolizma faaliyetlerinin cereyan ettiği bir organdır. Pek çok önemli fonksiyonu bulunmakla birlikte temel görevleri şöyle sıralanabilir; sekresyon, ekskresyon, depo, fagositoz, konjugasyon, esterleştirme, metabolizma, hemopoezdir (Guyton, 1991).



Şekil 1.1. Karaciğer in önden görünümü (Anonim, 2000)

Bütün zararlı biyolojik ve kimyasal maddelerin detoksifikasyonunu yapmaktadır. Karaciğer birçok enzim üretmekle birlikte günlük alınan gıda maddelerinin metabolize edildikten sonra kana geçmesini sağlar. Karaciğer tüm bu görevleri karaciğer parankimini oluşturan epitelyum hücreleri aracılığıyla gerçekleştirir. Karaciğer parankiminde çeşitli nedenlerle dejenerasyon oluşurken aynı zaman da rejenerasyon da oluşur. Ancak organa gelen hasar sürekli olur ve tekrarlanırsa hücre yenilenmesinden daha fazla oranda bağ dokusu artışı meydana gelir. Bağ dokusundaki bu artış karaciğer yapısında siroza neden olur. Karaciğer parankiminin tahrip olması ve bunun yerine yağ dokunun gelişmesi fonksiyonel karaciğer hücreleri yanında vasküler ve safra kanalları sistemlerini de bozar (Jungueira ve ark., 1992).

Karaciğerde siroza; toksik maddeler (karbon tetraklorür, alkol, fosfor, kloroform, manganez, arsenik, kömür katranı v.s.) enfeksiyonlar ve parazit larvaları, karaciğerde alyuvar yıkımı sonucunda aşırı düzeyde hemosiderin birikimi gibi faktörler neden olmaktadır (Masaiki, 1988; Ariosto, 1989). Deneysel amaçlı olarak yapılan sirozda pek çok araştırmacı Karbon tetraklorid (CCl<sub>4</sub>)'i kullanmışlardır (Doi ve ark., 1991; Fischer ve ark., 1991).

CCl<sub>4</sub>, karaciğer üzerinde hepatotoksisiteye neden olduğu yapılan deneylerde kanıtlanmıştır (Stacey, 1978; Chener, 1981). CCl<sub>4</sub>, karbondisülfürün klorlandırılmasıyla veya aynı bileşiğin kükürt monoklorür ile tepkimeye sokulmasıyla elde edilir. Bu madde solunum, deri ve gastrointestinal sistem ile emilir. CCl<sub>4</sub> ve diğer sıvı halojenli hidrokarbonlar eskiden beri temizleyici ve yağ uzaklaştırıcı maddeler (deterjan) olarak kullanılmaktadır.

CCl<sub>4</sub> ile zehirlenmiş hayvanlarda en belirgin bulgu olarak; uyuklama, ishal, konvulsiyonlar, hareketlerde uyumsuzluk, karaciğer yetmezliği ve kardiyovaskular kollaps sonucu 12-24 saat içinde ölüm görülür (Vural, 1994; Şanlı, 1988). Veteriner hekimlikte paraziter mücadelede kullanılırlar (Vural, 1994). CCl<sub>4</sub>, yüksek dozlarda kullanıldığında karaciğerde birikerek harabiyete, karaciğer hücrelerinin nekrozuna

neden olur ve hatta siroz oluşturabilir. Ayrıca diğer pek çok organda da harabiyete sebep olmaktadır (Vural, 1994; Şanlı, 1988).

$CCl_4$ , akut veya gecikmiş tipte karaciğer toksifikasyonlarına sebebiyet vermektedir. Akut toksifikasyonların histopatolojisinde karaciğerde hasar, yağlanma ve nekroz gözlenir.  $CCl_4$ , sitokrom P-450 monooksijenaz sistemi tarafından triklorometil ve triklorometilperoksi radikallerine dönüştürülür. Bu radikaller çok aktif olup,  $CCl_4$ 'ün karaciğerde özellikle sentrolobüler bölgede oluşan nekrozdan sorumludurlar. Triklorometil radikali, makromoleküllerle dayanıklı adduct oluşturduğu gibi, oksijenle de birleşerek daha aktif metabolit olan triklorometilperoksi radikali meydana getirirler (Letteron ve ark., 1990). Bu radikal, lipid peroksidasyonun temel başlatıcısıdır. Lipid peroksidasyon, lipoprotein sentezi için gerekli olan yapıları da hasara uğratarak hepatik lipidozise yardımcı olur. Karaciğerde aşırı lipid birikimi sonucu, organda fonksiyon bozukluğu ve siroza doğru ilerleyen değişimler ortaya çıkar (Mccay ve ark., 1984).

Serbest radikaller, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan, paylaşılmamış elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü atom veya moleküllerdir. Bu moleküller hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçların ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisiyle oluşmaktadırlar (Cross ve ark., 1987).

Serbest radikaller, organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (Del Maestro, 1980; Kehrer ve Smith, 1994).

Serbest radikallerin oluşum hızı, bunları etkisiz hale getiren veya azaltan CAT ve GPx gibi bazı endojen antioksidan enzimlerden oluşan savunma sistemlerinin hızı ile dengede olduğu sürece, organizma etkilenmez. Ancak bu denge bozulursa, serbest radikaller Zararlı olmaya başlar ve oksidatif stres olarak etkilerini gösterirler (Özdemir, 1993).

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Buna karşılık savunma azalır ya da bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, bu denge bozulup serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkar (Halliwell, 1996; Nakazawa ve ark., 1996).

Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar. Ekzojen kaynaklı etmenler arasında karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksifikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucular gibi alışkanlık yapıcı maddeler bulunması nedeniyle serbest radikaller toksikolojik açıdan da önemlidir (Sinclair, 1990).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelmektedirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler.  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Mo^{5+}$  gibi geçiş metallerinin de ortaklaşmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalize ettiklerinden dolayı serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar (Akkuş, 1995).

Oksidatif stres oluşumunda rol alan ve birçok araştırmacı tarafından karaciğer hasarı oluşturduğu tespit edilen en önemli kimyasallardan biri  $CCl_4$  'dir (Lu ve ark., 2002).

Bütün zararlı biyolojik ve kimyasal maddelerin detoksifikasyonu, vücudumuzun kurtarıcı organlarından karaciğerle birlikte bazı bitkisel ve sentetik (farmakolojik olarak hazırlanan ilaçlar) maddeler tarafından azaltılarak ya da tümüyle yok edilebilmektedir. Bu kurtarıcılardan biri olan bitkisel maddeler,

antioksidan olarak karaciğere yardımcı olmak suretiyle zararlı etkilerden büyük ölçüde kurtulmaktadır.

Bitkilerin tedavide kullanımları çok eski tarihlerde başlar. İnsanoğlu ilk çağlarda, hastalıkları iyileştirebilmek için tabiata, hayvanlara ve özellikle de bitkilere yönelmiştir. Sınama ve yanılma yöntemiyle bazen etkili bitkiler bulunup onlardan istifade edilmiştir (Kalaycıoğlu ve ark., 1994).

Dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi Türkiye’de de tıbbi açıdan önemli olan bitkiler yüzyıllardan beri halk arasında hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

Bitkisel ilaçların daha etkili, daha toksik ve daha pahalı olan sentetik ilaçlarla bir arada kullanılmalarında tamamlayıcı olarak rol oynamalarına olanak sağlamaktadır (Verastegui, 1996).

Bitkisel kaynaklı bu maddeler günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. Bitkisel maddeler ve diğer maddelere genelde antioksidan maddeler denmektedir. Antioksidan maddeler, oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltmaları veya tümüyle yok etmelerinden dolayı tıp alanlarında farklı isimlerle lanse edilmeye başlanmış olup zaman içinde son halini almıştır. Bitkisel ilaç kullanılarak yapılan tedaviye “Bitkilerle Tedavi” (fitoterapi) kelimesinin yanında fitofarmakoterapi adı da verilmektedir (Gürün, 2004).

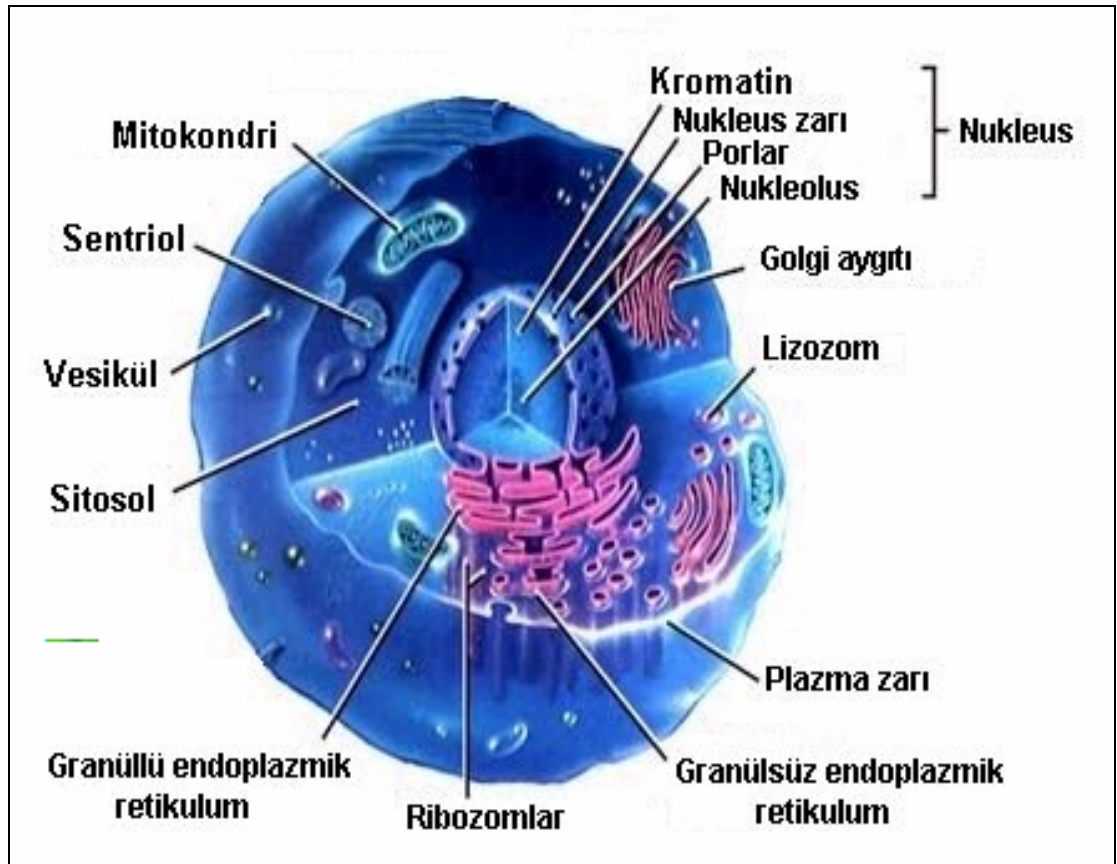
Bu çalışmada, CCl<sub>4</sub> uygulamasının neden olduğu karaciğer dejenerasyonunda; CCl<sub>4</sub> uygulanmasının karaciğer dokusundaki toksik etkileri histolojik vepatolojik olarak saptanacak, kandaki hemogram ve mineral değerlerindeki değişikliklere bazı bitki ekstralarının, oluşmuş olan hasara karşı etkilerinin olup olmadığı araştırılacaktır.



## 2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

### 2.1. Hücrenin Yapısı ve Özellikleri

Hücre, çevresi bir zarla çevrili, kapalı bir bölmedir. Bu bölme; söz konusu zarın içeriye uzanan kısımları aracılığı ile birbirleri ile ilişkisi olmayan, çok sayıda daha küçük bölmeciklere ayrılmıştır. Bu küçük bölmeciklerin en önemlileri; çekirdek, mitokondriler, endoplazmik retikulum, ribozomlar, Golgi aygıtı, lizozomlar, mikrotubuliler ve sitosol'dür. Bu bölmeciklerin her birinde, diğerleri ile geçinmesi mümkün olmayan çok sayıda biyokimyasal reaksiyon aynı anda meydana gelebilmektedir.



Şekil 2.1. Hücrenin yapısı (Anonymous, 2005)

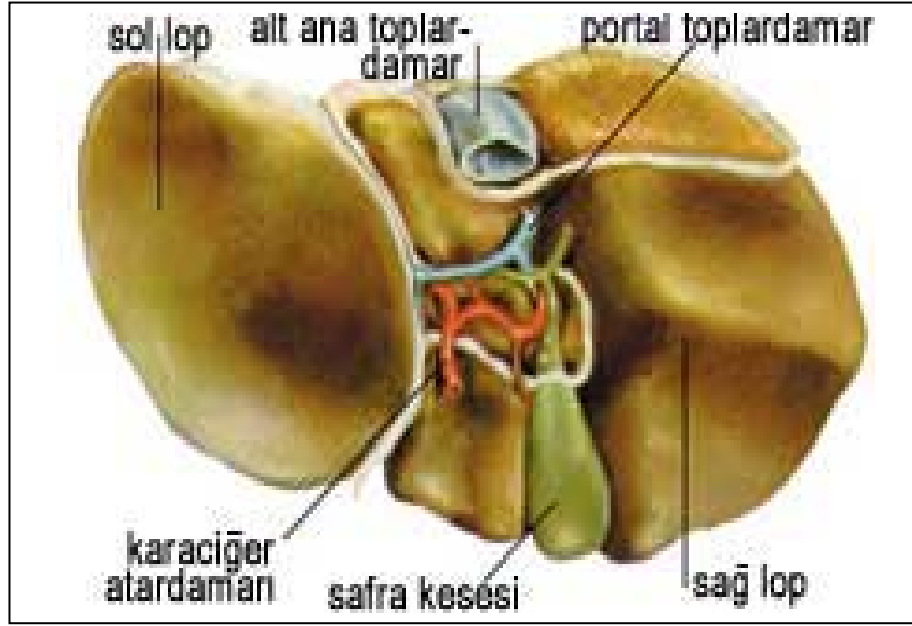
**2.1.1. Hücrede fonksiyon bozuklukları sonucu ortaya çıkan değişiklikler**

Virchow, hastalıkların başlangıç yerinin hücreler olabileceğine dikkati çeken ilk araştırmacıdır. Bu nedenle kendisi "Hücresel Patoloji"nin (Cellular Pathology) kurucusu olarak anılır. Bugün, pek çok hastalığın, hücre organelleri ya da özel biyokimyasal reaksiyonları ile ilgili olduğu bilinmektedir. Ancak, bir kimsede ortaya çıkan hastalık, bir tek hücre organelinin yapısı ya da fonksiyonunun bozulması ile açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Bu bozukluğun nasıl olup da, farklı organ ve dokularda bir dizi tepkiye neden olduğunu ve sonuçta özel bir hastalık şeklinde karşımıza çıktığını incelemek modern patoloji biliminin temelidir.

**2.2. Karaciğerin Yapısı**

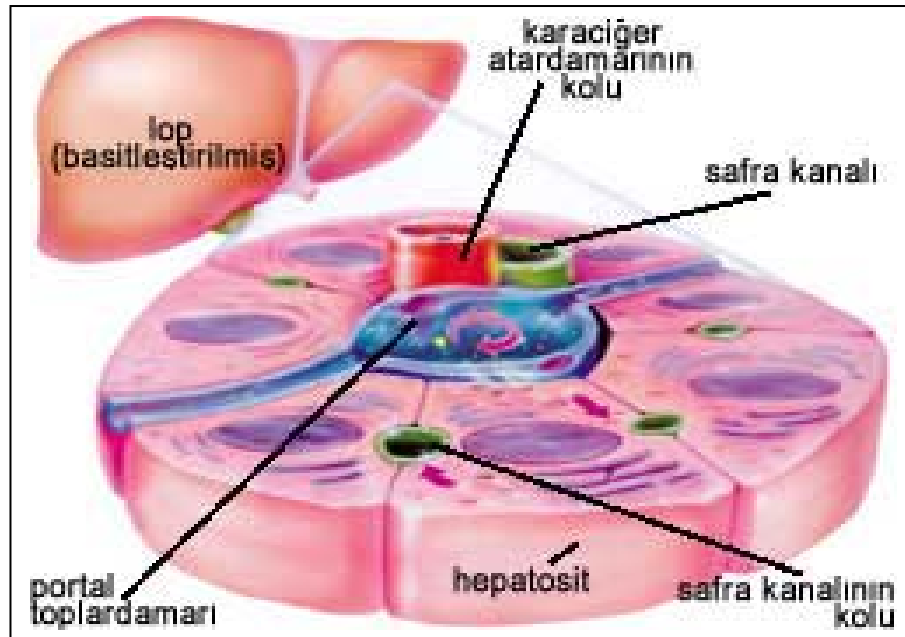
Karaciğer, vücudun en kompleks ve en büyük organlarından biridir(şekil 2.2). Tek bir karaciğer hücresi 500'den fazla farklı metabolik aktiviteyi devam ettirir. Karaciğer salgısını sindirim borusuna boşaltan en büyük bezdir. Karın boşluğunun sağ yukarı kısmında diyaframın altına yerleşmiştir. Karaciğerin iki yüzü iki kenarı vardır (Solomon, 1992).

Üst yüzü diyafram ile, alt yüzü karın organları ile komşudur. Bu yüzden "H" şeklinde bir yarık görülür, bu yarıklar karaciğeri 4 loba ayırır. Bu loblar, sağ lob(lobus hepatis dexter) sol lob (lobus hepatis sinister), dörtgen lob (lobus quadratus), kuyruklu lob (lobus caudatus) (şekil 2.2) (Solomon, 1992).



Şekil 2.2. Karaciğer den bir görünüm (Anonymous, 2005)

Karaciğere giren ve çıkan oluşumların olduğu yere, karaciğer kapısı anlamına gelen porta hepatis denir. Buradan oksijenden zengin kanı karaciğere taşıyan a.hepatika, bağırsaktan emilmiş besinleri taşıyan v.porta ve sinirler girer. Lenfa damarları ve safra kanalları da çıkar.



Şekil 2.3. Karaciğerden bir kesit ve karaciğer hücresi (Anonymous, 2003)

### 2.2.1. Karaciğerin işlevleri

- a. Safra salgılar. Safra, yağların sindiriminde çok önemli rol oynar. Bilirubin, kırmızı kan hücreleri parçalandığı zaman açığa çıkan pigmenttir, safra ile birlikte atılır.
- b. Kandaki besin maddeleri depolanır, ya da işlenir.
- c. Glikoz, glikojene çevrilir ve depolanır. Glikoza ihtiyaç olduğu zaman glikojen parçalanır ve kana glikoz salgılanır.
- d. Fe ve vitaminler depolanır.
- e. Aminoasitler, yağ asidine ve üreye çevrilir.
- f. Protein, yağların ve karbonhidratların metabolizmasında birçok önemli fonksiyon yerine getirilir.
- g. Kanda bulunan birçok plazma proteini yapılır.
- h. Vücuda girmiş birçok ilaçların ve zehirlerin meydana getirdiği toksik etkiyi azaltır ya da ortadan kaldırır.
- i. Bakteri ve yıpranmış kırmızı kan hücrelerini fagosite eder (Solomon, 1992).

**Savunma sistemini lojistik yönden destekler:** Karaciğer sadece beslenme ve metabolizma atıkları için bir filtre olarak kalmamakta, ayrıca bağışıklık maddeleri olan globülinleri ve damar tamir grupları olan enzimleri de üretmektedir.

**Bakterileri temizler:** Karaciğerde bulunan kupffer hücreleri, buradan geçen özelliklede bağırsaklardan gelen kanda bulunan önemli miktardaki bakterileri yutarlar. Kupffer hücreleri kandaki parçacıkların ya da öteki yan ürünlerin artması durumunda, bunları kandan filtre edebilmek için kendi sayılarını da arttıırırlar.

**Vücudun enerji kaynaklarını üretir:** Karaciğerin özelliklerinden biri de vücudun en önemli enerji kaynağı olan glikozu üretmesidir. Normal beslenme sırasında alınan glikoz, glikojene çevrilerek karaciğerde depolanır. Karaciğer kandaki glikoz oranını devamlı kontrol eder. Yemek aralarında besin alınmadığı ve kandaki glikoz miktarı düşmeye başladığı zaman, karaciğer depoladığı glikojeni

tekrar glikoza çevirerek kana verir. Böylece kandaki glikoz düzeyinin fazlaca düşmesi engellenmiş olur. Karaciğer ayracağı asitleri ve aminoasitlerden de glikoz üretebildiği gibi, enerji üretiminde kullanılması mümkün olmayan diğer karbonhidratları da glikoza çevirebilir.

**Kanı depolar:** Karaciğer, genişleyebilen veya küçülebilen bir yapıya sahiptir. Bu özelliği sayesinde kan damarlarındaki kanı depolayabilir veya salabilir. Karaciğer sağlıklı bir vücutta, toplam kanın %10'unu, yani 450 ml kanı bünyesinde tutar. Bazı durumlarda, örneğin kalp yetmezliği söz konusu olduğunda vücutta dolaşan kan miktarı, kalbin çalışma temposuna fazla gelecektir. Bu durumda karaciğer kan tutma hacmini iki kat daha arttırarak, 1 litre kanı fazladan depolar. Böylece kalbin, kaldıracabileceği bir tempoda çalışmasına fırsat hazırlar. Vücutta kan ihtiyacı arttığında ise (örneğin ağır egzersizler sırasında) karaciğer, bünyesinde depoladığı kanı dolaşıma vererek kan ihtiyacını giderir.

**Ekonomik çalışır:** Kaslarda glikoz harcanması sırasında, metabolizma arttığı olan laktik asit açığa çıkar. Laktik asit kasta kaldığı sürece acı verir ve çalışmasını engeller. Karaciğer bu asidi kaslardan toplar ve yeniden glikoza döndürebilir.

**Ölü alyuvarların yenilerini üretir:** Karaciğer ve dalak, ölen alyuvarların yerine yenilerinin üretildiği, proteinin büyük bir kısmının parçalandığı ve aminoasitler olarak tekrardan farklı amaçlar için kullanıldığı yerdir. Karaciğer ayrıca, vücutta önemli işlevleri olan demirin de depolandığı organdır. Bu haliyle vücudun en gelişmiş deposudur. Tüm mineralleri, proteinleri, az miktarda yağı ve vitaminleri karaciğere depolar. İhtiyaç duyulduğunda, depoladığı maddeyi en kısa yoldan gerekli bölgeye verir. Vücudun yeterli enerjiye sahip olup olmadığını hassas bir biçimde denetler, bunun için özel bir haberleşme sistemi geliştirmiştir. Vücuttaki tüm organlar karaciğer ile bağlantılıdır.

**Kendi kendini onarabilir:** Karaciğerin kendi kendisini tamir etme yeteneği de vardır. Bir kısmı tahrip olsa kalan diğer hücreler hemen çoğalarak eksik kısmı tamamlar. Hatta organın üçte ikisi alınsa bile, kalan kısım karaciğeri bir bütün olarak

yeniden meydana getirebilir. Organ kendi kendisini onarıırken, ölen ve zedelenen hücrelerini ortamdan uzaklaştırır ve yerine yenilerini koyar. Bir karaciğer hücresi, yaklaşık 500'den fazla işlemi yapabilecek yetenektedir. Bu işlemleri, birbiri arkasından değil çoğu kez aynı zamanda başarmaktadır.

### **2.2.2. Karaciğer hastalıklarının sık görülen nedenleri**

- Viral enfeksiyonlar
- İlaçlar ve toksinler
- Safra yolu lezyonları
- Metabolizma Bozuklukları
- Hipoksi
- Tümörler

### **2.2.3. Nekroz**

Canlı organizmada bir grup hücre veya lokal doku ölümü sonucu meydana gelen lezyona **Nekroz** denir. Nekroz, irreversibl ve ağır bir hücre zedelenmesinin sonucudur. Hücreler ölür ölmez herhangi bir lezyon görülmez. Ölümü izleyen olaylar, hücre içi enzimlerinin kendi organellerini ve nükleusunu parçalayıp eritmesidir. İşte, bu enzimatik aktivite etkisi ile dokuda nekroz denilen patolojik görünüm ortaya çıkar. Ölen hücreler artık fonksiyon göremez.

Nekrozun etyolojisinde rol oynayan faktörler; fiziksel (travma, sıcak, soğuk, radyasyon, elektrik akımı v.s.), kimyasal (asitler, alkaliler, çeşitli ilaçlar v.s.), canlı hastalık etkenleri, damarsal nedenler (anoksi), organizmanın kendi sekresyonları (midede hidroklorik asit, pankreasta lipaz), immün mekanizmada bozukluk olarak özetlenebilir. Hücre ölümünden birkaç saat sonra sitoplazma bulanık ve vakuollu görülür. Daha sonra sitoplâzma koyu pembe ve hiyalin gibi görülür. Nükleusda görülen erken değişiklik "piknozis"dir. Çekirdek büzüşür, zarı kırışır ve rengi koyulaşır. Piknozis'i "Karyolizis" ya da "Karyoreksis" takib eder. Karyolizis ile

çekirdek nükleik asitleri erir ve görülemez. Karyoreksis olursa nüve zarı parçalanır ve kromatin küçük tanecikler halinde hücre içinde dağılır.

### **2.2.3.1. Karaciğerde nekroz**

Genel patolojide öğrenilen nekroz tiplerine ek olarak, karaciğerde görülen nekrozların özel adları ve anlamları vardır. Milimetrik boyutlardaki bir iğne biyopsisinde bu mikroskopik nekrozlardan birinin saptanması hastanın tanısını ve tedavisini dramatik biçimde değiştirebilir. Geri dönüşlü hücre zedelenmesi bulgusu olan **hücresel şişme**, hepatositleri tuttuğunda **balonlaşma dejenerasyonu** olarak adlandırılır. Vakuoler değişiklik olarak da adlandırılan bu görünüm, her türlü zedeleyici etkenle oluşabilir ve diğer tip nekroz alanlarına komşu hepatositlerde siktir. Safranın zedeleyici etkisine maruz kalan hepatositlerde, daha küçük sitoplazmik vakuoller ile karakterli **tüylü dejenerasyon** izlenir.

### **2.3. Karaciğer Yağlanması (Hepatosteatoz)**

Karaciğer yağlanması (hepatosteatoz); karaciğer hücrelerinde aşırı yağ birikmesidir. Yetişkin her dört kişiden birinde görülür. Alkol kullanımı karaciğer yağlanmasının en önemli sebebidir. Alkol kullanmayanlarda görülen karaciğer yağlanması başlıca şişmanlık, diabet(şeker hastalığı) ve kan yağlarındaki yükseklikten kaynaklanır; ayrıca şu durumlarda da görülür: Geçirilmiş hepatit (sarılık), Reye sendromu, Wilson hastalığı, Refsum hastalığı, hemakromatoz, abetalipoproteinemi, proteinden fakir beslenme, kortikosteroid (kortizon) kullanımı, tetrasiklin (bir tür antibiyotik) ve diğer bazı ilaçların kullanımı vs. Karaciğer yağlanmasına ek olarak karaciğerde büyüme veya kişide bazı şikâyetler de varsa (karın sağ üst tarafında ağrı, sarılık) veya karaciğer enzimleri (SGOT, SGPT v.s.) değerleri yükselmişse önemli olabilir.

Karaciğer enzimlerini yükselten sebeplerden en sık görüleni karaciğer yağlanmasıdır. Karaciğer yağlanmasının tek başına çok fazla bir klinik değeri yoktur.

Genellikle batın ultrasonu yapılırken fark edilir. Tanısı için de zaten ultrasonografi'den yararlanılmaktadır.

Karaciğer yağlanmalarının yaklaşık beşte biri iltihap ve/veya fibrozis ile beraberdir. Bu duruma **steatohepatit** denir. Alkole bağlı olmayan steatohepatit'lerin % 20'si siroza kadar ilerleyebilir. Başka bir hastalığın sonucu oluşmadıkça tek başına kişiye bir zararı yoktur. Çok çabuk düzelebilir. Ancak aynı zamanda başka hastalıklarla beraber görülebileceğinden, karaciğer yağlanması olan kişilerde bu hastalıklar mutlaka araştırılmalıdır ve sonuca göre tedaviye başlanmalıdır (Kuray, 2006).

Alkole bağlı ise karaciğer yağlanması alkol kesildiğinde kısa sürede düzelir. Alkole bağlı olmayanların en önemli tedavisi kilo vermektir. Şeker hastalığında şeker seviyesinin iyi ayarlanması, kolesterol ve yağdan fakir diyet kullanılması gerekir. Bu önlemlere rağmen karaciğer enzimleri hala düşmemişse antioksidan ilaç kullanımı yararlı olabilir (Kuray, 2006).

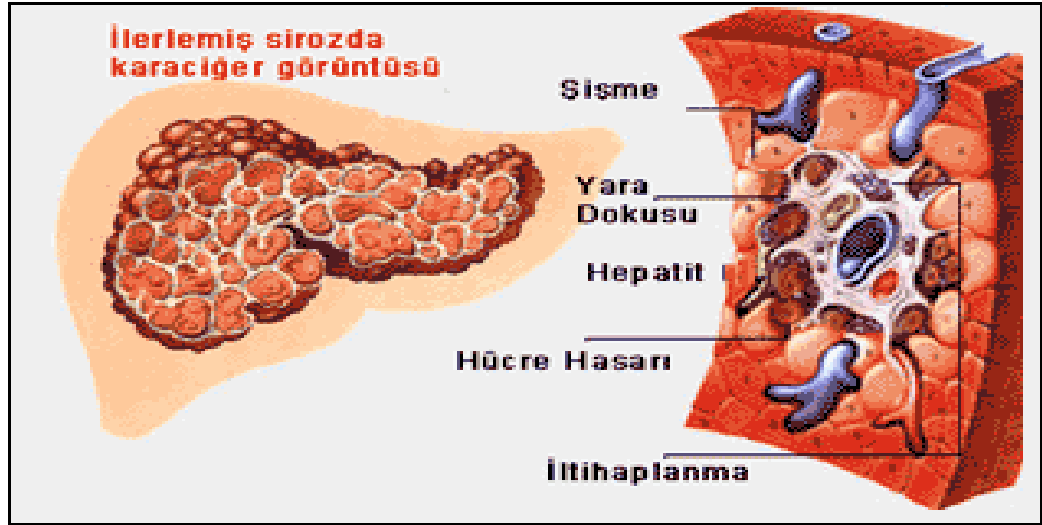
Genel anlamda karaciğer yağlanmasının herhangi bir özgül tedavisi yoktur. Lakin diyete dikkat etmek gerekir: İçki içilmemesi gerekir. Kolesterol içeren yiyecekler ( tere yağ, kuyrukyağı gibi hayvani yağlar, kuruyemişler, sakatat, yağlı et ve kıyma, tavuk derisi, yumurta ) kullanılmazsa iyi olur. Mümkün olduğunca yağsız yenmelidir. Paracetamol, kortizon, tetrasiklin gibi karaciğere zararlı ilaçlar sürekli kullanılmamalıdır (Kuray, 2006).

Karaciğerde siroza; toksik maddeler (karbon tetraklorür, alkol, fosfor, kloroform, manganez, arsenik, kömür katranı v.s. ) enfeksiyonlar ve parazit larvaları, karaciğerde alyuvar yıkımı sonucunda aşırı düzeyde hemosiderin birikimi gibi faktörler neden olmaktadır(Masaiki, 1988; Ariosto, 1989). Deneysel amaçlı olarak yapılan sirozda pek çok araştırmacı Karbon tetraklorid'i (CCl<sub>4</sub>) kullanmışlardır (Doi, 1991; Fischer, 1991).



## 2.4. Siroz ve Nedenleri

Siroz, karaciğer dokusunun düzeltilemez ve giderek artan biçimde tahrip olmasıdır. Bu bir enfeksiyon, zehirlenme veya başka bir hastalık sebebiyle olabilir. Normal karaciğer dokusunun yerini yara tamirinde kullanılan bağ dokusu ve yeni oluşan karaciğer hücrelerinin bulunduğu bölgeler kaplar. Karaciğer hücreleri ölürken onların yerini de bağ dokusu alır.



Şekil 2.4. İlerlemiş Sirozda Karaciğer Görüntüsü (Anonymous, 2000)

Başlangıçta karaciğer, normal faaliyetini sürdüremeyen hücrelerin yerini doldurmak için büyüyebilir. Zamanla daha fazla bağ dokusu oluşunca karaciğer küçülür. Bu durumda kanın buraya gelmesi zorlaşır. Kan akışı tersine dönüp karaciğere uğramadan genel dolaşıma atlar ve onun önemli besinlerini alıp götürür. Kanın akışındaki bu değişiklik dalağın büyümesine neden olur. Yemek borusunda varisler oluşur ve bunlar da kanayabilir. Eğer, sirozlu karaciğer kan kimyasını düzenlemekle ilgili işleri yapamaz ve parçalanmış maddeleri gerektiği gibi ayıklayıp çıkaramazsa, bunlar beyin üzerinde olumsuz etki yapar. Bu maddelerin kanda artması ellerin titremesine, zihinsel karışıklığa ve komaya (ensefalopati) neden olur.

Siroz, karaciğerin diffüz olarak fibrozis, nodül oluşumu ve rejenerasyon göstermesi ile karakterli geri dönüşsüz bir lezyon ve hepatositlerin ölümüne yol açan ve uzun süren süreçler, fibrozis ve rejenerasyonla birlikte olduklarında siroz ortaya

çıkar. Sirozun oluşma hızı ve seyri, etyolojiye göre değişiklik gösterir. Ölüm, hepatosellüler yetmezliğe ve/veya portal hipertansiyona bağlı olabilir. Bu hastalarda hepatosellüler karsinoma riski de artmıştır. Siroza neden olan durumlar şöyle sıralanabilir:

- Kronik viral hepatitler
- Alkolik karaciğer hastalığı
- Safra yolu hastalıkları
- Primer hemokromatozis
- Wilson hastalığı
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- İdiyopatik (kriptojenik)

Nodüller, milimetrik boyuttan santimetrelerce çapa kadar ulaşabilirler. Nodüllerin içinde terminal ven benzeri yapılar ve anormal portal alanlar bulunabilir. İğne biyopsileri, alınan örneğin özelliğine bağlı olarak, siroz tanısı koydurucu olabilecekleri gibi, bu açıdan yetersiz de olabilirler. Özellikle, sirotik nodüllerin santimetrelerce çapa ulaştığı ve hastalığın aktivite derecesinin düşük olduğu durumlarda, karaciğer iğne biyopsisi ile siroz olasılığını değerlendirmek mümkün olamayabilir (Anonim, 2004).

#### **2.4.1. Sirozun patolojik özellikleri**

Karaciğer başlangıçta büyümüş olsa bile, zamanla küçülür ve ağırlığı 1 kg'ın altına iner. Organın yüzeyi parlak ve düzgün değil, nodüler granüler görünümlüdür. Kesit yüzünde de nodularite görülür.

Histolojik olarak, asiner yapı bozulmuştur. Parankim, fibröz bantlarla çevrili nodüllere ayrılmıştır. Portal alanlar ile terminal venüllerin birbirleriyle ilişkileri bozulmuştur; bu yapılar fibröz bantlarla birleşmiş olabilir. Sirotik nodüllerde değişik derecelerde rejenerasyon izlenir. Fibröz septumlar üzerinde lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler bulunabilir. Fibröz bantlarla parankimin birbirine yaslandığı

alanlarda nekrozun ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun bulunuşu sirozun "aktif" olduğunu, hepatosit nekrozunun sürdüğünü gösterir. Ancak, yerleşmiş bir siroz tablosunda inflamasyon ve nekroza hemen hiç rastlanmaması da mümkündür (inaktif siroz).

Sirozların morfolojik bulguları genellikle tümüyle nonspesifiktir; morfolojik inceleme ile etyolojik tanı konulması çoğunlukla olanaksızdır. Ülkemizde sirozun en sık görülen nedeni viral hepatitlerdir. Burada siroz konusunda anlatılan genel kavramlar, "posthepatitik" veya "postnekrotik" olarak adlandırılan bu sirozlar için de geçerlidir (Anonim, 2004).

Siroza yol açan nedenlerin bir kısmı hiçbir zaman anlaşılabilir (kriptojenik siroz). Ancak, aslında doğumsal hastalıklar arasında olmalarına rağmen, karaciğerde süre giden bir zedelenmeye neden olarak siroz oluşturan bazı hastalıklar dışlanmadan bir sirozun "nedeni bilinmeyenler" sınıfına sokulmaması gerekir. Bu hastalıkların siroz öncesi dönemleri genellikle akut ve/veya kronik hepatitlerdekine benzer morfolojik özellikler gösterir. Sirozun yerleşmesinden sonraki morfolojik bulgular ise etiyolojiyi aydınlatmaya yardımcı nitelikte olmayabilir.

Siroz, oluştuğu takdirde kesin tedavisi yoktur. Oluşmasının engellenmesi için, oluşumuna yol açan etkenlerin ortadan kaldırılmasına çabalanmalıdır.

### **2.5. Serbest Radikaller**

Serbest radikaller, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan, paylaşılmamış elektron içeren reaktif ve kısa ömürlü atom veya moleküllerdir. Bu moleküller hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de ilaçların ve diğer zararlı kimyasal maddelerin etkisi ile oluşmaktadırlar (Cross ve ark., 1987; Del Maestro, 1980; Kehrer ve Smith, 1994). Çok kısa yaşam süreli(yaklaşık  $10^{-5}$  saniye) ancak yapılarındaki dengesizlik nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller[elektron alıcı (oksitleyici) veya elektron verici (redükleyici)] tüm hücre bileşenleri ile

etkileşebilme özelliği göstermektedir (Del Maestro, 1980; Kehrer ve Smith, 1994; Özalpan, 2001).

Serbest radikal molekülleri, antioksidan savunma gücü ile dinamik bir denge içinde bulunduğu sürece organizma için yararlıdır. Örneğin; fagositik hücreler tarafından mikroorganizmaların öldürülmesinin ana mekanizması serbest radikal üretimidir. Serbest radikaller apoptozisin tetikleyicisi, habercisi ve efektörü olarak görev yaparlar. Bu şekilde; aşırı hücre poliferasyonunu önleyerek homeostaziste yer alırlar. Serbest radikaller ikinci haberci olup, transkripsiyon faktörlerini aktive ederler. Hücreler arası haberleşmede görev alırlar. Hücrenin büyümesini sağlayan olayları düzenlerler. Sitozolda ve mitokondride üretilen serbest oksijen radikali, protein sistein kalıntılarının redoksunu düzenleyerek proteinlerin yapı ve işlevinin düzenlenmesinde rol oynarlar (Hatungil, 2002).

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemleri bulunmaktadır. Serbest radikallerin oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir (Halliwell, 1996; Nakazawa ve ark., 1996).



Şekil 2.5. Serbest radikallerde denge (Anonim, 2000)

Buna karşılık savunma azalır ya da bu zararlı bileşiklerin oluşum hızı sistemin savunma gücünü aşarsa, bu denge bozulup serbest radikallere bağlı zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır (Halliwell, 1996; Nakazawa ve ark.,1996).

Serbest radikallerin oluşum hızı, bunları etkisiz hale getiren veya azaltan CAT ve GPx gibi bazı endojen antioksidan enzimlerden oluşan savunma sistemlerinin hızı ile dengede olduğu sürece, organizma etkilenmez. Ancak bu denge bozulursa, serbest radikaller Zararlı olmaya başlar ve oksidatif stres olarak etkilerini gösterirler (Özdemir, 1993).

Biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelmektedirler. Serbest radikaller pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler örnek.  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mo}^{5+}$  gibi geçiş metallerinin de ortaklaşmamış elektronları olduğu halde serbest radikal olarak kabul edilmezler. Fakat bu iyonlar reaksiyonları katalize ettiklerinden dolayı serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar (Akkuş, 1995).

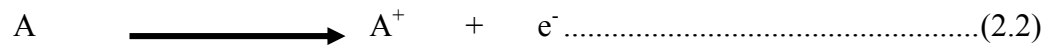
Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden  $\text{O}^{\bullet}$  oluşan radikallerdir (Akkuş, 1995). Oksijen radikal durumunda iken radikal olmayan yapılarla zor bir şekilde, serbest radikallerle ise kolayca reaksiyona girebilmektedirler (Cheeseman ve Slater, 1993; Riley, 1994). Oksijen radikalleri inflamasyon ve doku hasarı patogeneğinde rol aldıkları bilinen bileşiklerdir (Baki ve ark., 2000).

Serbest radikaller üç yolla meydana gelirler (Akkuş, 1995; Cheeseman ve Slater, 1993).

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi (Homolitik parçalanma ile radikal oluşumu)



2. Normal bir molekülden tek bir elektron un kaybı veya bir molekülün heterolitik bölünmesi (Heterolitik ayrılma ile iyon oluşumu)



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi veya transferi (Elektron transferi ile radikal oluşumu)



### 2.5.1. Serbest radikal kaynakları

Biyolojik sistemlerde serbest radikal oluşumu organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında olduğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisiyle de oluşmaktadır.

Serbest radikaller elektriksel olarak (+) yüklü (-) yüklü ve nötr olabilirler. Bir serbest radikal, radikal olmayan bir yapıyla reaksiyona girerse diğer bir serbest radikal oluşur. Serbest radikallerin bu özelliği onların zincir reaksiyonu oluşturmalarına olanak sağlar (Freeman ve Crapo, 1982).

Moleküler oksijenin canlılardaki toksik etkilerinin nedeni oksijen radikalleridir. Bu radikaller oksijene ihtiyaç duyan canlılarda, normal metabolik işlevler sırasında kaçınılmaz bir şekilde üretilmektedir. Bu sebeple normal metabolizma faaliyetleri sırasında okside-redüksiyonların ürünleri olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin % 98' i mitokondrinin solunum zincirinde kullanılırken; kullanılmayan % 1-2 lik oksijen ise tek yada çift elektron alarak ya süper oksit radikaline ya da hidrojen peroksitine indirgenir (Köse ve Doğan, 1992; Kılınç, 1986).

Oksijen molekülüne bir elektronun eklenmesi ile süperoksit radikali ( $\cdot O_2^-$ ) meydana gelir. Bu radikal tiol veya askorbat gibi indirgen ajanlardan gelen elektronları da alarak peroksitlere yıkılır ( $H_2O_2$ ). Oluşan bu peroksidinin de bakır ve demir şelatları ile reaksiyona girerek hidroksil radikaline ( $OH\cdot$ ) dönüştürüldüğü kanıtlanmıştır (Wolff ve ark., 1986).

Serbest radikaller, hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşurlar.

Çizelge 2.1. Hücredeki serbest oksijen radikali kaynakları (Cross ve ark., 1987)

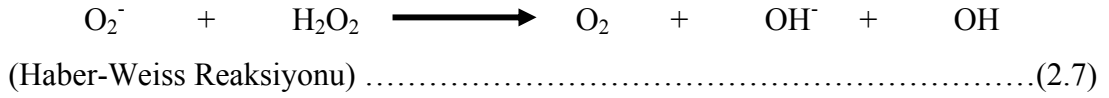
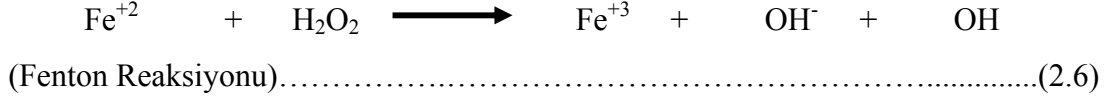
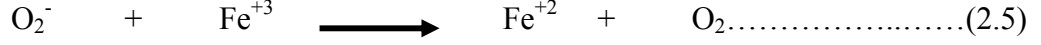
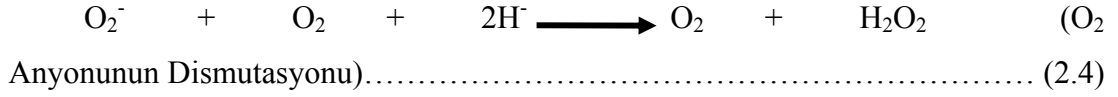
Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mitokondriyal elektron transport zinciri	İlaç oksidasyonları (Ör. Parasetamol, CCl <sub>4</sub> )
Kloroplast elektron transport zinciri	İyonize radyasyon
Oksidan enzimler: Ksantin oksidaz	Güneş ışığı
İndolamin dioksijenaz	X- ışınları
Triptofan dioksijenaz	UV- ışınları
Galaktoz oksidaz	Isı şoku
Siklooksijenaz	Glutasyonu okside eden maddeler
Lipooksijenaz	Ortam havası
Mono aminooksidaz	Sigara dumanı
Fagositik hücreler:	Ozon
Nötrofiller	Kükürtdioksit
Monosit ve makrofajlar	Egzos gazları
Eozinofiller	
Endotelial hücreler	
Oto-oksidasyon reaksiyonları (Fe <sup>+2</sup> , epinefrin)	

### 2.5.1.1. Endojen serbest radikal kaynakları

Katekolaminler, hidrokarbonlar, tiyoller, flavinler ve antibiyotiklerin otooksidasyonu, enzimler ve proteinler (ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, hemoglobin), mitokondriyal elektron transportu, lipooksijenaz, prostoglandin, NADPH oksidaz, iskemi, travma, oksidazlar ve flavoproteinler bilinen serbest radikal oluşturan kaynaklardır (Akkuş, 1995).

Mitokondriyal elektron transportu, İskemi reperfüzyon olaylarında ksantin oksidoredüktazı, Aktive olmuş fagositler, Eser elementlerin varlığında meydana gelen Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları (Kılınç, 1986).

Serbest oksijen radikallerinin hepsi toksik etkilidir. Tüm hücresel yapılar ile irreversibl olarak hasar verecek şekilde etkileşim gösterir. Oksidatif stres adı verilen bu hasar, hücrede ciddi fonksiyon bozukluklarına (hipoksi, doku iskemi-reperfüzyonu, inflamasyon v.s.), sonuçta da hücre ölümüne yol açabilmektedir (Reither ve ark., 1993). Oksijen radikalleri, Süperoksit anyonunun geçiş metallerinin katalitik etkisiyle son derece aktif hidroksil radikallerine dönüşebilmektedir (Haber-Weiss Reaksiyonu). Süperoksit radikallerinin enzimatik ya da spontan dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit de hidroksil radikallerinin üretilmesine olanak sağlamaktadır (Fenton Reaksiyonu) (Köse ve Doğan, 1993).



### 2.5.1.2. Ekzojen serbest radikal kaynakları

İlaçlar, çevresel etmenler (radyasyon v.s.) ve diyetel etmenler olarak 3 gruba alınabilir. Uzun süreli alkol alımı, deneysel olarak kullanılan kimyasallar (karbon tetraklorür, fosfor, kloroform v.s.) organizmanın önemli organlarında (karaciğer, kalp, mide, bağırsaklar v.s.) dejenerasyona neden olur. Ekzojen kaynaklı serbest radikaller canlının geri dönüşümü olmayan harabiyetler (siroz, tümör, kanser v.s.) oluşumuna hatta canlının ölümüne bile sebebiyet vermektedir. Antineoplastik ajanlar (Nitrofurantoin, bleomisin, doxorubicin, adriyamisin), uyuşturucu, radyasyon, alkol, aktive olmuş fagositler, hiperoksi, pestisidler, sigara dumanı, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar ve strete artan katekolaminlerin oksidasyonu serbest radikal kaynağıdır (Akkuş, 1995).

Karbon tetraklorür ile deneysel olarak oluşturulan intoksikasyondan ve sirozdan pekçok organ (karaciğer, dalak, pankreas, timus, lenf düğümleri, akciğerler, kalp) (Vural, 1984; Guyton, 1991; Masaiki ve ark., 1988; Özeki ve ark., 1985) ile sistem doğrudan veya dolaylı bir şekilde etkilenmektedir. Bu sistemlerin basında ise kan - dolasım sistemi, solunum sistemi, boşaltım sistemi, sinir sistemi gelmektedir.

Ekzojen kaynaklı etmenler arasında karbon tetraklorür, parasetamol gibi ilaç toksifikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği yapan fitokimyasal maddeler, sigara dumanı, solventler gibi çevresel faktörler, nitrofurantoin, bleomisin,



doksorubisin ve adriamisin gibi antineoplastik ajanlar, alkol ve uyuşturucular gibi alışkanlık yapıcı maddeler bulunması nedeniyle serbest radikaller toksikolojik açıdan da önemlidir (Sinclair ve ark., 1990).

### 2.5.2. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarlar

Lipit, karbonhidrat, protein ve DNA'yı oksitleyerek biyolojik sistemlerde ağır hücre zedelenmelerine neden olurlar (Uysal ve ark., 1998). Bu radikallerin önemli bir kısmı antioksidanlar ve bazı enzimatik savunma sistemleri tarafından etkisizleştirirler. Oksidan maddelerin oluşumu ile savunma mekanizmalarının işleyişi arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin oksidan baskının artması yönünde bozulması hücrelerin veya organizmanın hasarı ile sonuçlanabilir (Freeman ve Crapo, 1982; Slater, 1984; Halliwell ve Gutteridge, 1982; Hocstein ve Atallah, 1988).

Çizelge 2.2. Serbest radikallerin hücrede verdiği zararlı etkiler (Yanbeyi, 1999)

Doymamış yağlar	Kolesterol ve yağ asitlerinde oksidasyon Lipidlerde çapraz bağlanmalar Organel ve hücrelerde çapraz bağlanmalar
Karbonhidratlar	Polisakkaritlerin depolimerizasyonu
Nükleik asit bazları	Hidroksilasyonlar Mutasyonlar, kimyasal modifikasyonlar Şekerlerde benzer reaksiyonlar
Kükürtlü aminoasitler	Protein denatürasyonu ve çaprazlanma Enzimlerde inhibisyon
Proteinler	Peptid zincirlerinde kopma Denatürasyon
Nükleik asitler	Tek ve çift iplikçik kırılmaları Proteinlerde çapraz bağlar Baz içermeyen bölgeler

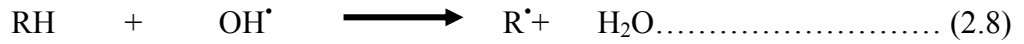
Oksidan etki sonucu oluşan hasarın büyüklüğü hasar üretilme hızı ile oksidatif harabiyeti önleyen, sınırlayan ya da kısmen tamir eden koruyucu mekanizmalar arasındaki dengeye bağlıdır (Freeman ve Crapo, 1982; Slater, 1984; Halliwell ve Gutteridge, 1982; Hocstein ve Atallah, 1988).

Serbest oksijen radikalleri, hücrenin önemli komponentleri olan

- Proteinlere
- Nükleik asit ve DNA'ya
- Karbonhidratlara
- Lipitler üzerine etki eder.

### 2.5.3. Lipid peroksidasyonu

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipitler üzerine yaptığı etkidir ki bu lipit peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipit peroksidasyonu doymamış yağ asitlerinin süperoksit radikalleri tarafından peroksitler, alkoller, aldehitler, hidroksi yağ asitleri, etan ve pentan gibi çeşitli ürünlere yıkılması reaksiyonudur (Köse ve Doğan, 1992). Radikal, lipit molekülünden (poliansature yağ asitlerinin) alfa-metilen gruplarından bir H atomu çıkartarak karbon merkezli lipit radikalinin (R<sup>•</sup>) oluşmasına yol açmaktadır (Niki, 1987; Akkuş, 1995; Wolff, 1986).



Oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir hidroperoksit ve yeni bir yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Başlayan zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle devamlı olarak artan bir hızda devam eder.

Hidroperoksitler ve bunlara bağlı oluşan serbest radikaller ya birbirleri ile reaksiyona girip inaktif kondenzasyon ürünlerini vererek ya da tepkimeye değişik yapı ve yetenekteki bazı bileşiklerin (antioksidanlar) girmesiyle zincir uzaması durdurulur (Burton ve Traber, 1989; Ball ve ark., 1986).

Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri membranlardaki lipit peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonu sonucu

membranlarda yapısal ve fonksiyonel hücre hasarı oluşur. Malondialdehit (MDA) gibi ürünlerin ölçümü lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Özer ve ark., 2004).

Serbest radikallerin organizma üzerindeki etkilerini öncelikli olarak membran lipidleri üzerinde lipid peroksidasyonu meydana getirerek göstermektedirler. Lipid peroksidasyonu membran yapısına ve diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Membran geçirgenliği ve membran akışkanlığı ciddi şekilde etkilenir. Lipid peroksidasyonunun yıkımından oluşan ürünlerden biri MDA'dır. Bu protein ve fosfolipidlerle çapraz bağ ve polimerizasyon yaparak özelliklerinin kaybolmasını sağlar. MDA miktarı, tiyobarbitirik asit testi ile ölçülebilmektedir ayrıca lipid peroksidasyonunun derecesini gösterir (Esterbauer, 1982; Halliwell, 1994).

MDA, deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intristik membran özelliklerini değiştirir. Hücrenin her tarafına dağılarak, özellikle sülfidril içeren enzimleri inaktive eder. Nükleik asitlerle etkileşmeye girerek genetik şifreden mutasyonlara yol açar (Freeman ve Crapo, 1982).

## **2.6. Bitkilerle Tedavi**

Çok eski yıllardan beri hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkiler günümüzde de önemini devam ettirmektedir. Gerek ilaçların yapımında gerek sentetik ilaçlarla birlikte kullanılmaları bitkilerin hayatımızdaki rolünü ortaya koymaktadır.

İnsanoğlu ilk çağlarda, hastalıkları iyileştirebilmek için tabiata, hayvanlara ve özellikle de bitkilere yönelmiştir. Sınama ve yanılma yöntemiyle bazen etkili bitkiler bulunup onlardan istifade edilmiştir (Kalaycıoğlu ve ark., 1994).

Türkiye on bine yakın bitki türü ile dünyanın en zengin florasına sahip ülkelerden biri olmanın yanı sıra köklü bir kültüre de sahiptir. Bu durum, bitkisel ilaçların daha etkili, daha toksik ve daha pahalı olan sentetik ilaçlarla bir arada

kullanılmalarında tamamlayıcı olarak rol oynamalarına olanak sağlamaktadır (Verastegui, 1996 ).

Bitkisel kaynaklı bu maddeler günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. Bitkisel maddeler ve diğer maddelere genelde antioksidan maddeler denmektedir. Antioksidan maddeler, oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltmaları veya tümüyle yok etmelerinden dolayı tıp alanlarında farklı isimlerle lanse edilmeye başlanmış olup zaman içinde son halini almıştır(Anonim, 2004). Bitkisel ilaç kullanılarak yapılan tedaviye “Bitkilerle Tedavi” (fitoterapi) kelimesinin yanında fitofarmakoterapi adı da verilmektedir (Süzer ve ark., 2004).

### **2.6.1. Antioksidanlar**

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için organizmada birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma sistemleri” ya da kısaca “antioksidanlar” olarak bilinirler. Hücrenin hem sıvı hem de membran kısımlarında bulunabilirler.

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük moleküller bu tip bir etki gösterirler. Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini engellemek üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir.

Serbest radikallerle antioksidanlar birbirlerini etkileyerek (bir hidrojen aktarımı ile) aktivitelerini azaltır ya da inaktif şekle dönüştürür. Bu olaya bastırıcı etki adı verilir. Vitaminler, flavonoidler, trimetazidin (antiiskemik bir ajan) bu tarz bir etkiye sahiptirler (Akkuş, 1995).

Antioksidanlar; endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılırlar. Endojen antioksidanlar ise enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

### 2.6.1.1. Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar kendi aralarında enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlar olarak kendi arasında gruplara ayrılır.

İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzimleridir. SOD'un yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'de ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler metaloenzim olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P - karoten ve  $\alpha$ -l antitripsin sorumludur (Halliwell, 1991).

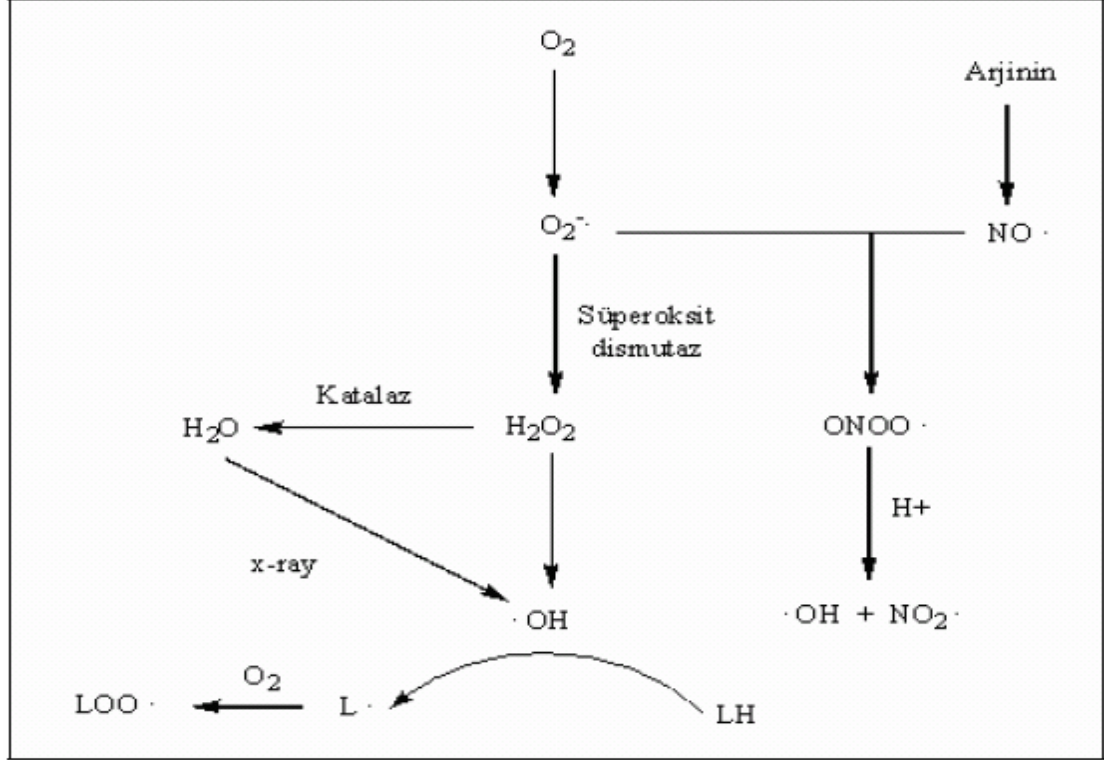
Çizelge 2.3. Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi (Yanbeyi, 1999; Dikici, 1999)

Enzimatik	Nonenzimatik	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutatyon (GSH)	Albümin
Katalaz (KAT)	$\alpha$ -Tokoferol (vit E)	Seruloplazmin
Glutatyon peroksidaz (GSH-Px)	Askorbat (vit C)	Transferrin
Fosfolipid hidroperoksit glutatyon	$\beta$ -Karoten	Ferritin
Peroksidaz (PLGSH-Px)	Flavonoidler	Laktoferrin
Glutatyon S-transferaz (GST)	Ürat	Melatonin
Glutatyon redüktaz (GSSG-R)	Bilirubin	Sistein

Enzimatik antioksidanlar: Süperoksit dismutaz, Katalaz, Glutatyon peroksidaz, Mitokondrial sitokrom oksidaz enzimatik antioksidanları oluşturan süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon gibi redoks siklusunda yer alan enzimler, hücre içindeki primer korunma sistemini meydana getirirler. Bunlar serbest radikal zincir tepkimesinin başlaması için gerekli olan serbest radikal miktarını azalttıklarından, primer antioksidanlar olarak tanımlanırlar (Ferrari ve ark., 1991; Fridovich, 1978; Shlafer ve ark., 1992).

Fitoöstrojenler ailesinden; soy izoflavonların konjuge halka yapıları ve hidroksil grupları sayesinde potansiyel antioksidan olarak, süperoksit anyonları ve lipid peroksid radikallerini temizledikleri ve serbest radikaller ile ilişkili olaylarda hidrojenasyon veya kompleks yapılar oluşturarak okside edici ajanları stabilize

edebildikleri gösterilmiştir (Bahçecioğlu, 1999; Nagata ve ark., 1999; Kelly ve ark., 2002; Kulling ve ark., 2002).



Şekil 2.6. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu (Stahl ve ark., 2002)

**Sitokrom oksidaz:** Solunum zincirinin en son basamağı olan sitokrom oksidaz bakır içeren bir enzimdir. Bu reaksiyon, fizyolojik şartlar altında sürekli oluşmakta ve süper oksit radikallerinin suya dönüşümünü sağlamak suretiyle oksidatif hasarı/stresi engellemektedir (Akkuş, 1995).



**Süperoksit dismutaz (SOD):** Süperoksit dismutaz (SOD), süperoksitin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Bu haliyle lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür. SOD'la katalizlenen reaksiyonların hızı kendiliğinden gerçekleşen reaksiyonların 4000 katıdır (Royson, 1988; Yalçın, 1998).

Süperoksit radikalinin ortamdaki temizlendiği tepkimeye dismutasyon tepkimesi denir. Bu tepkime SOD enzimi tarafından iki süperoksit radikali kendi aralarında etkileşerek H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> oluşur (Kılınç ve Kılınç, 2002).



**Katalaz (KAT):** Katalaz (KAT), tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren bir hemoproteindir. Hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya katalizler (Akkuş, 1995).



Katalaz; kanser, diabet, katarakt, retinopati, arteroskleroz, iskemik-reperfüzyon hasarı, artrit, nörodejeneratif hastalıklar, beslenme yetersizliği ve yaşlanmayı içine alan pek çok patolojik şartlarda ortaya çıkan oksidatif strese karşı savunmada antioksidan sistemin öncelikli bir enzimidir (Serin, 1998).

**Glutasyon peroksidaz (GSH-Px):** Glutasyon peroksidaz primer enzimatik savunma sistemi olup, mitokondrilerde ve sitosolde bulunur. Hücreleri, organik hidroperoksitler ve hidrojen peroksitler tarafından oluşturulan oksidatif tahribata karşı korur. GSH-Px 2 adet glutasyon molekülünü 1 adet glutasyon disülfite okside etmektedir (Yalçın, 1998; Mates, 2000).

Bu enzimin varlığı ilk defa Mills tarafından 1957 yılında memeli eritrositlerinde saptanmıştır. Endotel hücrelerinde özellikle akciğerde en etkili enzimidir (Mungan, 1996).

GSH-Px, aşağıdaki reaksiyonları katalizler (Akkuş, 1995; Yalçın, 1998; Mates, 2000).



Membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkole indirgeyen fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) da selenyum atomu içerir. Ve monomerik yapıdadır. Ayrıca sitozolik bir enzimdir. Membrana bağlı antioksidan olan vitamin E'nin yetersiz olduğu durumlarda PLGSH-Px membranın peroksidasyonuna karşı korunmasını sağlar (Halliwell, 1990; Akkuş, 1995).



Hidroperoksitlerin redükte olması ile meydana gelen GSSG, glutatyon redüktazı (GSSG-R) katalizlediği reaksiyon ile tekrar GSH'a dönüşür.



GSH-Px'in, hücredeki dağılımı, GSSG-R'a bağımlıdır. Her iki enzim de sitozolde en yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Halliwell, 1990; Akkuş, 1995).

**Enzimatik olmayan (Nonenzimatik) antioksidanlar:** Lipid Fazda Olanlar [E Vitamini ( $\alpha$ -tokoferol),  $\beta$ -karoten], Sıvı Fazda Olanlar [C vitamini, Ürik Asit, Transferin, Ferritin, Albumin, Glutatyon, Sistein, Laktoferrin, Serüloplazmin, Hemoglobin, Miyogloblin, Billuribin].



**C vitamini (Askorbik asit):** C vitamini suda çözünen ve vücutta sentezlenemeyen bir bileşiktir. Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar. Güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı aynı zamanda güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikali ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler. C vitamini aynı zamanda oksidan etki de göstermektedir. C vitamini ferri demiri ( $Fe^{+3}$ ), ferro demire ( $Fe^{+2}$ ) indirgeyen süperoksit radikali dışındaki tek hücrel ajandır. Kollajen sentezinde lizin ve prolin hidroksilasyonu için gereklidir (Akkuş, 1995).

Bitkilerde karotenoidler, hayvanlarda retinol esteri bulunur. Balık, et, karaciğer, havuç, domates, yeşil yapraklı bitkiler, portakal gibi narenciyelerde bol miktarda bulunur. Retinol bağırsaklardan tümüyle emilirken karotenoidlerin 1/3 kadarı emilir (Niki, 1987; Frei, 1994).

Yapılmış olan birçok çalışmada karaciğer hastalıklarında oksidatif stres ve buna bağlı olarak ortaya çıkan karaciğer hasarı ile fibrozis arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Shimiziu, 2001; Shimiziu, 2003). Yapısında major olarak flavonoid ve terpenoidleri içeren Gingko biloba ekstraktı (EgB761) uygulamasının,  $CCl_4$  ile deneysel karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir (Bahçecioğlu, 1999). Yine sıçanlarda  $CCl_4$  ile oluşturulan hepatoksisiteye karşı Ginseng bileşiklerinin de koruyucu antioksidan özellikler gösterdiği rapor edilmiştir (Jeong ve ark., 1996).

Kateşinler, bitkilerde yaygın olarak bulunur ve antioksidan özellikleri olan flavonoid ailesinin altı sınıfından, flavan grubuna dahil polifenolik bileşiklerdir (Galati ve ark., 2002; Peterson, 1995). Flavonoidlerin flavan sınıfından olup, şarap, elma kabuğu ve farklı çay türlerinde, özellikle yeşil çayda bulunan bir polifenoldür (Peterson, 1995; Soleas ve ark., 2002). Yapılan bazı çalışmalarda, kateşinin lipid peroksidasyon oluşumuna bağlı olarak, artan MDA düzeyini önemli ölçüde engellediği gösterilmiştir (Chan ve ark., 2002; Hadler, 1998).

*N. sativa* 'nın toksisitesi üzerine yapılan bir çalışmada düşük miktarda toksisitesinin olduğu belirtilmiştir. Serum kolesterol, trigliserid ve glikoz düzeyini ve lökosit ve platelet miktarını azalttığı, hematokrit ve hemoglobin düzeyini arttırdığı bildirilmiştir (Zaoui ve ark., 2002).

Tıbbi bitkilerden *Hypericum perforatum L.*'un çiçekli dalları zeytinyağı içerisinde bir müddet bırakıldıktan sonra, bu yağ yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır (Baytop, 1972).

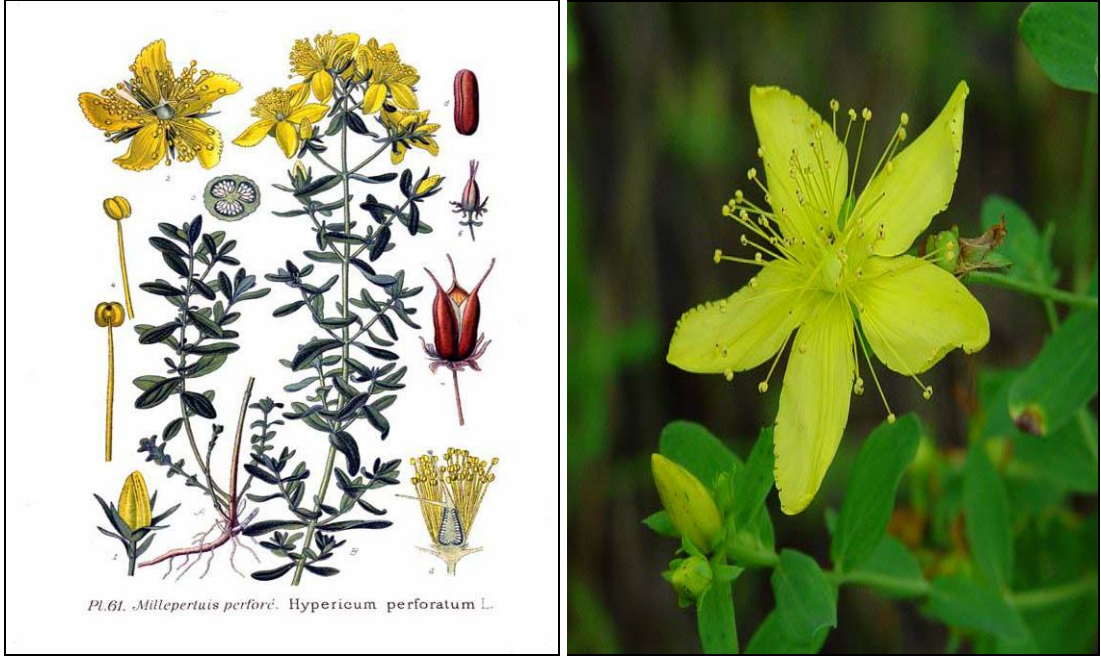
CCl<sub>4</sub>'ün sebep olduğu karaciğer hasarı üzerine *Nigella sativa* tohumlarının yapılan çalışmada lipid peroksidasyonu üzerine etkili olduğu ALT, AST ve MDA düzeyleri üzerinde antioksidan savunma sisteminin aktivitesini artırdığı ve karaciğer hasarını önlediği görülmüştür (İlhan, 2005).

## 2.7. Ekstreleri Kullanılan Bitkiler

Çalışmamızda, kullanılan bitkiler sırasıyla binbirdelik otu [(*Hypericum perforatum L.*), ısırgan otu (*Urtica dioica L.*)], yeşil çay (*Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*)] dir.

### 2.7.1. Binbir delik otu (*Hypericum perforatum L.*) ekstresi

Ülkemizde sarı kantaron, binbirdelikotu, kanotu, kılıçotu, koyunkıran, kuzukıran, mayasilotu ve yaraotu gibi yöresel adlarla bilinen *Hypericum perforatum L.*, *Clubiaceae(Guttiferae)* familyasına bağlı bir bitkidir. Kökeni Avrupa, Asya, Avustralya ve Amerika' nın bir kısmı olan *Hypericum* cinsinin dünyada 400 kadar, Avrupa'da 10 kadar (Marquard, 2001; Witchl, 1986).ve Türkiye'de de 70 kadar türü (Baytop, 1999) bulunmaktadır.



Şekil 2.7. Binbirdelik otu (*Hypericum perforatum* L.). Bitkisi (Anonymous, 2000; Anonymous, 2005)

**Binibirdelikotu yapısında: Tanen (tannin), uçucu yağlar (carophyllene, pinene, limonene, myrcene), flavon türevleri (flavonoids; quercitrin, quercitin, rutin), hipericin (hypericin, pseudohypericin), karoten (carotene), Vitamin C ve resin** içermektedir (Baytop, 1972; Ceylan, 1995).

*Hypericum perforatum* L., çok eskiden beri yaraları iyi edici olarak bilinen bir tıbbi bitkidir. Günümüzde ise, dâhilen antispazmotik, kabız, yatıştırıcı ve kurt düşürücü ve antidepresif haricen ise, antiseptik olarak kullanılır (Baytop, 1999; Witchl, 1984). Son yıllarda yapılan çalışmalarda karaciğer üzerine koruyucu etkisinin de olduğu belirlenmiştir (Aydın, 1990). Bitkinin etken maddesi olan hypericin retroviral aktiviteye sahip bir maddedir. Bu nedenle AIDS ile bağlantısı tesbit edilmiştir (Bohn ve ark., 1996).

Ülkemizde ithal izni verilen ve içeriğinde *Hypericum perforatum* L. bulunan preparatlar bulunmaktadır (Özçelikay, 1997). Çay şeklinde ve hazır tablet veya kapsül halinde preparatları mevcuttur.

Karaciğerde bulunan sitokrom CYP3A4 enzimin metabolik aktivitesini artırır. Buna bağlı olarak bu enzimle metabolize olan bazı önemli antiviral ilaçlar (indinavir), etinil östradiol ve siklosporinin plazma konsantrasyonunu azaltır (Gürün, 2004).

Yapılan çalışma sonunda elde edilen sonuçlara göre en yüksek antibakteriyel aktiviteye *Hypericum perforatum* ekstraktı ile ulaşılmıştır (Keleş ve ark., 2001).

Sarı Kantaron Ekstresi: Özellikle Avrupa ve Amerika'da çay yerine, bitkinin çiçek, yaprak ve saplarından elde edilen ve kapsül şeklinde satılan ekstresi de kullanılmaktadır. Kronik yorgunluk sendromunda, menopoz dönemindeki sıkıntı, stres ve gerginliklerin giderilmesinde faydalıdır.

Son zamanlarda klinik deneyler sonucunda antidepresan aktivitesi kanıtlanan *Hypericum perforatum* L.'nin dünyada kullanımı yaygın hale gelmiştir (Linde ve ark. 1996, Desmet ve Mohen 1996). *H. perforatum* L. kanser, şeker hastalığı, kronik romatizma, mide ülseri, mide-barsak hastalıkları, diüretik yatıştırıcı ve karaciğer-safra rahatsızlıkları, sarılık, bronşit, diyare, dizanteri (Duke 1985), yanısıra boğaz enfeksiyonları (Tümen ve Sekendiz 1989), soğuk algınlıkları, kurt düşürücü, antiseptik, yara iyileştirici olarak (Duke 1985, Özyurt 1992, Baytop 1999) özellikle yanık yaralarının tedavisinde (Özyurt 1992, Baytop 1999), ve “evrensel antidot” (Heltom ve Hylton 1979), gibi çeşitli amaçlarla da kullanılmaktadır.

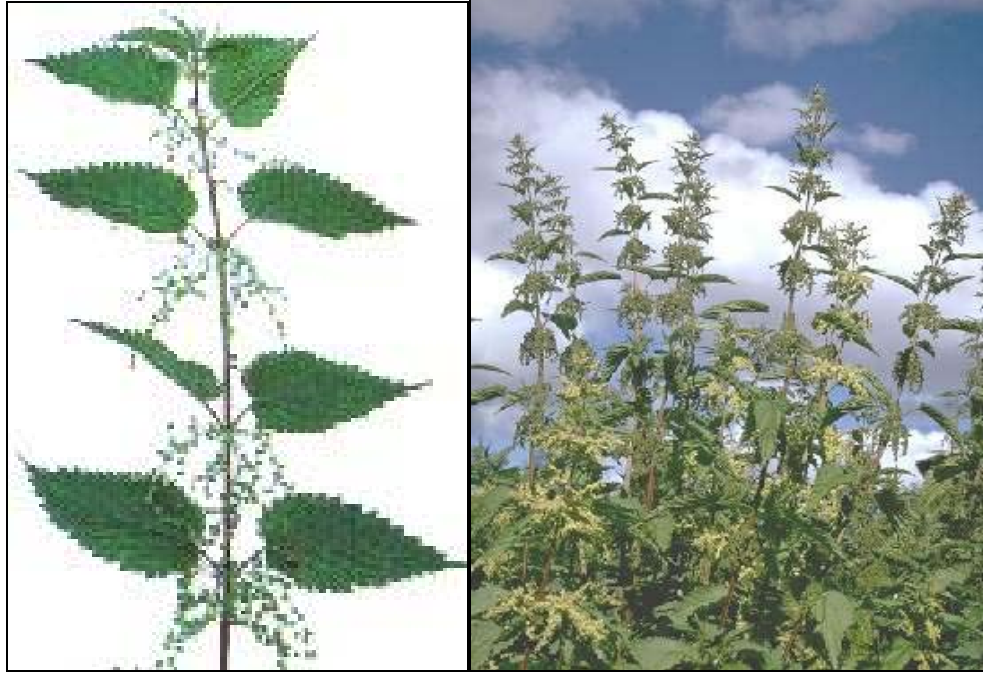
### 2.7.2. Isırgan otu (*Urtica dioica* L.) ekstresi

Latince adı olan *Urtica dioica* L. yakan anlamına gelen urere (bitkinin üzeri dokununca yakan ince tüylerle kaplı olduğundan) ve iki ev anlamına gelen dioica (bitki genellikle ya erkek veya dişi olarak iki çeşit çiçek verir) kelimelerinden türemiştir. Isırganotugiller familyası (*Urticaceae*) Urticales takımı içerisinde, her iki yarım kürenin tropikal ve subtropikal alanlarında yaygınlaşan geniş bir gruptur (Mabberley, 1997). Anadolu'daki yöresel adları dızlağan, çızlağan, cızgan, dalagan,

cınçar, ağdalak, ısırgı ve ısırganotudur (Baytop, 1999). Isırgan otu, birçok rahatsızlığa iyi gelen ve sonbahardan ilkbaharın sonuna kadar bahçelerde bol miktarda yetişen bir bitkidir.

Birinci yüzyılda Yunan hekimler Dioskorides ve Galen ısırganotu yapraklarının diüretik ve laksatif özellikte olduğunu ve astım, akciğer iltihabı gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığını rapor etmişlerdir. Buna benzer olarak ısırganotu hemen her ülkede halk hekimliğinde kullanılmaktadır. Isırganotu yaprakları ve tohumlarının tek başına ya da diğer bitkilerle birlikte diyabet, ekzema, hemoroit, karaciğer iltihaplanması, anemi, romatizma ve prostat kanseri gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Konrad ve ark., 2000; Leporatti ve Corradi, 2001; Miraldi ve ark., 2001; Petlevski ve ark., 2001). Bitkinin analjezik ve ağrı kesici (Yongna ve ark., 2005), antimikrobiyal (Gülçin ve ark., 2004; Uzun ve ark., 2004), antibakteriyel (Aksu ve Kaya, 2004), tansiyon düşürücü ve antidiyabetik (Newall ve ark., 1996; Ziyat ve ark., 1997; Bnouham ve ark., 2003; Farzami ve ark., 2003), kardiyovasküler (Testai ve ark., 2002), diüretik (Tahri ve ark., 2000), antiinflamatuvar (mafsal ağrılarını giderici), (Randall ve ark., 1999) ve antiromatizmal (Riehemann ve ark., 1999) etkilerini bildiren pek çok araştırma mevcuttur.

Isırganotu (*Urtica* spp.) her iki yarım kürenin tropik ve subtropik bölgelerinde yetişmekte ve bünyesindeki çok yönlü kimyasal zenginliklerden dolayı tüm bitki kısımları geçmişten günümüze halk hekimliği, gıda, boya, lif sanayi, gübre ve kozmetik amaçlarla kullanılmaktadır (Manganelli ve ark., 2005). Yaklaşık 1m uzunluğundadır. Gövdesi dört köşesidir ve yakıcı bir sıvı içeren kıl görünümlü borucuklarla kaplıdır.



Şekil 2.8. Isırtgan otu (*Urtica dioica L.*) bitkisi (Anonim, 2005)

Yaprak yüzeyinde bulunan yakıcı tüylerinde çeşitli kimyasal maddeler bulunmaktadır. Isırganotunun bu yakıcı özelliği formik asit, histamin, serotonin ve kolinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Isırganotu yaprakları mineraller, klorofil, amino asitler, lesitin, karetenoidler, flavonoidler, steroller, taninler ve vitaminlerce zengindir. Bitki kökleri scopoletin, steroller, yağ asitleri, polisakkaritler ve izolectin gibi kimyasal maddeler bulundurur (Taylor, 2005).

Isırgan otunun temel kimyasal içeriğinde; asetofenon, asetilkolin, aglutinin, alkaloidler, astragalin, butiric asit, kafeic asit, karbonik asit, klorojenik asit, klorofil, kolin, kumarik asit, folasin, formik asit, fridelin, histamin, kaemferoller, koproporipirin, lectinler, lecitin, lignanlar, linoleik asit, linolenik asit, neoolivil, palmitik asit, pantotenik asit, quersetin, quinik asit, scopoletin, serotonin, stesteroller, stigmasterol, suksinik asit, terpenler, violaxanthin, ksantofil bulunur (Taylor, 2005).

Tohumlar, öncelikle organizmayı uyarıcı, güçlendirici ve savunma gücünü artırıcı özelliklere sahip olduğu için, yaşlılarda güçlendirici amaçlı olarak kullanılabilir. Yeşil ısırgan otu, sapın dibinden kesilerek, romatizma, gut, eklem deformasyonu, siyatik ve lumbagoya karşı, doğrudan hasta bölgeye sürülerek de

kullanılabilir. Bitkinin yakıcı tüylerinin deriyi tahriş etmesiyle, uzun süreli, rahatlatıcı bir sıcaklık oluşur ve ağrı diner.

Isırgan otu yaprakları histamin serotonin ve kolin gibi aminleri, formik asid, flavonoidler, uçucu yağlar, tanin içerirler. Bitkinin yakıcı etkisi histamin ve formik asidden kaynaklanmaktadır. Isırgan otu yaprakları C vitamini ve kalsiyum, magnezyum, demir ve potasyum gibi mineralleri de içerirler. Bütün bu besleyici özellikleri ile yaraların iyileşmesinde vücudu kuvvetlendirici bir rol oynar.

Saç Yıkamak: 4-5 avuç taze veya kurutulmuş yaprak, 5 litre suya koyulur, ağır ateşte kaynama derecesine kadar ısıtılır, 5 dakika demlendikten sonra süzülür. Kök kullanıldığında ise, 2 avuç dolusu ince kıyılmış kök, 10-12 saat soğuk suda bekletilir, sonra kaynama derecesine kadar ısıtılır ve demlenmesi için 10 dakika beklendikten sonra süzülür. Bu durumda, saç yıkamak için sodalı sabun gerekir (Treben, 2006; Baytop, 1972; Eröztürk, 2000).

Phalloidin verilen sıçanlarda E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol), N-asetil-sistein, penisilin-G ve *Urtica dioica L.* (ısırgan otu) meyvesi eterik yağının sindirim sistemi ve karaciğer üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmış ve yapılan çalışma sonunda serum total bilirubin değerinin *Urtica dioica* grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği saptandı (Özbek ve ark., 2005).

Türkiye’de yetişen ve halk arasında çeşitli amaçlarla kullanılan bazı bitkilerin sulu ekstreleri üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmada *Urtica dioica L.* ve *Plantago major* sulu ekstreleri genotoksik etkili bulunmuştur (Anderson, 1997).

*Urtica dioica L.* ekstresinin genotoksik etkilerinin görülmesine rağmen halk arasında tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle ekstrenin taşıdığı etken maddeleri gruplandırmak için fraksiyonlandırılmış ve bu fraksiyonlar da genotoksik açıdan incelenmiştir.

Bu fraksiyonlar incelendiğinde sulu ekstre ile kloroformlu fraksiyonun genotoksik etkileri benzer olmasına rağmen fenolik maddeler özellikle flavonoitler



yönünden zengin olan etil asetat fraksiyonunun negatif kontrole çok yakın değerlere sahip olduğu yani toksik etkisinin doza bağlı olarak az olduğu görülmüştür (Başaran, 2002).

### 2.7.3. Yeşil çay (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) extresi

çaygiller (Theaceae) familyasından anavatanı, batıda Assam-Birmanya sınırı boyunca uzanan Nagaland, Manipur ve Lushai tepeleri, doğuda Çin ve güneyde Birmanya ve Tayland tepelerinden Vietnam içlerine kadar uzanan bölgeler arasında kalan yelpaze biçimli bir alanın oluşturduğu kabul edilen çalı türü. Çay, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze olarak bilinen bir bitkinin yapraklarından elde edilen ve dünyada sudan sonra 2. sırada yer alan en yaygın bir içecektir. Üç farklı şekilde elde edilen çay; yeşil çay, siyah çay ve oolong çay olarak bilinmektedir (Çelik, 2006).



Şekil 2.9. Yeşil çay [*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze] bitkisi (Anonymous, 2003; Anonymous, 2005)

Yapılan birçok test sonucunda, siyah ve yeşil çayın benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür. Son yıllarda sağlıkla ilgili yayınlanan raporlar nedeniyle ilgiyi



üstüne toplamıştır. İnsan vücudunu birçok yönden etkileyen çay, 4000'den çok kimyasal madde içermektedir (Çelik, 2006).

Theaflavinler, thearubiginler gibi polifenoller ve özellikle kateşinler gibi bileşenler, antioksidan etkilerden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Yapılan çalışmalarla çayın, antioksidatif, antiinflamatuvar, antimitojenik, antikarsinojenik, antianjiyojenik, apoptotik, antiobezite, hipokolesterolemik, antiaterosklerotik, antidiyabetik, antibakteriyal, antiviral, yaşlanmayı geciktirici gibi değişik farmakolojik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin tümünün insan çalışmalarında gösterildiği söylenemez. Bu çalışmaların insan tüketiminin çok üstünde bir düzeyde in-vitro olarak veya hayvan çalışmalarında yüksek konsantrasyonu sağlayan çay miktarında gösterilmiş etkiler olduğuna dikkat edilmelidir (Çelik, 2006).

Çayın içeriğinde bulunan kafein bileşiğinin aşırı miktarda tüketildiğinde toksik etkiler yaptığı göz ardı edilmemelidir. Epidemiyolojik veriler ve laboratuvar yaklaşımlar 4 fincan (her fincan yaklaşık 160 ml) veya daha az çayın (yaklaşık 600 mL kadar, %1.5 solüsyonda) kronik hastalıkları önemli derecede korumada yeterli olmadığı gösterilmiştir. Günde tüketilen 6-10 kupa bardağı çayın (yaklaşık 960-1600 mL) kronik hastalıklardaki riski azaltmaktadır (Çelik, 2006).

### 3. MATERYAL ve YÖNTEM

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda  $200\pm 25$ g ağırlığında sağlıklı albino sıçanlar kullanıldı. Çalışma ortamımız Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Araştırma Laboratuvarı ve Harran Üniversitesi Yenişehir kampüsü Patoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Araştırma süresince deneklere Ankara Yem Fabrikası'nın özel fare yemleri ile musluk suyu verildi. Denekler  $n = 6$  olacak şekilde gruplandırıldı. Deney süresince denekler düzenli aralıklarla gözlemlendi.

##### 3.1.1. Hayvanların beslenmeleri

Deney hayvanlarının besinleri Ankara Yem Fabrikası'ndan alınan yemler ile içecek olarak normal musluk suyu kullanılmıştır (çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Hayvanlara verilen yem içeriği

YEM MADDESİ	%
Arpa	14
Balık Unu	8
Buğday	10
Kemik Unu	4
Kepek	8
Melas	4
Mısır	21
Mineral Karışımı	1
Soya Küspesi	25
Tuz	4
Vitamin Karışımı	1

### 3.2. Deney Grupları

Bu deneyde dört grup 24 adet sağlıklı sıçan kullanıldı, her grupta n = 6 adet olacak şekilde oluşturuldu. Çalışmalar başlamadan önce gerekli alt yapı(siroz oluşum süresi, verilecek ürünler v.s.) oluşturuldu. Çalışmada 200±25g ağırlığındaki sıçan'lar 4 kafese ayrıldı ve her kafese eşit sayıda (n = 6) sıçan konuldu.

Grup I: Kontrol grubu. 0.2 ml/kg CCl<sub>4</sub>-Zeytinyağı (Merck marka KgaA 64271 Carbon Tetrachloride. Darmstadt, Germany., Sigma marka 01514-100G Olive Oil. Highly Refined, Low Acidty. Germany) kimyasal-zeytinyağı karışımı intra peritoneal (i.p.) yolla verildi. Siroz oluşturulan grup çalışma süresince diğer gruplara verilen yem ve su verilmiş aynı ortam şartlarında beslenmeleri sağlanmıştır.

Grup II: 200 mg/kg *Hypericum perforatum L.* Hazırlanmış solüsyon(Su - *Hypericum perforatum L.* ekstresi) verilen grup.

Grup III: 200 mg/kg *Urtica dioica L.* Hazırlanmış solüsyon(Su - *Urtica dioica L.* ekstresi) verilen grup.

Grup IV: 200 mg/kg *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze* Hazırlanmış solüsyon(ekstresi) verilen grup.

### 3.3. Ekstraktların Hazırlanması

Şanlıurfa aktarlarında Binbirdelik otu (*Hypericum perforatum L.*), Isırgan otu (*Urtica dioica L.*), Yeşil çay (*Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*) bitkileri; kuru bitki kısımları, yaprakları alınarak toz haline getirilmiştir. Daha sonra bu toz haline getirilen bitki kısımları temizlenerek yabancı ürünlerden arındırılarak 100g *Hypericum perforatum L.*, 80g *Urtica dioica L.* .100g *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze* olacak şekilde ayarlanmış ve 1/5 oranında metanol[(100g/500g *Hypericum perforatum L.*/metanol), (80g/400g *Urtica Diocia L.* /metanol), (100g/100g *Camellia*

*sinensis* (L.) O. Kuntze./su)] içinde 24 saat araştırma laboratuvarında bekletildikten sonra süzülerek tortusu atıldı. *Hypericum perforatum* L., *Urtica dioica* L ekstraktları için Rotary evaporatör ile metanol ve su uzaklaştırılmış *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze ise sadece süzme işlemi sonrasında ekstrakt elde edilmiştir.

### 3.4. Deneysel Çalışmalar

Çalışma yapacağımız laboratuvarlarda deneysel siroz oluşumunun kaçınıcı günlerde/haftalarda meydana gelmesi için gerekli ön hazırlıklar yapıldı. Denek gruplarına aynı yem-su verilerek günlük takipleri yapıldı.

Çalışmaya başlarken ve düzenli aralıklarla ağırlıkları ölçüldü.

#### 3.4.1. Karaciğerde fibrozis oluşturulması

Deneklere karaciğerde hasar oluşturmak için, siroz oluşumu için 0.2 ml/kg karbon tetraklorid( E.Merck<sup>R</sup>) zeytin yağı( Sigma<sup>R</sup> ) içinde 1/5 olarak çözülmüştür, gün aşırı 6 hafta boyunca 0.2 ml/kg CCl<sub>4</sub>-Zeytinyağı kimyasal-zeytinyağı süspansiyonu intraperitoneal (i.p.) yolla verildi.

Karaciğerde hasar oluşumu sağlandıktan sonra denek gruplarına ayrı ayrı ekstraktları hazırlanmış solüsyonlar[*Hypericum perforatum* L. ekstresi, *Urtica dioica* L. ekstresi, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze ekstresi)], 3 (üç) günde 1(bir) 0.2 ml/kg ekstrakt-su oral yolla (p.o.) verildi.

### 3.5. Biyokimyasal Çalışmalar

• Doku örnekleri 1/9 oranında %6' lık perklorik asit içerisinde ultrasonikatör yardımıyla buzlu ortamda homojenize edildi.

• Homojenize edilen örnekler vorteks'lendikten sonra 6000 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi.

- Süpernatantlar yeni tüplere aktarılarak GSH ve MDA analizleri yapılincaya kadar -70 °C 'de muhafaza edildi.

### **3.6. Karaciğer Dokularında MDA Analizi**

Tiyobarbütirik asit reaktif maddeleri (TBARS) genellikle doymamış yağ asit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA ile reaksiyona girip floresans özellik kazandırarak MDA'nın tespit edilmesini sağlar. Lipit moleküllerinin oksidasyon ürünü olan MDA miktarı lipit peroksidasyonunun bir göstergesidir.

Buna ilave olarak DNA, protein ve karbonhidratların oksidatif hasarları sırasında da MDA oluşmaktadır (Jo ve Ahn, 1998).

Karaciğer dokuları alınarak Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya A.B.D'da bulunan ABBOTT marka AEROSSET Biyokimya Multianalyzer cihazı ile MDA analizi için ölçümler yapılarak sonuçlar elde edildi.

### **3.7. Karaciğer Dokularında Glutasyon (GSH) Analizi**

Glutasyon, dokularda yüksek düzeylerde bulunan ve glutamat, sistein, ve glisinden oluşan, düşük molekül ağırlıklı önemli bir tripeptittir. Glutasyon serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur(Frei, 1994; Yalçın, 1998). Antioksidan olarak hücre savunmasında rol oynaması dışında DNA ve protein sentezleri, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transportlar gibi hücresel fonksiyonlarda da önemli rolü vardır (Meister, 1983).

Glutasyonun peroksitlerle ve disüflitlerle reaksiyonu sonucu okside glutasyon (GSSG) oluşur. GSSG konsantrasyonundaki artış oksidatif stresin bir göstergesidir. GSSG tiyol içeren proteinlerin konformasyon ve aktivitesi üzerinde etkili olan maddedir. Canlıların yaşayabilmesi için yüksek miktarda glutatyon ve düşük miktarda okside glutatyon ihtiyacı vardır. Reaksiyonlar sonucu oluşan GSSG,

NADPH'nin de kullanıldığı bir reaksiyonla tekrar GSH'a çevrilir (Seven ve Candan, 1996).

Karaciğer dokuları alınarak Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya A.B.D'da bulunan ABBOTT marka AEROSSET Biyokimya Multianalyzer cihazı ile GSH analizi için ölçümler yapılarak sonuçlar elde edildi.

### 3.8. Histopatolojik Çalışmalar

Siçanların, Karaciğerlerinden alınan doku parçaları % 10 luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Fikse edilen örnekler etil alkol ile dehidrasyonu otomatik prosesör ile yapıldı. Ksilol yardımı ile saydamlaştırma işlemi gerçekleştirildi. Parafin blokları hazırlandı. Mikrotom ile 5 mikronluk kesitler alındı. Preparatlar boyama için hazırlandı. Preparatlar, histolojik değerlendirme için Hematoksilin + Eozin ile fibrozis değerlendirmesi için Masson trichrome ile boyandı. Hazırlanan tüm kesitler ışık mikroskopu ile incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Karaciğer de meydana gelen histopatolojik değişiklikler Manna yöntemi ile değerlendirmesine göre dört derecede (grade) skorlandı. Derece 0: Normal karaciğer yapısı; derece 1 (hafif), portal alan ve central venler çevresinde yağlı değişiklikler ve düzenli karaciğer yapısı; derece 2 (orta), portal alanlar arası ince fibröz demet oluşumu; derece 3 (ciddi), portal alanlar ve santral venler arasında kalın fibröz demetler ve kollajen bantlar, psödotübül oluşumu (Manna ve ark., 1996).

### 3.9. İstatistiksel Analizler

DeneySEL çalışma için oluşturulan kontrol (Grup I), *Hypericum perforatum L.* ekstresi (Grup II), *Urtica dioica L.* ekstresi (Grup III), *Camellia sinensis (L.) O.* Kuntze ekstresi (Grup IV) gruplarından alınan örneklerden elde edilen GSH ve MDA değerleri SPSS programında Mann-Whitney testi, gruplar arası farklılıklar ise bağımsız t testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen 'P' değerleri "0.05, 0.01, 0.001" düzeylerine göre değerlendirilerek istatistiksel anlamlılıkları saptandı.  $p > 0.05$

ise “karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur”,  $p < 0.05$  ise “karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı bir fark vardır”,  $p < 0.01$  ise “karşılaştırılan gruplar arasında çok önemli farklılıklar vardır”,  $p < 0.001$  ise “karşılaştırılan gruplar arasında ileri düzeyde önemli farklılıklar vardır” şeklinde ifade edilmektedir.

**4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA**

Serbest radikallerin organizmada oluşturduğu oksidatif değişimleri gösterebilmek için farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en sık kullanılan yöntem MDA düzeylerinin ölçülmesidir. Son yıllarda tek başına MDA düzeyleri ölçümü ile oksidatif stresi belirlemenin yetersiz kaldığı, protein karbonil düzeyleri tayininin oksidatif stresi göstermede daha uygun bir yöntem olduğu ileri sürülmektedir (Chevion, 2000).

Kronik CCl<sub>4</sub> uygulaması ile siroz oluşturulan sıçanların karaciğerinde gerek MDA ve gerekse protein karbonil içeriğini ölçmüşler, protein karbonil içeriğindeki artışın MDA düzeylerindeki artışa oranla çok daha belirgin olduğunu göstermişlerdir (Sundari ve ark., 1997).

Hücre zarlarındaki yapısal proteinlerin ve enzimlerin sülfidril grupları oksidatif strese duyarlıdır (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

Karaciğer hasarının değişik formları, oksidatif stres ve bunu takiben oluşan toksik serbest radikallerle oluşmaktadır (Brattin ve ark. 1985; Comporti, 1985). Bunların, lipit peroksidasyonu ve diğer yollarla hepatositlerin hücre membranlarını hasarlayabileceği bilinmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1984).

Serbest radikal miktarı, endojen sellüler fagosit sistemin kapasitesini aştığında, önemli hücresel hasar meydana gelmektedir (Slater, 1984). Karaciğer hasarı modeli için sık kullanılan bir madde olan CCl<sub>4</sub>'ün hepatotoksik etkisi, reaktif ara ürünlerinin metabolik aktivasyonuna ve lipit peroksidasyonundaki artışa bağlı



olup; parçalanma ürünleri de (en çok reaktif aldehitler) hücrede birikerek hasarın daha ağırlaşmasına sebep olurlar (Brattin ve ark., 1985).

CCl<sub>4</sub>, karaciğer, timus, lenf düğümleri, dalak, böbrek, pankreas gibi pekçok organ üzerinde tahribat yapmaktadır (Masaki ve ark., 1988; Özeki ve ark., 1985). CCl<sub>4</sub> ile yapılan diğer bazı çalışmalarda da lipid peroksidasyonu sonucu artan MDA düzeyi bulguları görülmüştür (Şahin ve ark., 2003; Yalçın ve ark., 1986).

Sadece CCl<sub>4</sub> kullanılarak karaciğer histolojisine bakılan bir çalışmada, onbeş gün boyunca sıçanlara 1.5 ml/kg CCl<sub>4</sub> uygulanmış, Çalışma sonunda karaciğer lobçuklarında periasiner ve portal bölgelerde hidropik dejenerasyon, koagulasyon nekrozu ve fibrozis ile çoğunluğu mononükleer daha az nötrofil lökositlerden oluşan hücrel eksudasyon saptandığı bildirilmiştir (Şahin ve ark., 2003). Yine bir başka çalışmada 3 mg/kg CCl<sub>4</sub> uygulandıktan 24 saat sonra sitoplazmik vakuolizasyon, yağlı karaciğer ve sentrilobüler alanda orta derecede hepatosit nekrozu gözlemlendiği bildirilmiştir (Arosio ve ark., 2000). CCl<sub>4</sub>'in karaciğerde ödem, sitoplazmik şişme ve nükleer piknozis ile karakterize hepatosit bozulmasına neden olduğunu bildiren bir diğer çalışma da mevcuttur (Sotelo-Felix ve ark., 2002).

Oksijen serbest radikalleri ve lipid peroksidasyonu farklı hepatik yangısal hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (Mezes ve ark., 1986). Süperoksit radikali ve singlet oksijenin lipid peroksidasyon yoluyla karaciğer hasarı oluşturabileceğini bildirmişlerdir (Lewis ve Paton., 1982). sıçanlara deneysel olarak 3 gün süreyle fenobarbiton ve CCl<sub>4</sub> verildiğinde CCl<sub>4</sub>'ün alken (etan, pentan) salgısına yol açtığını, fakat fenobarbitonun endojen lipid peroksidasyonda etkili olmadığını bulmuşlardır (Cluet ve ark., 1986). Fenobarbiton ve CCl<sub>4</sub> kombine etki ile sıçanlarda karaciğer sirozuna neden olmaktadır. Her iki ksenobiotik, hepatik antioksidant enzim olan katalaz, GSH-Px enzimlerini ve lipid peroksidasyonu etkilemektedir.

CCl<sub>4</sub>'e maruz kalan sıçan hepatositlerinde MDA oluşumu artar ve karaciğerde yağlı dejenerasyonla birlikte sentrilobuler nekroz gözlenir (Özenirler ve ark., 1996).

Sirozda oluşan lipid peroksidasyonu ve antioksidant enzimlerindeki değişikliklerin karaciğerde meydana gelen hasarın derecesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir.

Deneysel olarak siroz oluşturulmuş sıçanlarda; hepatik lipid peroksidasyonunun karaciğer sirozunun patogenezi için direkt olarak etkilemeyebileceğini ve hepatik lipid peroksidasyonda artış olmaksızın da sirozun gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir (Nadkarni ve ark., 1986). Sirozda hepatik süperoksit dismutaz, katalaz sistemi bozulduğundan hepatik membrane makromoleküllerinde oksijen serbest radikalleri (O<sub>2</sub> •, OH, singlet oksijen, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) direkt bağlanamaz.

CCl<sub>4</sub>'ün yol açtığı karaciğer hasarının genellikle karaciğer mikrozomlarındaki lipid peroksidasyonuna bağlı olduğunu bildirmiştir (Recknagel., 1967). Sıçanlarda karbontetraklorür ile oluşturulmuş sirozda % 9 ve daha yüksek oranlara varan ağırlık kayıpları belirlenmiştir (Fischer-Nielsen, 1991).

Alkolik ve nonalkolik karaciğer hasarı olan hastalarda yapmış oldukları bir çalışmada, alkolik olup aynı zamanda karaciğerinde herhangi bir hasar bulunmayan hastalarda MDA değerlerinin normal sınırlar içerisinde olmasına karşılık, alkolik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastalarda MDA konsantrasyonlarında artışların olduğunu bildirmişlerdir (Müller ve ark., 1992). (McDonald, 1973) ile (French ve ark., 1977) etanol ile karaciğer toksikasyonu oluşturdukları sıçanlarda, (Ichinose ve ark., 1994) ise köpekte CCl<sub>4</sub> ile oluşturdukları karaciğer toksikasyonunda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın konsantrasyonlarında anlamlı yükselmeler saptamışlardır. Sıçanlarda yine CCl<sub>4</sub> ile oluşturdukları karaciğer fibrozisinde lipid peroksidin belirgin şekilde arttığını, ellagic asit uygulaması ile de lipid peroksid düzeyinin düştüğünü bulmuşlardır (Thresiamma ve Kuttan., 1996).

ALT ve AST enzim aktiviteleri bir çok araştırıcı tarafından bildirildiği gibi, sıçanlarda CCl<sub>4</sub> ile toksikasyonun indüklendiği çalışmalarda önemli oranlarda artmıştır (Ichinose ve ark., 1994; Dasthi ve ark., 1989). CCl<sub>4</sub> ile köpeklerde oluşturdukları toksikasyon sonucunda serum ALT ve AST aktivitelerinde istatistiksel olarak önemli artışların olduğunu bildirmişlerdir (Turgut ve ark., 1995).

Kronik hepatitisi hastalarda, hem antioksidan enzim aktivitelerinde hem de serüloplazmin miktarlarında yükselmelerin olduğunu saptamışlardır (Loginov ve ark., 1998). Karaciğer sirozlu, kronik aktif hepatitisi, primer biliyer sirozlu hastalarda, karaciğer bakır konsantrasyonu ile serum serüloplazmin düzeylerinde artışların olduğunu bildirmişlerdir (Ritland ve ark., 1983). CCl<sub>4</sub> intoksikasyonu ile sıçanlarda oluşturdukları karaciğer fibrozisinde toksikasyon süresince, akut faz proteinlerinden serüloplazmin ve haptoglobulin miktarlarında belirgin artışların olduğunu belirtmişlerdir (Van Gool ve ark., 1986).

Sıçan karaciğeri %75'ine kadar olan patolojileri yenebilmekte ve hatta hücresel hasar arttıkça azalan çalon'ların etkisinin kalkmasıyla da rejenerasyon kapasitesi artmaktadır. Fakat, patoloji belirli eşik değerini aştığında ağır bir morbidite ve hatta mortaliteye neden olmaktadır (Gartner ve Hiatt, 1997). Akut CCl<sub>4</sub> uygulanmasıyla oluşturulan hepatosit nekrozunda, Vitamin E ve Vitamin C başarılı sonuçlar elde edildi. Vitamin C, organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak görev yapar (Menteş, 1993).

Kawata ve ark. sitoplazmalarda yaptıkları elektron mikroskopik çalışmalarda düz endoplazmik retikulumun prolifer olduğunu bildirmişlerdir (Kawata ve ark., 1980). Düz endoplazmik retikulumun fonksiyon ve yapısında oluşan değişiklikler şu mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır (Biernat ve Orkizv., 1976). Artmış lipid peroksidasyonu, endoplazmik proteinlerdeki değişiklikler, beslenme anomalileri, elektrolit denge bozuklukları ve hepatositlerin detoksifikasyon fonksiyonundaki artış bu proliferasyonda rol oynamaktadır.

Kawata ve ark. yapmiş oldukları çalışmada hidropik ve balon dejenerasyondan başka, sentral ven duvarlarında skleroz, sentrlobüler genişleme, pin point nekroz, portal fibroz, portal bölgede mononükleer hücre infiltrasyonu ve Kuppfer hücre siderozisi saptanmıştır. Elektron mikroskopta ise düz endoplazmik retikulumda proliferasyon, glikojende azalma, mitokondrilerde şişme, kristalarda seyrekleşme ve yağ damlaları görülmüştür (Kawata ve ark., 1980).

Karaciğer biopsisinde hidropik granüler ve yağlı dejenerasyon, glikojen azlığı, pin-point nekrozis ve orta derecede siderozis saptamışlar ve bunun üremik sendrom sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir (Bailik ve ark., 1972; Young ve ark., 1970).

Oksidatif stres oluşturucu ajanlara karşı, çay kateşinlerinin etkisi konulu çalışmalardan elde edilen sonuçlar kateşinlerin homojenat MDA düzeyini düşürdüğüne ait bulgular görülmüştür (Karaman ve ark., 2000; Sudheesh, 1999).

Karbon tetraklorür (CCl<sub>4</sub>)'ün indüklendiği karaciğer fibrozisinin engellenmesinde *Hypericum perforatum L.*, *Urtica dioica L.*, *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*' nin rolü araştırılmıştır. 24 erişkin albino sıçan 4 gruba ayrılmıştır.

Grup I: [Kontrol grubu(Hasta grup)] CCl<sub>4</sub> i.p. olarak enjekte edildi ve karaciğer hasarı ile ilerleyen zamanlarda fibrozis ve siroz oluşturuldu.

Grup II: ağız yolu ile 200 mg/kg CCl<sub>4</sub> indüklenen grup *Hypericum perforatum L.* ile tedavi edilmiştir.

Grup III: ağız yolu ile 200 mg/kg CCl<sub>4</sub> indüklenen grup *Urtica dioica L.* ile tedavi edilmiştir.

Grup IV: ağız yolu ile 200 mg/kg CCl<sub>4</sub> indüklenen grup *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze* ile tedavi edilmiştir.

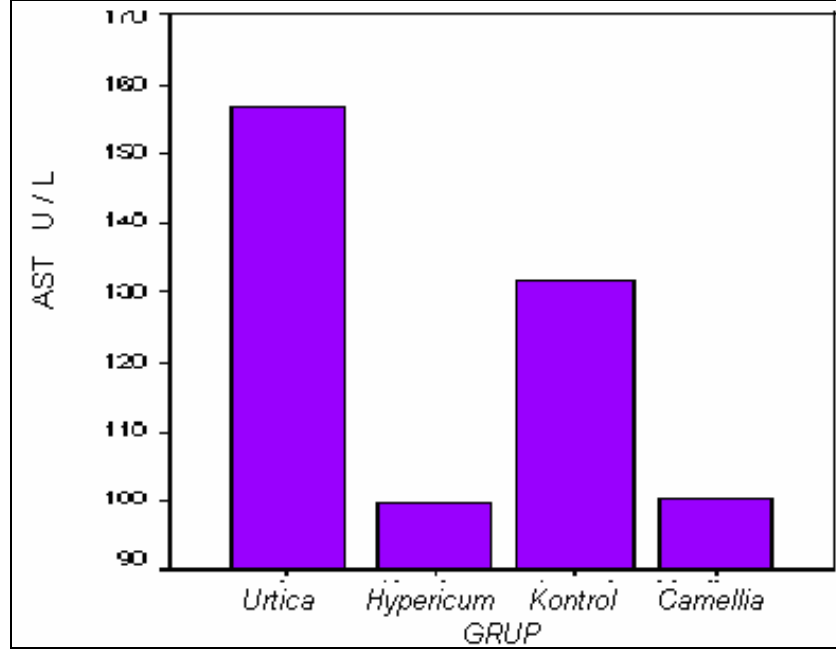
Deney sonunda bütün sıçanlardan eter anestezisi altında intrakardiyak olarak kanlar alındı. Bütün sıçanlar sekrafiye edilerek karaciğerleri alındı, karaciğerler ikiye bölünmek suretiyle yarısı % 10 formaldehit içinde tespit edildi. Diğer karaciğer parçası biyokimyasal analizler için -70 °C de derin dondurucuda saklandı.

#### **4.1. Biyokimyasal Analizlerin Sonuçları**

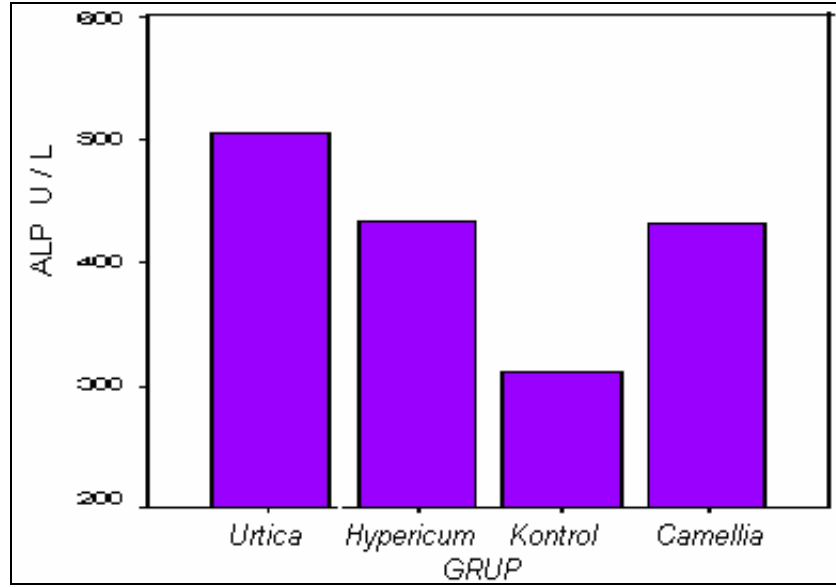
Alınan heparinli tüpler içine kanlar, santrifüj (HETTİCH marka Universal 30RF model) edilerek plazma ve serumları ayrıştırıldı. Alınan plazmadan, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalında bulunan ABBOTT marka AEROSSET biyokimya multianalyzer ile ALT, AST, ALP ve Kreatinin parametreleri araştırıldı.

Karaciğer örneklerinde bulunan GSH konsantrasyonları spektrofotometre yardımı ile Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya ana bilim dalında yapıldı. Alınan karaciğer parçaları tartılarak ağırlıkları alındı, homojenize edildi ve GSH miktarlarını saptamak için GSH ophtaldialdehitin oluşturduğu renkli kompleks spektrofotometre ile ölçüldü. Bütün hayvanlardan alınan değerlerin ortalaması okunarak GSH miktarları belirlendi. Ayrıca gruplar arasında değerler hesaplanarak sonuçlar alındı.

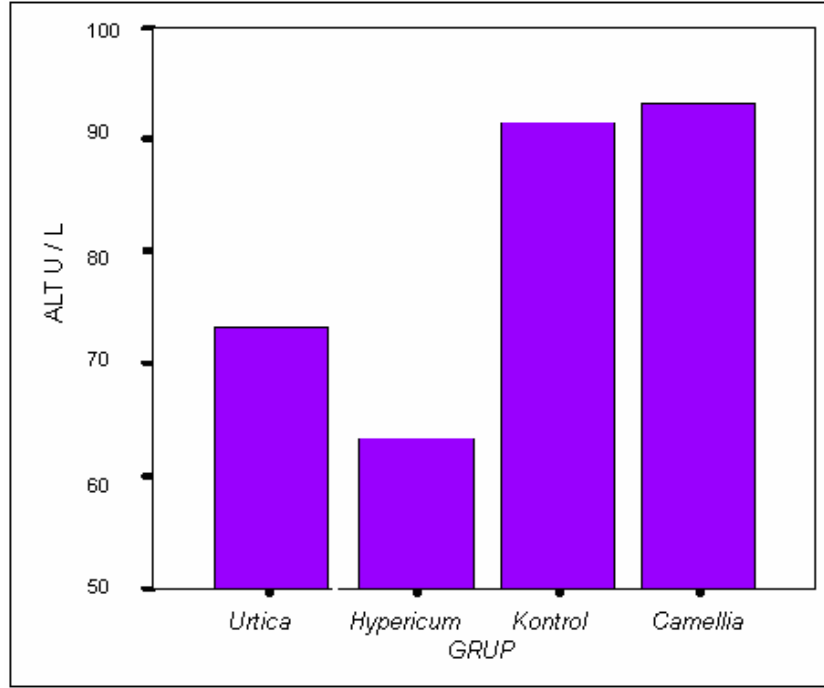
Karaciğer MDA ölçüm sonuçları ise karaciğer MDA konsantrasyonunun saptanması için Tiyobarbütürik asit reaksiyonu (TBA) oluşan renk kompleksi spektrofotometre ile hesaplanarak SPSS 11.01 programı ile GSH ve MDA düzeylerinin istatistiksel analizi Mann whitney testine göre değerlendirildi.



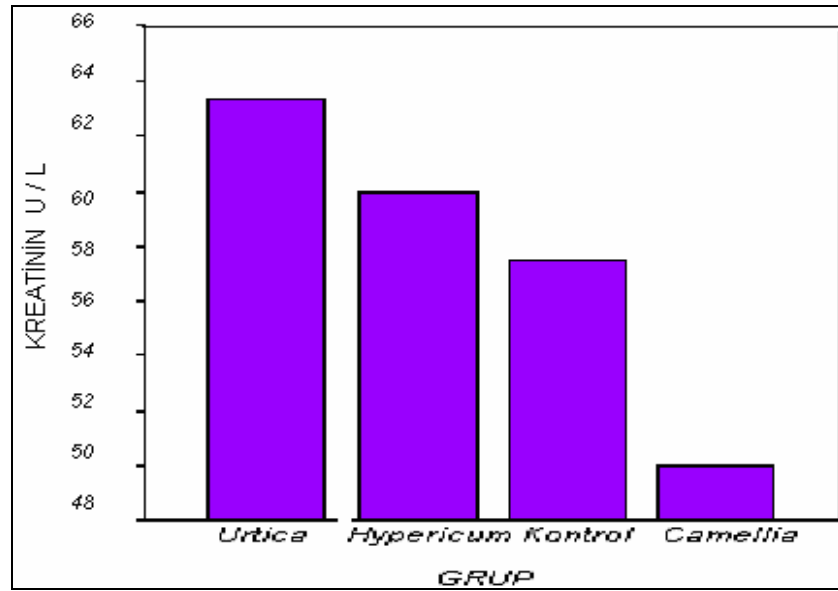
Şekil 4.1. Mann Whitney testine göre oluşturulan serum AST ortalamaları



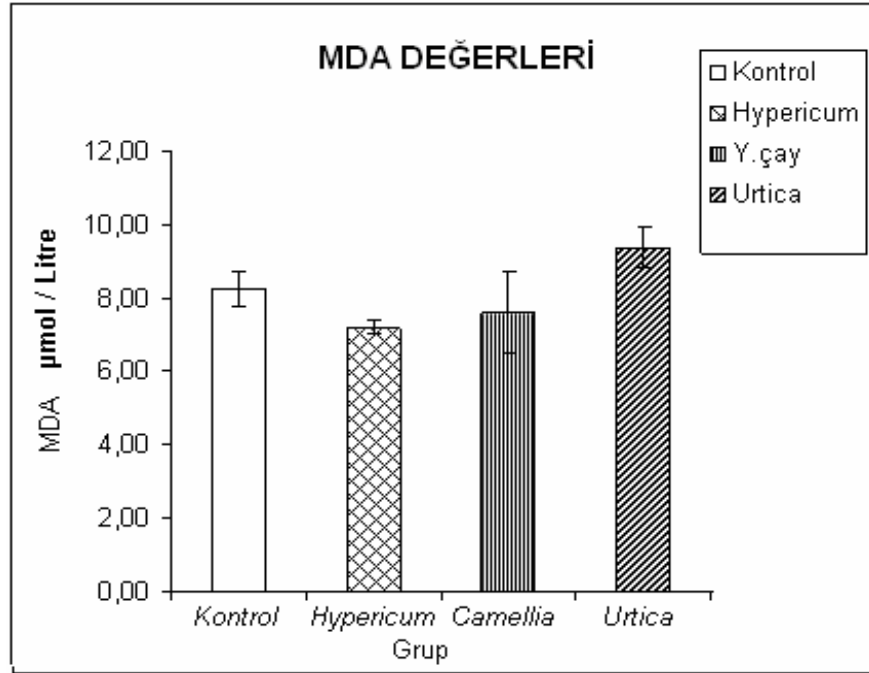
Şekil 4.2. Mann Whitney testine göre oluşturulan serum ALP ortalamaları



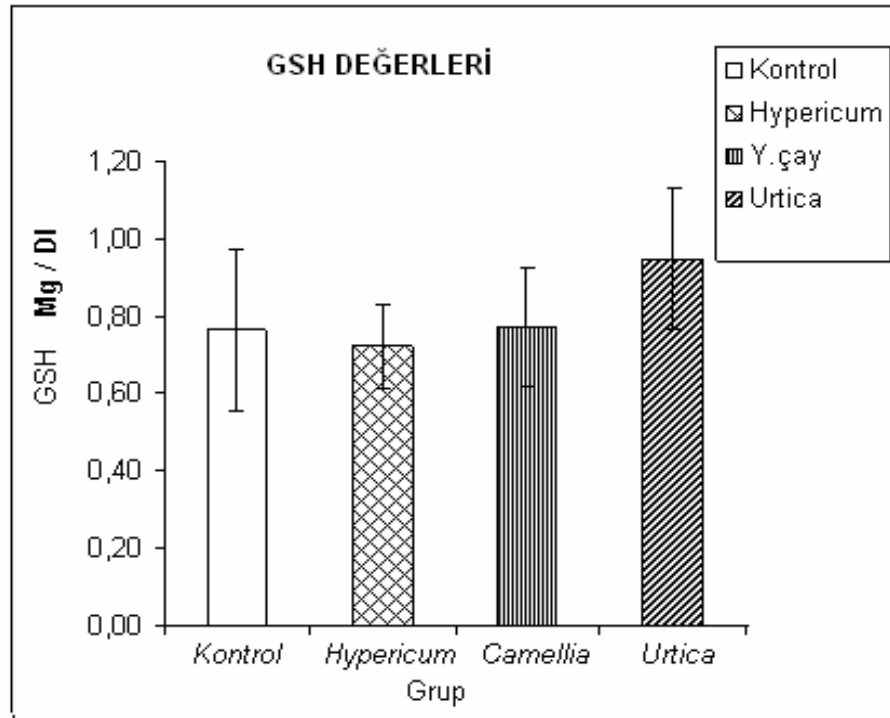
Şekil 4.3. Mann Whitney testine göre oluşturulan serum ALT ortalamaları



Şekil 4.4. Mann Whitney testine göre oluşturulan serum KREATİNİN ortalamaları



Şekil 4.5. Mann Whitney testine göre oluşturulan karaciğer doku MDA ortalamaları

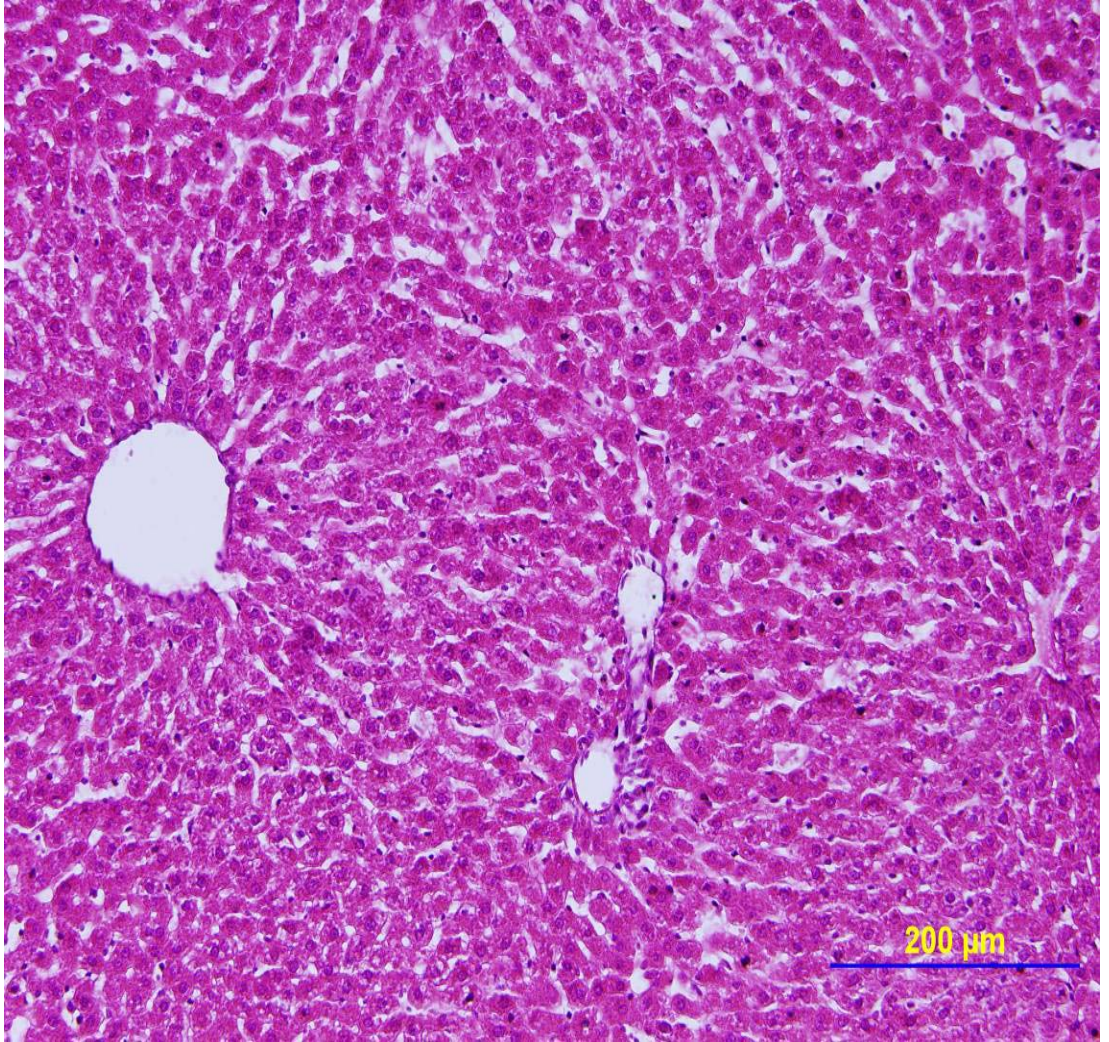


Şekil 4.6. Mann Whitney testine göre oluşturulan karaciğer doku GSH ortalamaları



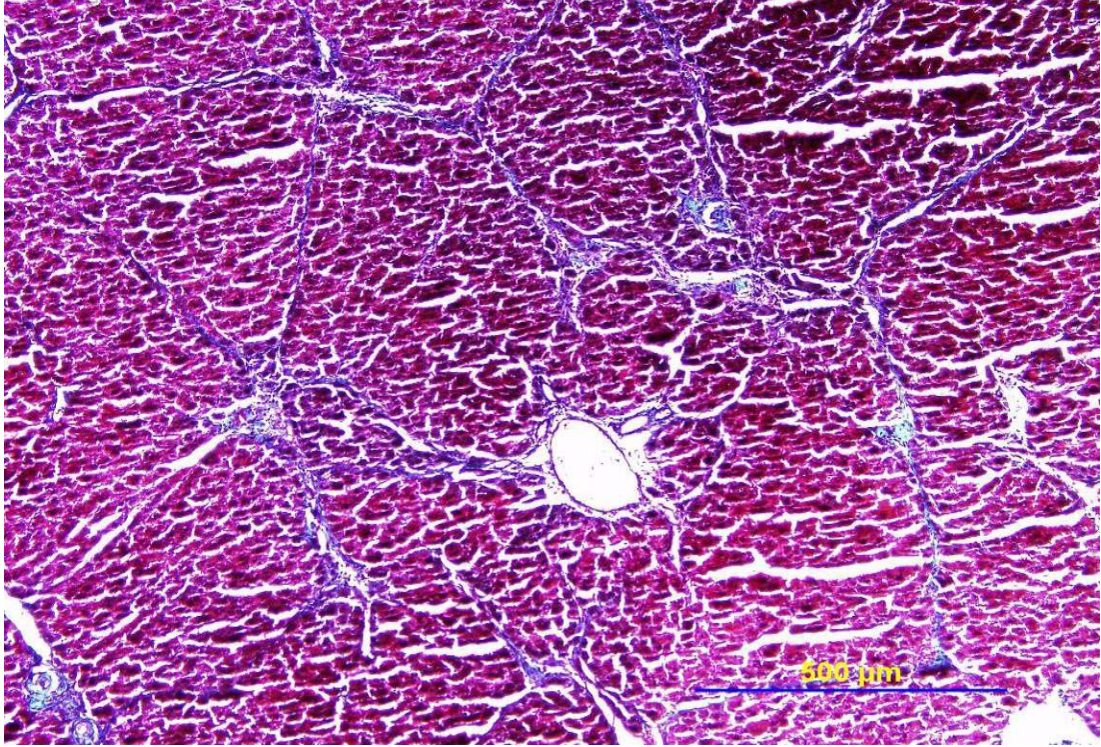
## 4.2. Histopatolojik Bulgular

Aşağıdaki karaciğer doku kesitleri incelendiğinde denek gruplarımızın doku kesitlerinde meydana gelen hasar karşılığında bitki ekstraktleri ile yapılan tedavi sonucunda ekstraktlerin etkileri anlaşılmasına çalışılmıştır.

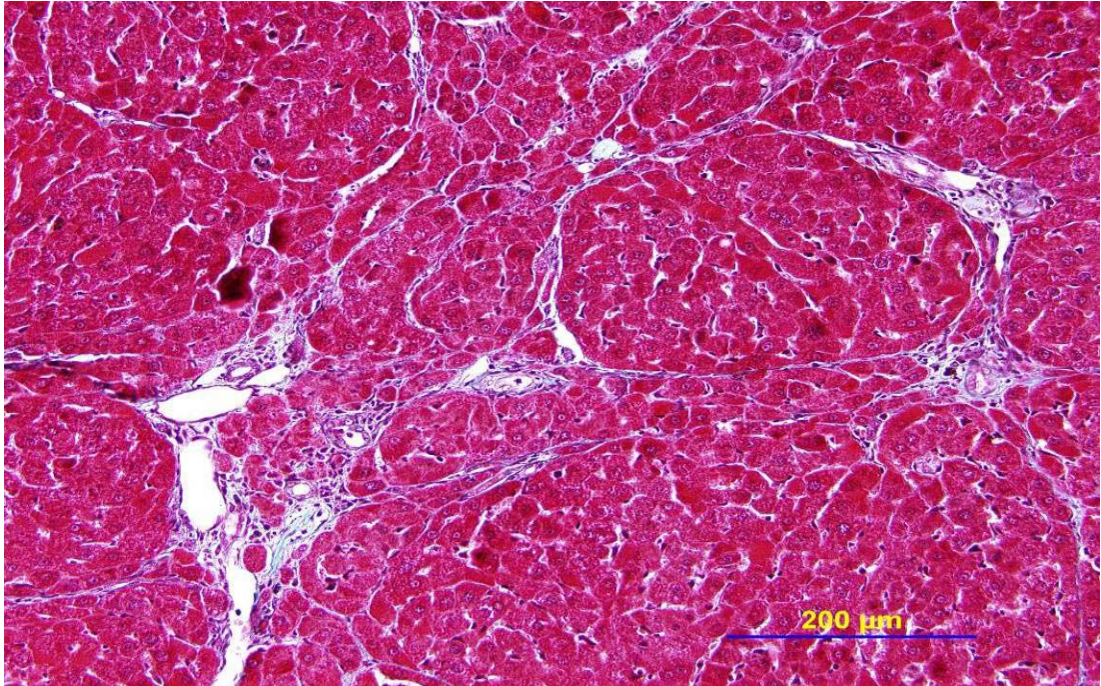


Şekil 4.7. Sağlıklı sıçanlardan alınan karaciğer örneklerinden hazırlanan kesitlerde portal alan ve merkezi venleri içeren normal karaciğer histolojisi görülmektedir (H-E, x200).



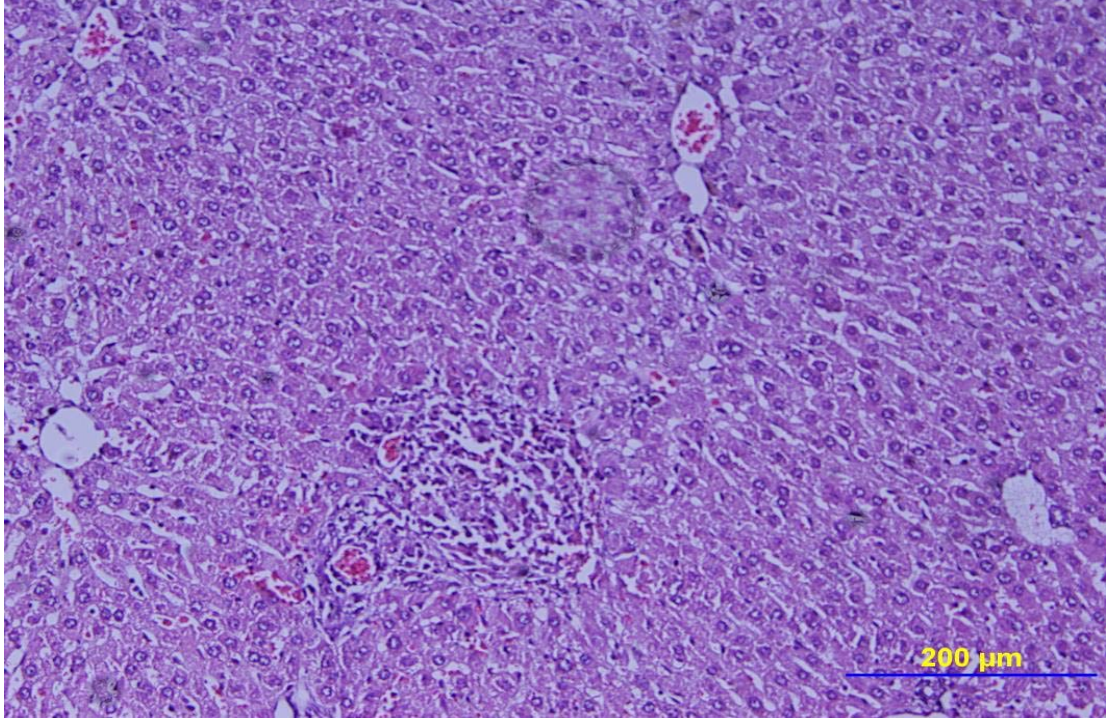


Şekil 4.8. Kontrol grubu (hasta grup)  $CCl_4$ -zeytinyağı verilen sıçanlarda karaciğer dokusundan alınan kesitlerde portal alanlar arası ve portal alan ile merkezi venler arasında ince ve kalındemetler oluşturmuş fibröz doku, bazı alanlarda yalancı lobül oluşumu görülmektedir(H-E, x100).

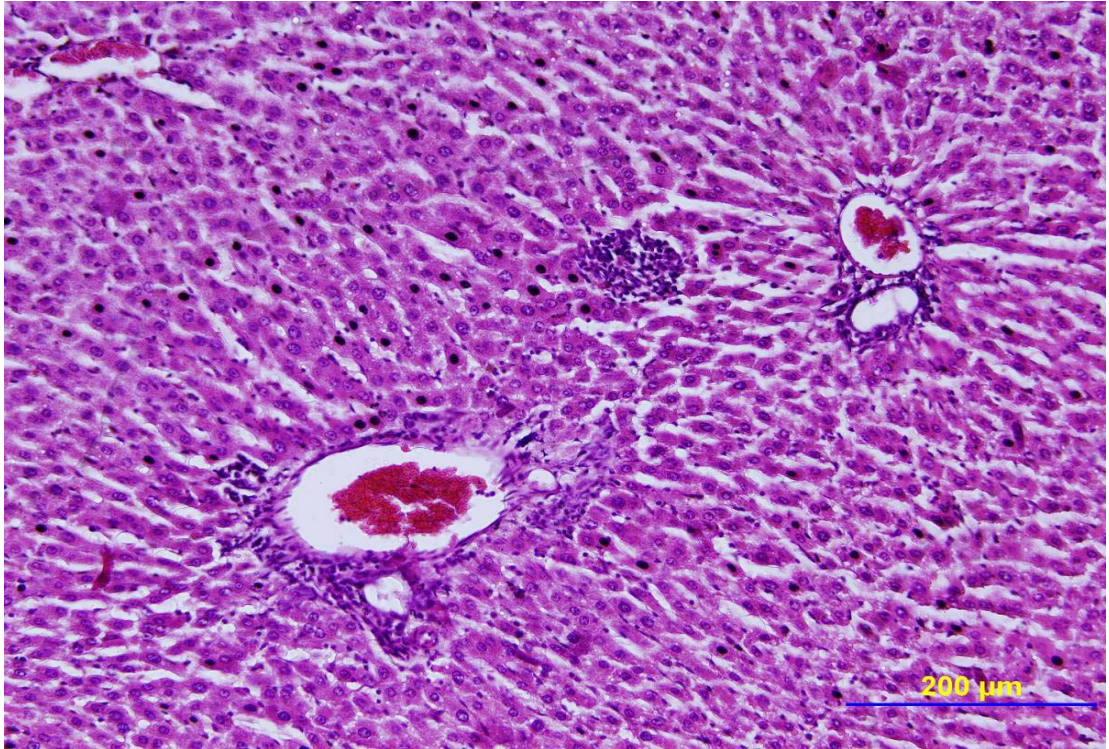


Şekil 4.9. Kontrol grubu (hasta grup)  $CCl_4$ -zeytinyağı verilen sıçanlarda karaciğer dokusundan alınan kesitlerde portal alanlar arası ve portal alan ile merkezi venler arasında ince ve kalın demetler oluşturmuş fibröz doku, bazı alanlarda yalancı lobül oluşumu görülmektedir (Masson-trichrome, x100).



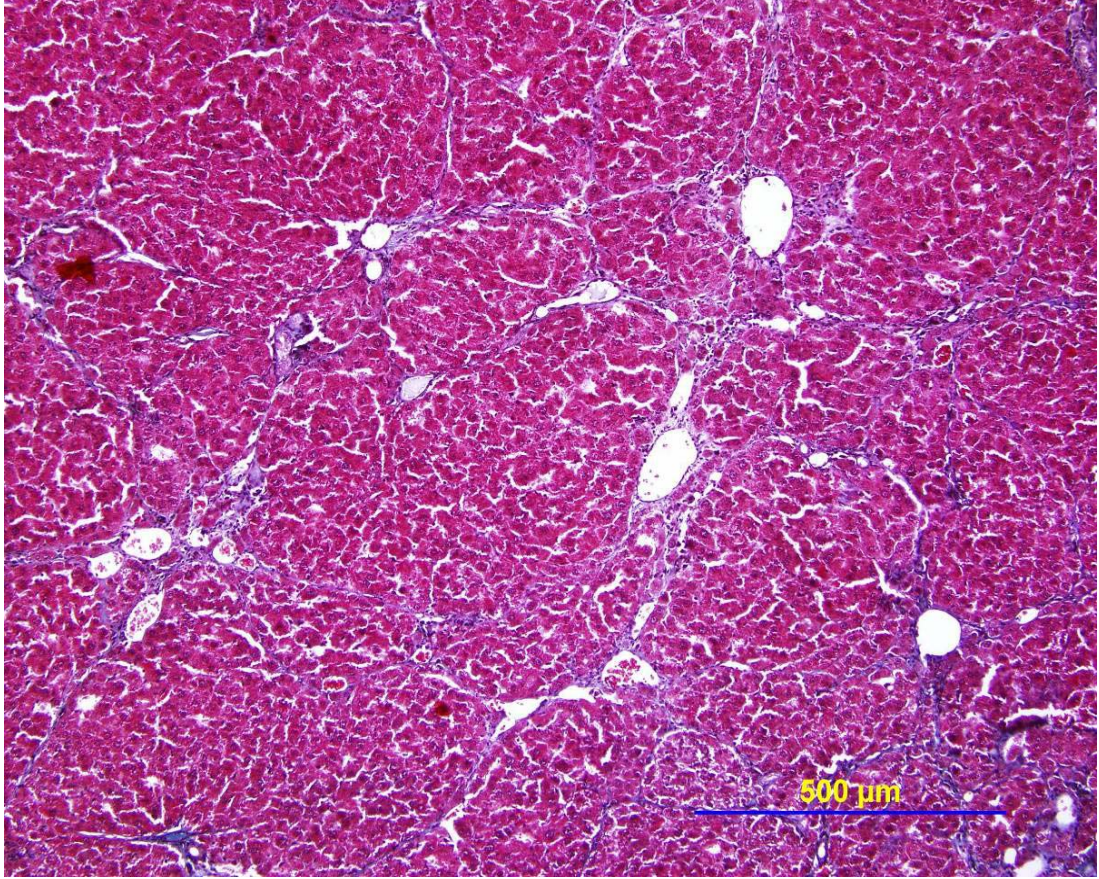


Şekil 4.10. *Hypericum perforatum L.*, ekstraktı verilen gruptan hazırlanan karaciğer kesitleri incelendiğinde portal alanlarda yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmekte, ayrıca portal alanlar arası ve portal alan ile merkezi venler arasında belirgin olarak fibröz dokunun azaldığı grülmekte, yalancı lobül oluşumu izlenmezken ince fibröz demetler, hepatositlerde yağlı dejenerasyon görülmektedir (H-E, x200).



Şekil 4.11. *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*, ekstraktı verilen gruptan hazırlanan karaciğerler incelendiğinde portal alanlarda ve hepatic parankim içerisinde kronik iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmekte, portal alanlar arası ve portal alan ile merkezi venler arasında belirgin olarak fibröz dokunun azaldığı görülmektedir (H-E, x200).





Şekil 4.12. *Urtica dioica L.*, ekstraktı verilen gruptan hazırlanan karaciğerler incelendiğinde portal alanlar arası ve portal alan ile merkezi venler arasında belirgin olmayan ince fibröz doku demetleri görülmektedir (H-E, x100)

Sağlıklı sıçanlardan alınan karaciğer örneklerinden hazırlanan kesitlerde portal alan ve merkezi venleri içeren normal karaciğer histolojisi görülmektedir (Şekil 4.7; Haematoksilen-Eozin, x200)

Kontrol (hasta) grup  $CCl_4$  grubu sıçanlarda karaciğer dokusundan alınan kesitlerde portal alanlar arası ve portal alan ile central venler arasında ince ve kalın demetler oluşturmuş fibröz doku, bazı alanlarda yalancı lobül oluşumu, yer yer dağınk iltihap hücreleri izlendi. Bazı biyopsilerde de çeşitli derecede hepatik dejenerasyonlar gözlemlendi. Oluşan fibröz doku masson trichrome boyası ile yeşil olarak saptandı (Şekil 4.8 ve şekil 4.9; Haematoksilen-Eozin, x40, Masson-trichrome, x100).

*Hypericum perforatum L.*, ekstraktı verilen gruptan hazırlanan karaciğer kesitleri incelendiğinde portal alanlar arası ve portal alan ile central venler arasında belirgin olarak fibröz dokunun azaldığı gözlemlendi. Psodolobül oluşumu izlenmezken ince fibröz demetler, hepatositlerde yağlı dejenerasyon yer yer bazı karaciğer kesitlerinde varlığını korumaktaydı. İncelenen karaciğer kesitlerinde en göze çarpan, histolojik yapının korunması ve portal alanlarda, yer yer hepatositler arasında kronik iltihabi hücre topluluklarının bulunması idi (Şekil 4.10; Haematoksilen-Eozin, x200).

*Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*, ekstraktı verilen gruptan hazırlanan karaciğerler incelendiğinde portal alanlar arası ve portal alan ile central venler arasında belirgin olarak fibröz dokunun azaldığı gözlemlendi. Psodolobül oluşumu izlenmezken ince fibröz demetler, hepatositlerde yağlı dejenerasyon yer yer bazı karaciğer kesitlerinde varlığını korumaktaydı. Göze daha çok çarpan karaciğerin histolojik yapısının korunması ve portal alanlarda, yer yer hepatositler arasında kronik iltihabi hücrelerin toplulukları idi (Şekil 4.11; Haematoksilen-Eozin, x200).

*Urtica dioica L.*, ekstraktı verilen gruptan hazırlanan karaciğerler incelendiğinde portal alanlar arası ve portal alan ile central venler arasında belirgin olmayan fibröz dokunun varlığı gözlemlendi. Psodolobül oluşumu belli oranlarda izlenirken ince fibröz demetler, hepatositlerde yağlı dejenerasyon yer yer karaciğer kesitlerinde varlığını korumaktaydı. Göze daha çok çarpan karaciğerin histolojik yapısının belli ölçüde korunmadığı ve portal alanlarda, yer yer hepatositler arasında kronik iltihabi hücrelerin toplulukları bulunması idi (Şekil 4.12; Haematoksilen-Eozin, x100).

Çalışmamızda kullanılan bitkilerden (*Hypericum perforatum L.*, *Urtica dioica L.* ve *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*) elde edilen ekstraktları CCl<sub>4</sub>'ün (i.p.) olarak verilmesi sonucu karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçan'larda oluşan kronik hasara ne kadar etkili olduğu araştırılmaya çalışılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen istatitkisel sonuçlar ve histopatolojik bulgular neticesinde *Hypericum perforatum L.* ve *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*'nin kronik hasar görmüş deney hayvanlarına anlamlı bir gelişme görülmüş ve karaciğer hasarını önlemede rol oynamalarından dolayı etkilerini gösterdikleri görülmüştür.

*Urtica dioica L.* ise kansere karşı bir çok yerde gerek bilimsel çalışmalarda gerekse halkın bilinçsizce kullanımı sonucu yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ama *Urtica dioica L.* istatitkisel çalışmalarımızdan elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda karaciğer hasarına karşı bir etkisi olmadığı ve bu bitki üzerinde farklı çalışmalar yapılarak daha kesin sonuçlar elde edilmesi gerekmektedir.

## 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, lipid peroksidasyon, oksidatif stres ürünü olan ve lipid peroksidasyonunun iyi bir sonucu olarak kabul edilen MDA analizi yapıp lipid peroksidasyonun etkileri olarak gösterilmiştir.

Çalışmalarda kimyasal maddeler kullanılarak organizmalarda serbest radikaller oluşmakta ve oluşturulmaktadır. Karbon tetraklorür ile intraperiton enjeksiyonunda karaciğer tarafından absorbe olan CCl<sub>4</sub>' ün zararlı etkileri azaltılmaya çalışılır. Oluşan serbest radikaller zarar vermeye başlar bu zarar kronik hallerde karaciğer sirozu ile kansere dönüşebilmektedir. Antioksidan maddeler (bitkisel kaynaklı v.s.) genelde organizmada meydana gelen oksidan maddelere karşı etki göstererek zararlı etkileri azaltmada yardımcı olmaktadır. Bu sebeple orta doğu ülkeleri ve son zamanlarda bir çok ülkede de bitkisel kaynaklı antioksidan maddeler tıbbi tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz bitkiler *Hypericum perforatum L.*, *Urtica dioica L.* ve *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze* elde edilen ekstreler CCl<sub>4</sub> sonucu karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda kullanılarak oluşan kronik hasara ne kadar etkili olduğu histopatolojik bulgulara ve istatitksel sonuçlara göre araştırılmıştır.

Alınan istatitksel sonuçlar; *Hypericum perforatum L.* ALT, ve AST değerlerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü ve ALP değerlerini anlamlı bir şekilde yükselttiği bunun yanında kreatinin değerlerinde bir etki göstermediği görülmüştür.

*Urtica dioica L.*, enzimlere etki etmediği görülmekte *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze* ise ALT değerini kontrol grubuna göre yükseldiği, AST değerlerini anlamlı bir şekilde düşürdüğü ve ALP değerlerindeki kontrol grubu değerlerine

nazaran yükselttiği görülmekte. Ayrıca *Hypericum perforatum L.* ile *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*'nin istatitkisel sonuçlar neticesinde karaciğer MDA seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Buna nazaran GSH değerlerinin arttığı gözlemlenmiştir.

İstatitkisel sonuçlara bakılarak CCl<sub>4</sub>'ün (i.p.) olarak 6 hafta verilmesi sonucu karaciğer peroksidasyon ürünü olarak MDA oluşumunu artırdığı ve GSH miktarını düşürdüğü görülmüştür. Kullanılan bitki ekstraktları *Hypericum perforatum L.*, *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze* bir antioksidan olarak rol oynadığı ve GSH miktarını artırmakta MDA miktarını ise düşürdüğü görülmüştür.

Çalışmamızdan elde edilen istatitkisel ve histopatolojik sonuçlara göre *Hypericum perforatum L.* ve *Camellia sinensis (L.) O. Kuntze*'nin kronik hasar görmüş deney hayvanlarında oluşan hasarı giderici bir etkiye sahip olmaları ve karaciğer hasarını önlemede rol oynamalarından dolayı etkilerini gösterdikleri görülmüştür. *Urtica dioica L.* ise kansere karşı bir çok yerde kullanılmasına rağmen kendisi *Urtica dioica L.* serbest radikal oluşumuna sebebiyet vermesinden dolayı karaciğer hasarına karşı bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir.Yalnız bu çalışmada *Urtica dioica L.* bir anti neoplastik ajan olarak görülmüştür.



## KAYNAKLAR

- AKKUŞ, İ., 1995. Serbest Radikaller ve Patolojik Etkileri. Konya MimozaYayımları, Konya. ss. 157-158.
- AKSU, M.İ., ve KAYA, M., 2004. Effect of usage *Urtica dioica L.* on Microbiological Properties of Sucuk, a Turkish Dryfermented Sausage. Food Control 15: ss. 591-595.
- ANDERSON, D., BAŞARAN, N., DOBRZYNSKA, M.M., BAŞARAN, A.A., and YU, T.-W., 1997. Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis, 17: pp. 45-58.
- ANONİM, 2005. <http://www.sesver.net/sifalibitkiler/bitkiler/images/isirgan.jpg>,
- ANONİM, 2004. <http://www.patoloji.gen.tr/karaciğer/dersnotları.html>
- ANONİM,2000. <http://biyoloji.egitim.yyu.edu.tr/k/Kara/thumbnails/Karaciger.jpg>
- ANONYMOUS, 2000. [http://saglik.tnn.net/imageFolder/sindirim\\_sistemi/siroz.gif](http://saglik.tnn.net/imageFolder/sindirim_sistemi/siroz.gif)
- ANONYMOUS, 2000. [http://www.esse.u-psud.fr/flore/Fiches/hypericum\\_perforatum.jpg](http://www.esse.u-psud.fr/flore/Fiches/hypericum_perforatum.jpg)
- ANONYMOUS, 2003. [http://www.goodfortunetea.com/images/camellia\\_sinensis.jpg](http://www.goodfortunetea.com/images/camellia_sinensis.jpg)
- ANONYMOUS, 2005. <http://www.camelias.net/images/csinensis5.jpg>
- ANONYMOUS, 2005. [www.gps.iatp.org.ge/encyclopedia/krazana\\_files/Hy](http://www.gps.iatp.org.ge/encyclopedia/krazana_files/Hy)
- ANONYMUS, 2003. [http://www.esselam.net/harunyahya/bilim/insanmucizesi/insanmucizesi2\\_3.html](http://www.esselam.net/harunyahya/bilim/insanmucizesi/insanmucizesi2_3.html)
- ANONYMUS, 2005. <http://intmed.muhealth.org/gast/images/liver.gif>
- ANONYMUS, 2005. [http://www.ebi.ac.uk/microarray/biology\\_intro\\_files/cell.jpe](http://www.ebi.ac.uk/microarray/biology_intro_files/cell.jpe)
- ARIOSTO, F., RIGGIO, O., CANTAFORA, A., COLUCCI, S., GAUDOİ, E., MEHELLI, C., MERLI, S., SERI, S., and CAPOCACCIA, L., 1989. Carbon Tetrachloride-Induced Experimental Cirrhosis in the Rat: A Reappraisal of the Model. Eur. Surg. Res., 21: pp. 280-286.
- AROSIO, B., GAGLIANO, N., FUSARO, L.M.P., et.al. 2000. Aloe-Emodin Quinone Pretreatment Reduces Acute Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride. Pharmacol & Toxicol, 87: pp. 229-233.
- AYDIN, S., 1990. *Hypericum perforatum L.*'un Hepatoprotectif Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Anadolu Üniversitesi, ss. 987-988.
- BAHCECIOGLU, İ.H., ÜSTÜNDAG, B., ve OZERCAN İ.H., 1999. Protective Effect Of *Ginkgo biloba* Extract on CCl<sub>4</sub>- Induced Liver Damage. Hepatology Research., 15: ss. 215-224.
- BAILIK, V.L., KOZYR, V.I, and RYBRAKANA, E.B., 1972. Morghological Studies of the Liver in Patients in the Terminal Stage of Chronic Renal Insufficiency, Vrach, Delo., Moskova, 11: pp. 82-85.
- BAKİ, A., ARSLAN, M., REİS, A., UZUN, Y., SARI, M., ve KAPICIOGLU, S., 2000. Effect of Vitamin E on Stress Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. T. Klin. Gastroenterohepatol., 11: ss. 1-4.
- BALL, S., WEINDRUCH, R., and WALFORD, L., 1986. Antioxidant and Immune Response, Free Radicals. Aging and Degenerative Diseases, pp. 427-456.

- BAŞARAN, A.A., 2002. Farmakognozide Tek Hücre Jel Elektroforezi Uygulamaları
- BAYTOP, A., 1972. Farnosotik Botanik. İstanbul Üniv. Eczacılık Fak. Ss. 246-247.
- BAYTOP, T., 1971. Farmakognozi. İstanbul Univ. Yay. No. 1685, Eczacılık Fak. Yay. No. 12, İstanbul.
- BAYTOP, T., 1984. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). İstanbul Univ. Yayınları No: 3255, Eczacılık Fak. Yayınları No: 40, İstanbul.
- BAYTOP, T., 1999. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi Geçmişte ve Bugün İlaveli İkinci Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, ss. 166-167.
- BIERNAT, S., and ORKIZV, S., 1976. Electron Microscopic Studies on Hepatocytes in Acute Uremia, Ann. Med. Sect. Pol. Acad. Sci., 21:1-2, pp. 19-20.
- BNOUHAM, M., MERHFOUR, F.M., ZIYYAT, A., MEKHFI, H., AZIZ, M., and LEGSSYER, A. 2003. Antihyperglycemic Activity of the Aqueous Extract of *Urtica dioica*. Fitoterapia, 74: pp. 677-681.
- BOHN, T., FABRITIUS, E., KAUTH, S., PLOTZ, S., and HESEMANN, C., 1996. First Result of Comparative Investigations About Callus and Suspension Cultures of Seven *Hypericum* species, Institute of Genetics, University of Hohenheim, D-70599 Stuttgart, Germany, Proceedings International Symposium Breeding Research on Medicinal and Aromatic Plants, Quedlinburg, Germany.
- BRATTIN, W.J., GLENDE, E.A., and RECKNAGEL., RO., 1985. Pathological Mechanisms in Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity. Free Radic Biol Med, 1: pp. 27-28.
- BURTON, G., and TRABER, M., 1989. Antioxidant Actions of Carotenoids. J. Nutr, 119: pp. 109-111.
- CEYLAN, A., 1995. Tıbbi Bitkiler. I.-III. Basım. Ege Üniv. Ziraat Fak. Yay. No: 312. Sy. Ss. 36-37.
- CHAN P., CHENG J-T., TSAI J-C., LIEN, G-S., CHEN, F-C., KAO, P-F., LIU, J-C., CHEN, Y-J., HSIEH, M-H., 2002. Effect of Catechin on the Activity and Gene Expression of Superoxide Dismutase in Cultured Rat Brain Astrocytes. Neurosci Lett, 328: pp. 281-284.
- CHEESMAN, K.H., and SLATER, T.F., 1993. An Intoduction to Free Radicals Biochemistry. British Medical Bullet, 49: pp. 481-493.
- CHENER, Y. R., GEORGE, M., and KRISHNA, G., 1981. Toxicol. Appl. Pharmacol., 60: pp. 241-252.
- CHEVION, M., BERENSHTEIN, E., and STADTMAN, E., 2000. Human Studies Related to Protein Oxidation: Protein Carbonyl Content as a Marker of Damage. Free Radical Res 33: pp. 99-100.
- CLUET, J.L., BIOSSET, M. and BOUDENE, C., 1986. Effect of Pretreatment with Cimetidine or Phenobarbital on Lipoperoxidation in Carbon Tetrachloride-and Trichloroethylene-Dosed Rats. Toxicology. 38: pp. 91-93.
- COMPORTI, M., 1985. Lipid Peroxidation and Cellular Damage in Toxic Liver Injury. Lab Invest, 53: pp. 599- 623.
- CROSS, CE., HALLIWELL, B., BORISH, E.T., et. al., 1987. Oxygen Radicals and Human Disease. Ann Intern Med., 107: pp. 526-545.
- ÇELİK, F., 2006. Türkiye Klinikleri J Med Sci. Çay (*Camellia sinensis* (L.)O. Kuntze); İçeriği, Sağlık Üzerindeki Koruyucu Etkisi ve Önerilen Tüketimi. 26: ss. 642-648.

- DASHTI, H., JEPSON, B., HAGERSTRAND, I., HULTBERG, B., SRINIVAS, U., ABDULLA, M., BENGMARK, S., 1989. Thioacetamide- and Carbon Tetrachloride-Induced Liver Cirrhosis. *Eur. Surg. Res.* 21: pp. 83-89.
- DEL MAESTRO, R.F., 1980. An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology. *Acta Physiol Scand.*, 492: pp.153-168.
- DEL MAESTRO, R.F., 1991. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury, "Trace Elements, Micronutrients and Free Radicals". *Dreosti IE. Humano Pres inc; Cliton.* pp. 25-51.
- DESMET, P.A. VE W.A. MOHEN. 1996. St. John's Wort as an Antidepressant. *Brit. Med. J.* 313: pp. 241-242.
- DİKİCİ, İ., 1999. Akut Viral Hepatitlerle İnterferon Tedavisi Görmüş Kronik Viral Hepatitlerde Oksidatif Stresin Araştırılması. Selçuk Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, ss. 73-75 (yayınlanmamış).
- DOI, K., KURABE, S., SHIMAZU, N., and INAGAK, M., 1991. Systemic Histopathology of Rats with CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatic Cirrhosis *Laboratory Animals.*, 25: pp. 21-25.
- DUKE, J.A., 1985. *Handbook of Medicinal Herbs.* CRC, Boca Raton, Florida. pp. 242.
- ERÖZTÜRK, N., 2000. "Bir Yudum Sağlık", Anahtar Yayınları, İstanbul.
- ESTERBAUER, H., 1982. Aldehydic Products of Lipid Peroxidation. in: Mc Brien Dch. Slater, T. F. (Eds). *Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer*, London; Academic Pres, pp. 101-128.
- FARZAMI, B., AHMADVAND, D., VARDASBI, S., MAJIN, F.J., and KHAGHANI, S., 2003. Induction of Insulin Secretion by a Component of *Urtica dioica* Leave Extract in Perfused Islets of Langerhans and its In vivo Effects in Normal and streptozotocin Diabetic Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 89: pp. 47-53.
- FERRARI, R., CECONI, C., CURELLA, S., CARGNONI, A., ALFIERI, O., and PARDINI, A., 1991. Oxygen Free Radicals and Myocardial Damage: Protective Role of Thiol-Containing Agents. *the Am J Med.*, 91: pp. 95-105.
- FISCHER, A., POULSEN, H.E., HANSEN, B., HAGE, E., and KEIDING, S., 1991. CCl<sub>4</sub> Cirrhosis in Rats: Irreversible Histological Changes And Differentiated Functional Impairment. *Journal of Hepatology.*, 12: pp. 110-117.
- FISCHER-NIELSEN, A., POULSEN, H.E., HANSEN, B.A., HAGE, E., and KEIDING, S., 1991. CCl<sub>4</sub> Cirrhosis in Rats: Irreversible Histological Changes and Differentiated Functional Impairment. *J. Hepatol.* 12: pp. 110-117.
- FREEMAN, B. A., and CRAPO, J. D., 1982. Free Radicals and Tissue Injury. *Lab Invest.*, 47: pp. 412-426.
- FREI, B., 1994. *Naturel Antioxidants in Human Health and Disease.* Harvard School of Public Health, Boston, Acedemic Pres., Massachusetts, USA pp. 588-590.
- FRENCH, S.W., MORIMOTO M., REITZ, R.C., KOOP, D., KLOPFENSTEIN, B., ESTES, K., CLOT, P. SUNDBERG, M.A., and ALBABO, E., 1977. Lipid Peroxidation, CYP2E1 and Arachidonic Acid Metabolism in Alcoholic Liver Disease in Rats. *J. Nutr.* 127: pp. 907-911.
- FRIDOVICH, I., 1978. Superoxide Dismutase: Defence Againts Endogenous Superoxide Radical. *Ciba Found Symp.*, 65: pp. 77-79.

- GALATI S. G, SABZEVARI O, WILSON J.X., et.al. 2002. Prooxidant Activity and Cellular Effects of the Phenoxyl Radicals of Dietary Flavonoids and Other Polyphenolics, *Toxicol*, 177: pp. 91-104.
- GARTNER, L.P., and HIATT, J.L., 1997. *Color Textbook of Histology*. Pennsylvania, WB Saunders Co. pp. 346-355.
- GUYTON, A. C., 1991. *Textbook of Medical Physiology*. Eighth., W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- GÜLÇİN, G., KÜFREVİOĞLU, İ., OKTAY, M., ve BÜYÜKOKUROĞLU, M.E., 2004. Antioxidant, Antimicrobial, Antiulcer and Analgesic Activities of Nettle (*Urtica dioica*). *Journal of Ethnofarmacology*, 90: ss. 205-215.
- GÜLÇİN, G., ve EZER, N., 2004. Halk Arasında Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkiler -I. Hacettepe Üniv. Ecz. Fak. Dergisi, 24: ss. 37-55.
- GÜRÜN, M.S., 2004. ANKEM Dergisi 18. Cilt. (2) ss. 133-136.
- HALDER J., and BHADURI A.N., 1998. Protective Role of Black Tea Against Oxidative Damage of Human Red Blood Cells. *Biochem and Biophys Commun*, 244: pp. 903-907.
- HALLIWELL B., 1991. Drug Antioxidant Effects. *Drugs*; 42(4): pp. 569–605.
- HALLIWELL, B., 1996. Oxidative Stress, Nutrition and Health. *Experimental Strategies for Optimization of Nutritional Antioxidant in Take in Humans*. *Free Radicals Res.*, 25: pp. 57-74.
- HALLIWELL, B., and GUTTERIDGE, J., 1984 Oxygen Toxicity, Oxygen Radicals, Transitions Metals and Disease. *Biochem J*, 219: pp. 1-14.
- HALLIWELL, B., and GUTTERIDGE, J., 1990. The Antioxidants of Human Extracellular Fluids. *Arch Biochem Biophys*. 280: pp. 1-8.
- HALLIWELL, B., and GUTTERIDGE, J.M.C., 1982. Lipid Peroxidation Oxygen Radicals, Cell Damage and Antioxidant Therapy. *the Lancet*, June 23: pp. 1396-97.
- HALLIWELL B and GUTTERIDGE JMC, 1999 : *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford Science Publications, Oxford, III: pp. 246-247.
- HATUNGİL, R., 2002. Serbest Radikallerin Yol Açtığı Doku Hasarları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fak. Dergisi*. 3: ss. 460-469.
- HELTOM, J.A., and HYLTON, W.H., 1979. *The Complete Guide to Herbs*. Rodale Press, Aylesburg. Pp. 491-492.
- HOCHSTEIN, P., and ATALLAH, A.S., 1988. The Nature of Oxidant and Antioxidant Systems in the Inhibition of Mutation and Cancer. *Mut. Res.*, 202: pp. 363-75.
- ICHINOSE, T., MILLER, M.G., and SHIBAMOTO, T., 1994. Determination of Free Malondyaldehyde Formed in Liver Microsomes up on CCl<sub>4</sub> Oxidation. *J. Appl. Toxicol.* 1994; 14 (6): pp. 453-455.
- İNAL, M., AKYÜZ, F., KANBAK, G., ERSÖZ, N., ve UZUNER, K., 2001 Antioxidant Enzyme Activities in Type II Diabetes Mellitus and Protective Role of Ascorbic Acid and Alpha-tocopherol. *Ann Med Sci*, 10 (1): ss. 12-15.
- İLHAN, N., ve SEÇKİN D., 2005. Protective Effect of Nigella sativa Seeds on CCl<sub>4</sub>-Induced Hepatotoxicity. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 19(3): ss. 175-179.
- JEONG T.C., KIM H.J., PARK J., HA C.S., PARK J.D., KIM SI., ROH JK., 1996. Protective Effects Of Red Ginseng Saponins Against Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity İn Sprague Dawley Rats. *Planta Med.*, 63: pp. 136-140.

- JUNGUEIRA, L.C., CARNEIRO, J., and KELLEY, R.O., 1992. Basic Histology. Seventh Edit, Prentice Hill International Inc., New Jersey.
- KALAYCIOĞLU, A., ve ÖNER, C., 1994. Bazı Bitki Ekstraktlarının Antimutagenik Etkilerinin Ames Salmonella Test Sistemi ile Araştırılması, 18: ss. 117-122.
- KARAMAN, B., BELCE, A., ve ALTUĞ T., 2000. Kanserde Kateşinlerin Rolü. Türk Onkoloji Dergisi, Cilt: 15, Sayı: 3, ss. 123-126.
- KAWATA S, SEKI K, MINAMI Y., 1980. Morphological Changes of the Liver in Uremic Patients 'Treated with Chronic Haemodialysis Laparoscopic Observations and, Light and Electron Microscopic Studies, Gastroenteroljpn., 15: pp. 212-220.
- KELEŞ, O., AK, S., BAKIREL, T., ve ALPINAR, K., 2001. Türkiyede Yetişen Bazı Bitkilerin Antibakteriyel Etkisinin İncelenmesi, 25: ss. 559-565.
- KELLY E. HEIM, ANTHONY R. TAGLIAFERRO, DENNIS J. And BOBILYA., 2002. Flavonoid Antioxidants: Chemistry, Metabolism and Structure-Activity Relationships J of Nutritional Biochemistry., 13: pp. 572-584.
- KILINÇ, K., 1986. Kanserde oksijen Radikalleri ve Süperoksit Dismutaz. Biyokimya Dergisi XI: 3: ss. 59-76.
- KILINÇ, K., ve KILINÇ, A., 2002. Oksijenin Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi, 33:ss. 100-118.
- KONRAD, L., MULER, H.H., LENZ, C., LAUBINGER, H., A.U., MULLER, and G., LICHIOUS, J.J., 2000. Antiproliferative Effect on Human Prostate Cancer Cells by Stinging Nettle Root (*Urtica dioica*) Extract. Planta Medica, 66: pp. 44-47.
- KÖSE. K., ve DOĞAN, P., 1992. Lipid Peroksidasyonu. Erciyes Tıp Dergisi; Ek1: ss. 340-350.
- KULLING SE, LEHMANN L, and METZLER M., 2002.Oxidative Metabolism and Genotoxic Potential of Major Isoflavone Phytoestrogens. J of Chromotography., 777: pp. 211-218.
- KURAY, Ş., 2006. <http://www.internetdoktoru.com> (The Merck Manuel, Cecil Essentials of Medicine, NMS Internal Medicine, Allen R. Myers)
- LEE M.K, YEO H, KIM J, et.al. 2000. Protection of Rat Hepatocytes Exposed to CCl<sub>4</sub> In-Vitro by Cynandione A, a Biacetophenone from *Cynanchumwilfordii*. J.Pharm. Pharmacol, 52: pp. 341-345.
- LEPORATTI, M.L., and CORRADI, L., 2001. Ethnopharmacobotanical remarks on the province of Chieti town (Abruzzo, Central Italy). Journal of Ethnopharmacology, 74: pp. 17-40.
- LETTERON, P., LABBE, G., DEGOT, C., BERSON, A., FROMENTY, B., DELAFORGE, M., LARREY, D and PASSAYRE, D., 1990. Biochem . Pharmacol., 39: pp. 2027-2034.
- LEWIS, K. and PATON, A., 1982. Could Superoxide Cause Cirrhosis. Lancet II. 24, 2(8291): pp.188-189.
- LINDE, K. G. RAMIREZ, C.D. MULROW, A. PAULS, W. WEIDEN HAMMER and D. MELCHART. 1996. St. John's Wort for Depression-An Overview and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Brit. Med. J.*313:pp. 253-258.
- LOGINOV, A.S., MATIUSTIN, B.N., CHEBANOV, S.M., and RESHETNIAK, V.I.,1998. Cholestasis Assessment by Activity of Antioxidant Enzymes and Composition of Plasma Lipoproteins in Patients with Liver Diseases. Ter. Arkh. 70(4): pp. 40-42.

- LU, K. L., TSAI, C-C., HO, L-K et al., 2002. Preventive Effect of the Taiwan Folk Medicine *Ixeris laevigata* Var. *Oldhami* on  $\alpha$ -Naphthyl-Isothiocyanate and Carbon Tetrachloride- Induced Acute Liver Injury in Rats. *Phytother. Res.*, 16: pp. 45-50.
- MULLER, G., RAHFELD, B., and TANNASCH, M., 1992. Malondialdehyde Concentration in Blood Plasma of Patients with Liver Disease. *Z. Gesamte. Inn. Med.* 47(6): pp. 263-265.
- MABBERLEY, D.J., 1997. *The Plant Book: A Portable dictionary of the Vascular Plants*. 2nd Edition. Cambridge Univ. Press, Cambridge, England. Pp. 858-859.
- MANGANELLI, R.E.U., ZACCARO, L., and TOMEI, P.E., 2005. Antiviral activity in vitro of *Urtica dioica* L., *Parietaria diffusa* M. et K. and *Sambucus nigra* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 98: pp. 323-327.
- MANNA, Z., GUOPEI, S., and MINUK, G.Y., 1996. Effects of Hepatic Stimulator Substance, Herbal Medicine, Selenium/Vitamin E and Ciprofloxacin on Cirrhosis in the Rat. *Gastroenterology*. 1110: pp. 1150-1155.
- MARQUARD, R., and KROTH, E., 2001. *Anbau und Qualitätsanforderungen ausgewählter Arzneipflanzen-Agrimedia GmbH*.
- MASAIKI, N., YAMADA, S., ORGATA, I., OHTA, Y., and FUJIWARA, K., 1988. Enhancement of Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury by Glucagon and Insulin Treatment. *Res Exp. Med.*, 188: pp. 27-33.
- MATES, J.M., 2000. Effects of Antioxidant Enzymes in the Molecular Control of Reactive Oxygen Species Toxicology. *Toxicology*, 153: pp. 83-104.
- MCCAY, P. B., LAI, E. K., PAYER, J. L., DUBOSE, C. M., and JANZEN, E. G., 1984. Oxygen and Carbon Centered Radical Formation During Carbon Tetrachloride Metabolism. *J. Biol. Chem.*, 259: pp. 2135-2143.
- MCDONALD, C.M., 1973. The Effect of Ethanol on Hepatic Lipid Peroxidation and the Activities of Glutathione Reductase and Peroxidase. *Febs Letters*. 35 (2): pp. 218-227.
- MENTEŞ, G., 1993. *Harper'in Biyokimyası*. İstanbul, Barış kitapevi, ss. 703-713.
- MEZES, M., PAR, A., NENETH, P. and JAVOR, T., 1986. Comparative Investigations on Vitamin A Level of Plasma in Some Rheumatic Diseases. *Int J. Clin. Pharmacol. Res.* 6: pp. 333-338.
- MIRALDI, E., FERRI, S., and MOSTAGHIMI, V., 2001. Botanical drug an preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *Journal of Ethnopharmacology*, 75: 77-87p.
- NADKARNI, G.D., PESTONJAMASP, K.N. AND SOMAN, C.S., and INDIAN, J., 1986. Efficacy of Propylthiouracil Treatment in Carbon Tetrachloride-Induced Liver Cirrhosis in Rats. *Gastroenterol.* 5: pp. 183-186.
- NAGATA H, TAKEKOSHİ S, TAKAGİ T, HONMA and T&WATANABE K., 1999. Antioxidative Action Of Flavonoids Quercetin and catechin mediated by the activation of glutathione peroxidase. *Tokai J Expe Clin Med.*, 24 (1), pp. 1-11.
- NAKAZAWA, H., GENKA, C., and FUJISHIMA, M., 1996. Pathological Aspects of Active Oxygens/Free Radicals. *Japan J Physiol*, 46: pp. 15-32.
- NEWALL, C.A., ANDERSON, L.A., and PHILLIPSON, J.D., 1996. In: *Herbal Medicines: a Guide for Health-Care Professionals*, the Pharmaceutical Press, London, pp. 201-203.

- NIKI, E., 1987. Antioxidants in Retation to Lipid Peroxidation Chemistry and Physics of Lipids. Pp. 227-253.
- OZEKI, T., FUNAKOSHI, K. and LWAKI, K., 1985. Rapid Induction of Chirrosis by administration of Carbon-Tetrachloride Plus Phospholipase D., British Journal of Experimental Pathology, 66: pp. 385-390.
- ÖZALPAN, A., 2001. Radyobioloji. Haliç Üniversitesi Yayınları: İstanbul, ss. 30-35.
- ÖZBEK, H., TUNCER, İ., DÜLGER, H., UGRAŞ, S., BAYRAM, İ., TÜRKDOĞAN, K., ve UYGAN, İ., 2005. E Vitamini, N-Asetil Sistein, Penisilin-G ve *Urtica dioica L.*'nin Phalloidin Toksisitesi Üzerine Etkileri. 12(1): ss. 16-21.
- ÖZÇELİKAY, G., 1997: 1989-1995 Yılları Arasında Sağlık Bakanlığı Tarafından Bitkisel İlaçlar İçin Verilen İthal ve Üretim Ruhsatları Üzerine Bir Çalışma. In: XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yayınları No: 75. Ankara.
- ÖZDEMİR, G., 1993. Reaktif Oksijen Partikülleri (ROP) (Oksidan Moleküller, Serbest Radikaller). Roche Bilimsel Eserler Serisi, İstanbul., ss. 20-26.
- ÖZENİRLER, S., DİNÇER, S., AKYOL, G., ÖZ, İ., KANDİLCİ, U. ve BABÜL, A., 1996. CCl<sub>4</sub>'ün Olusturduğu Karaciğer Hasarına Ginkgo Biloba'nın Etkisi. 13. UGK Antalya, Sözlü Bildiriler, ss. 138-139.
- ÖZER, Ç., AKBULUT, K. G., GÖNÜL, B., YETKİN, G., ve ÇELEBİ, N., 2004. İskemili ve İskemisiz Peptik Ülser Modellerinde Dönüştürücü Büyüme Faktörü- $\alpha$  Mikroemülsiyon Formunun Yara İyileşmesine Etkisi ve Malondialdehit, Glutasyon, Nitrik Oksit Düzeyleri ile İlişkinin Araştırılması. J. Med. Science, 24(5): ss. 461-468.
- ÖZYURT, M.S., 1992. Ekonomik Botanik. Erciyes Üniv. Yayınları, No: 47, Kayseri, ss. 190-192.
- PETERSON J, and DWYER J. 1998. Flavonoids: Dietary Occurrence and Biochemical Activity, Nutr Res, Vol:18, No:12, pp. 1995-2018.
- PETLEVSKI, R., HADZIJA, M., SLIJEPEVIC, M., and JURETIC, D., 2001. Effect of "Antidiabetis" Herbal Preparation on Serum Glucose and Fructosamine in NOD Mice. Journal of Ethnopharmacology, 75: pp. 181-184
- RANDALL, C., MEETHAN, K., RANDALL, H., and DOBBS, F., 1999. Nettle Sting of *Urtica dioica* for Joint Pain, an Exploratory Study of this Complementary Therapy. Complementary Therapies in Medicine, 7: pp. 126-131.
- RECKNAGEL, R.O., 1967. Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity. Pharmacol. Rev. 19: pp. 145-208.
- REITHER, R.R., TAN, D., POEGGELER, B. and PELAEZ, A.M. 1993. Melatonin as A Free Radical Scavenger: Impladations for Again and Age-Related Diseases. Annals New York Academy of Sciences. 30: pp. 1-11.
- RIHEMANN, K., BEHNKE, B., SCHULZE., and OSTHOFF, K., 1999. Plant extracts from stinging nettle (*Urtica dioica*), an Antirheumatic Remedy, Inhibit the Proinflammatory Transcription Factor. FEBS Letters, 442: pp. 89-94.
- RILEY, P.A., 1994. Free Radicals in Biology: Oxidative Stress and the Effects of Ionizing Radiation. Int. J. Radiat. Biol, pp. 27-65.

- RITLAND, S., STEINNES, E., and SKREDE, S., 1983. Hepatic Copper Content, Urinary Copper Excretion and Serum Ceruloplasmin in Liver Disease. *Scan. J. Gastroent.* 12: pp. 81-88.
- ROYSON, D., 1988. Free Radicals. Formation, Function and Potential Relevance in Anaesthesia. 43: pp. 315-20.
- SERİN, E., YILMAZ, E., YILMAZ, S., ÜNSALDI, E., ve DURMUŞ, A.S., 1998. İskemi-reperfüzyon Hasarında Serbest Oksijen Radikalleri. *Artroplastik Artroskopik Cerrahi.* 9: ss. 36-39.
- SEVEN, A., ve CANDAN, G., 1996. Antioksidan Savunma Sistemleri. *Cerrahpaşa Med.* 27: ss. 41-50.
- SHIMIZIU I., 2001. Antifibrogenic Therapies in Chronic HCV Infection. *Current Drug Targets Infectious Disorders.* 1 (2): pp. 227-240.
- SHIMIZIU I., 2003. Impact of Estrogens on the Progression of Liver Disease. *Liver International.*, 23 (1):pp. 63-69.
- SHLAFER, M., KANE, P. F. and KIRSHM, M., 1992. Superoxide Dismutase Plus Catalase Enhances the Efficacy of Hypothermic Cardioplegio to Protect the Globally Ischemic Reperfused Heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 83: pp. 830-839.
- SINCLAIR, A. J., BARNETT, A. H., and JUNEC, J., 1990. Free Radicals and Antioxidant Systems in Health and Disease. *British J. Hosp. Med.*, 43: pp. 334-344.
- SLATER, T.F., 1984. Free Radicals Mechanisms in Tissue Injury. *Biochem J.* 222: pp. 1-15.
- SOLEAS G.J, GRASS L, JOSEPHY P.D, GOLDBERG, D. M., and DIAMANDIS, E. P., 2002. A Comparison of the Anticarcinogenic Properties of Four Red Wine Polyphenols, *Clin Biochem*, 35: pp. 119-124
- SOLOMON, E.P., 1992. *Intruduction To Human Anatomy and Physiology*, 1.st. edition, pp. 217-218.
- SOTELO-FELIX, J.I, MARTINEZ-FONG, D., MURIEL, P., DE LA TORRE, P., 2002. Evaluation of the Effectiveness of *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae) in the Alleviation of Carbon Tetrachloride- Induced Acute Hepatotoxicity in the Rat. *J. Ethnopharm.*;81: pp. 145-154.
- STACEY, N., and PRIESTLY, B. B., 1978. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*,45: 29-239p.
- SUDHEESH, S., SANDHYA, C., KOSHY A.S., and VIJAYALAKSHMI, N.R., 1999. Antioxidant Activity of Flavonoids from *Solanum melongena*. *Phytotherapy Res*, 13: pp. 393-396.
- ŞAHİN A., YENER Z., DAĞOĞLU G., ve ark. 2003. Karbontetraklorid (CCl<sub>4</sub>) İle Deneyisel Olarak Karaciğer Nekrozu Oluşturulan Ratlarda Vitamin E + Selenyum ve *Nigella sativa* (Çörekotu)'nın Karaciğer Yıkımını Engelleyici Etkileri. *Türk J Vet. Anim. Sci*, 27: pp 141-152.
- ŞANLI, Y., 1988. *Veteriner Farmakoloji.* Ankara Üniv. Vet. Fak. Yay. No: 412.
- TAHRI, A., YAMANI, S., LEGSSYER, A., AZIZ, M., MEKHFI, H., BNOUHAM, M., and ZIYYAT, A., 2000. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urtica dioica* in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 73: pp. 95-100.
- TAYLOR, L., 2005. *The Healing Power of Rainforest Herbs.* New York. ISBN: 0-7570-0144-0 [www.raintreenutrition.com/nettles.html](http://www.raintreenutrition.com/nettles.html).



- TESTAI, L., CHERICONI, S., CALDERONE, V., NENCIONI, G., NIERI, P., MORELLI, I., and MARTINOTTI, E., 2002. Cardiovascular Effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) Roots Extracts: in Vitro and Invivo Pharmacological Studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: pp. 105-109.
- THRESIAMMA, K.C., and KUTTAN, R., 1996. Inhibition of Liver Fibrosis by Ellagic Acid. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 40(4): pp. 363-366.
- TREBEN, M., 2006. "Gesundheit aus der Apotheke Gottes" "Tanrı'nın Eczanesinden Sağlık"
- TURGUT, K., DEMİR, C., OK, M., ve ÇİFTÇİ, M.K., 1995 Ultrasonographic Evaluation of the Liver Damage in the Dog with Carbon Tetrachloride in Toxication. *Tr. J. of Veterinary and Animal Sciences.* 19: ss. 335-338.
- TÜMEN, G. ve O.A. SEKENDİZ. 1989. Balıkesir ve Merkez Köylerinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. *Uludağ Üniv. Balıkesir Necatibey Eğitim Fakültesi* ss. 70-72.
- UYSAL, F., GİRGİN, F. K., TUZUN, S., ALDEMİR, S. ve SOZMEN, E. Y., 1998. Effect of Vitamin E on Antioxidant Enzymes and Nitric Oxide in Ischemia-Reperfused Kidney Injury. *Biochem Mol Biol Int.*, 44: 1255-1257s.
- UZUN, E., SARIYAR, G., ADSERSEN, A., KARAKOC, B., ÖTÜK, G., OKTAYOĞLU, E., ve PIRILDAR, S., 2004. Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *Journal of Ethnopharmacology*, 95: pp. 287-296.
- VAN GOOL, J., DE NIE, I., SMIT, J., and ZUYDERHOUT, F.M., 1986. Mechanisms by Which Acute Phase Proteins Enhance Development of Liver Fibrosis: Effects on Collagenase and Proly-4-Hydroxylase Activity in the Rat Liver. *Exp. Mol. Pathol.*, 45(2): pp. 160-170.
- VERASTEGUI, M.A., SANCHEZ, C.A., HEREDIA, N.L. and GARCIA-ALVARADO, J.S., 1996. Antimicrobial Activity of Extracts Three Major Plants from the Chihuahuan Desert. *J.Ethnopharmacol.*, 52: pp. 175-177.
- VURAL, N., 1994. Toksikoloji, Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Yay. No: ss. 56-57.
- WITCHL, M., 1984: *Johanniskraut. Teedrogen, Stuttgart.*, 178-180p.
- WITCHL, M., 1986: *Hypericum perforatum* L. *Das Johanniskraut. Z.F. Phytotherapie* 3, pp. 87-90.
- WOLFF, S.P., GARNER, A., and DEAN, R.T., 1986. Free Radicals, Lipids and Protein Degradation. *Trends in Biochemical Sciences*, January. S. Pp. 27-31.
- YALÇIN, A.S., KOÇAK-TOKER, N., UYSAL, M., ve ark. 1986. Stimulation of Lipid Peroxidation and Impairment of Glutathione. *J App Toxicol*, Vol.6(4): ss. 303-306.
- YALÇIN, S., 1998. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* II. 8; 11(1). Ss. 342-46.
- YANBEYİ, S., 1999. Aspirin ve Antioksidant Buthylated Hydroxyanisole'ün Tavşanlarda Eritrosit Total Katalaz, Süperoksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz Aktiviteleri Uzerine Etkileri. *Ondokuz Mayıs Üniv. Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Samsun*, s. 88 (yayınlanmamış).
- YONGNA, Z., WANTANA, R., PISIT, B., ZHONGKUN, L., and RONGPING, Z., 2005. Analgesic and Antipyretic Activities of the Aqueous Extract of *Urtica macrorrhiza* in Experimental Animals. *Fitoterapia*, 76: pp. 91-95.
- YU, P.B., 1994. Cellular Defenses Against Damage Form Reactive Species. *Physiol Rev*, 74(1): pp. 139-162.

- ZAOUI, A., CHERRAH, Y., ALAOUI, K., MAHASSINE, N., AMAROUCH, H., and HASSAR, M., 2002. Effects of *Nigella sativa* Fixed Oil on Blood Homeostasis in Rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 79: pp.23-26.
- ZAOUI, A., CHERRAH, Y., MAHASSINI, N., ALAOUI, K., AMAROUCH, H., and HASSAR, M., 2002. Acute and Chronic Toxicity of *Nigella sativa* Fixed Oil. *Phytomedicine*, 9: pp. 69-74.
- ZIYYAT, A., LEGSSYER, A., MEKHFI, H., DASSOULI, A., SERHROUCHNI, M., and BENJELLOUN, M., 1997. Phytotherapy of Hypertension and Diabetes in Oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58: pp. 45-54.

## **ÖZGEÇMİŞ**

01.01.1980 tarihinde Şanlıurfa'da doğdu. Şehitlik ilkokulunu, Merkez ortaokulu nu, Şanlıurfa lisesini bitirdikten sonra 1998-2002 yılları arasında Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde lisans öğrenimini tamamladı. Sonra 2004 yılında Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim dalında yüksek lisansa başladı.

## ÖZET

Bu çalışmada albino sağlıklı sıçanlar Elazığ veteriner kontrol merkezi müdürlüğünden temin edildi. Denekler eşit 4 gruba ayrıldı (n=6). Bütün hayvan grupları 0,2 ml/kg CCl<sub>4</sub>/zeytinyağı içinde çözülmüş şekilde intraperon(i.p.) yolu ile enjekte edildi.

Grup I: kontrol grubu olup sadece CCl<sub>4</sub> (i.p.)enjekte edildi. ve herhangi bir bitki ekstraktı verilmedi.

Grup II: 200 ml/kg *Hypericum perforatum L.*(binbir delik otu)-methanol ekstresi ağız yolu ile Verildi.

Grup III: 200 ml/kg *Urtica Diocia L.*(ısırgan otu)- methanol ekstresi ağız yolu ile Verildi.

Grup IV: 200 ml/kg *Camellia sinensis (L.)O. Kuntze*(yeşil çay)-aqua ekstresi ağız yolu ile Verildi.

Deneyin bitiminden 24 saat sonra bütün deney hayvanları hafif anestezi altında uyuşturuldu ve kalp punktu yapılarak kanları heparinli tüplere alındı, tüpler 10 dakika 3000 rpm santrifüj edildikten sonra kan plazması ayrıldı. Biyokimya analizlerini Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya A.B.D. bulunan ABBOTT AEROSSET autoanalyzer ile ALT, AST, ALP ve Creatinin ölçümleri yapıldı. Alınan sonuçlar; *Hypericum perforatum L.* ALT, AST ve ALP değerlerini anlamlı bir şekilde düşürmektedir. Kreatinin'e bir etki görülmemiştir.

*Urtica Diocia L.*, enzimlere etki etmediği görülmekte *Camellia sinensis (L.)O. Kuntze* ise ALT, AST ve ALP değerlerini kontrol grubu değerlerine nazaran azaltmıştır. Ayrıca *Hypericum perforatum L* ile *Camellia sinensis (L.)O. Kuntze* karaciğer MDA seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Buna nazaran GSH değerleri artmıştır.

Sonuç olarak CCl<sub>4</sub> karaciğer peroksidasyon ürünü olarak MDA oluşumunu artırdığı ve GSH miktarını düşürdüğü görülmüştür. Kullanılan bitki ekstraktlarından binbirdelik otu (*Hypericum perforatum L.*), yeşil çay [(*Camellia sinensis (L.)O. Kuntze*)] bir antioksidan olarak rol oynamış ve GSH miktarını artırmakta MDA miktarını ise düşürdüğü görülmüştür.

## SUMMARY

In this study 24 healthy male albino rats weighing  $225 \pm 25$ g obtained from veterinary Control center (ELAZIG). Rats were divided into four equal groups, (n=6) all rats received 0,2 ml/kg  $\text{CCl}_4$  attenuated with olive oil (Sigma<sup>R</sup>), group I treated with  $\text{CCl}_4$  only and served as control group. Group II received  $\text{CCl}_4$  + 200ml/kg *Hypericum perforatum* L.-methanol extract. Group III received  $\text{CCl}_4$  + 200ml/kg *Urtica dioica* L.-methanol extract. group IV received  $\text{CCl}_4$  + 200ml/kg water extract of *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze.

At the end of the experiment and after 24 hours of receiving the last dose of dose of treatment the blood was collected by heart puncting. Then sacrificed after 24 hours of receiving the last dose of herb. The blood was collected in heparinized tubes, centrifuged at 3000 rpm for 10 minute. ALT, AST, ALP, Creatinin were analyzed by ABBOTT AEROSSET autoanalyzer biochemistry department. From our results treatment with *Hypericum perforatum* L. can reduced the level of ALT, AST and ALP significantly while no effect on creatinin levels. Also *Hypericum perforatum* L. can reduced the effect of MDA in liver tissue, *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze can significantly reduced the biochemical parameters ALT, AST and ALP and reduced the level of MDA of liver and can elevate the GSH levels.

*Urtica dioica* L. extract elevate the levels of enzymes ALT, AST and ALP significantly and reduced the level of GSH and elevate the level of MDA. As a results it was found that the treatment with *Hypericum perforatum* L. and *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze extract can reduced the level of plazma enzymes and also reduce the MDA levels of the liver and elevated the level of GSH which it has antioxidant activity and can play a oxidation scavenger in tissue.