



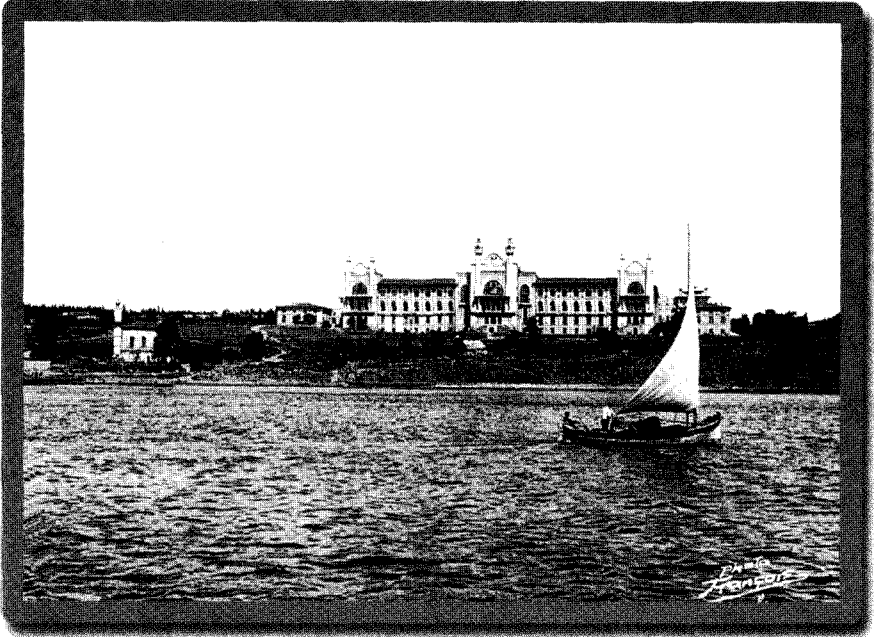
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
Üniversite Yayın No: 670 Ecz. Fak. Yayın No: 17



XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı

20-22 Eylül 2000, İstanbul

BİLDİRİ KİTABI



Prof. Dr. Elçin GÜRKAN

Prof. Dr. Ertan TUZLACI

İstanbul-2001

ÖNSÖZ

1976 yılından bu yana ülkemiz Eczacılık Fakültelerinin önce Farmakognozi daha sonraki yıllarda ise Farmakognozi ve Farmasötik Botanik Anabilim Dallarınca, her iki yılda bir düzenlenmekte olan "Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı"nın onüçüncüsü bu kez Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi tarafından 20-22 Eylül 2000 tarihinde düzenlenmiştir. Toplantının ana konuları:

1. Bitkisel kökenli geleneksel halk ilaçları
2. Bitkilerin biyolojik aktivitesi

olarak saptanmıştır. Ana konular kapsamındaki bildiriler sözlü olarak, Farmakognozi ve Farmasötik Botanik alanlarını ilgilendiren diğer bildiriler ise poster halinde sunulmuşlardır.

Bu toplantıda 19 sözlü, 72 poster bildiri olmak üzere toplam 91 bildiri sunulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri Chicago, Illinois Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden Prof.Dr. Douglas Kinghorn, İsveç, Uppsala Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden Prof.Dr. Lars Bohlin ve Belçika Sağlık Bakanlığı Bitkisel İlaç Danışma Kurulu Üyesi Dr. Luc Delmulle çağrılı konuşmacılar olarak toplantımıza katılmışlardır.

"XIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı"nda sunulan sözlü ve poster bildirilerin bir kitap halinde yayımlanmasının yararlı olacağını düşündük. Bu kitapta sözlü bildirilerinin yayımlanmasını isteyenlerin çalışmalarının tamamı, diğerlerinin ise özetleri yer almıştır. Poster bildirileri bölümünde sadece bildirilerinin yayımlanmasını isteyenlerin çalışmaları bulunmaktadır.

Toplantıya ilişkin bildiri kitabının ilgilenenlere yararlı olacağını umar, katılımcılara bir kez daha teşekkür ederiz. Ayrıca toplantımızın gerçekleştirilmesinde katkısı olan başta Fakültemiz Dekanı Prof.Dr. Emre Dölen olmak üzere, Düzenleme Kurulu, Bilimsel Kurul ve Sosyal Kurul üyelerine şükranlarımızı sunarız.

Istanbul 2001

Prof.Dr. Elçin Gürkan
M.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı
Başkanı

Prof.Dr. Ertan Tuzlacı
M.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Botanik Anabilim Dalı
Başkanı

Toplantı Onursal Başkanı

Prof.Dr. K. Turay YARDIMCI

Marmara Üniversitesi Rektörü

DÜZENLEME KURULU

Prof.Dr. Emre DÖLEN

Prof.Dr. Elçin GÜRKAN (Başkan)

Prof.Dr. Sevim ROLLAS

Prof.Dr. Ertan TUZLACI (Sekreter)

Doç.Dr. Türkan YURDUN

BİLİMSEL KURUL

Prof.Dr. K. Hüsni Can BAŞER

Prof.Dr. Maksut Coşkun

Prof.Dr. İhsan ÇALIŞ

Prof.Dr. Nurten EZER

Prof.Dr. Tekant GÖZLER

Prof.Dr. Elçin GÜRKAN

Prof.Dr. Neriman ÖZHATAY

Prof.Dr. Nazire ÖZKAL

Prof.Dr. Nurhayat SÜTLÜPINAR

Prof.Dr. Bilge ŞENER

Prof.Dr. Ertan TUZLACI

Prof.Dr. Fehmiye KOCA

Prof.Dr. Ulvi ZEYBEK

SOSYAL KURUL

Prof.Dr. Elçin GÜRKAN

Prof.Dr. Ertan TUZLACI

Prof.Dr. Mert ÜLGEN

Doç.Dr. Türkan YURDUN

Yrd.Doç.Dr. Handan ŞATIROĞLU

Yrd.Doç.Dr. Ertuğrul YURTSEVER

Arş.Gör. Duygu ALPARSLAN

Arş.Gör. Pınar ERYAŞAR-AYMAZ

Arş.Gör. Deniz V. ÖNDERSEV

Arş.Gör. Mesut SANCAR

Arş.Gör. Ebru TOLON

Arş.Gör. Melek ULUSOYLU

Ecz. Tufan GÖRGÜLÜ

Ecz. Özgür KIRAN

ISBN : 975-400-229-0

**TOPLANTIMIZA KATKILARINDAN DOLAYI
TEŞEKKÜR EDERİZ.**

- M.Ü. Rektörlüğü
- M.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
- M.Ü. Sağlık, Spor, Kültür Daire Başkanlığı
- M.Ü. Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Eğitimi Bölümü
- Analiz Analitik ve Bilimsel Cihazlar
- Doğal Tıp Derneği
- Fako
- İstanbul Ecza Odası
- Kutay Dış Ticaret
- Labkim Kimyasal Ürünler ve San.Tic.A.Ş.
- Merck-Sharp & Dohme
- Med-Koz Kimyevi Maddeler İthalat ve İhracat Ltd.Şti.
- Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A.Ş.
- Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri San. Ve Tic. A.Ş.
- Nutrition 21
- Pendik Şifa Hastanesi
- Santa Farma İlaç Sanayi A.Ş.
- Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
- Solgar Vitamin ve Sağlık Ürünleri
- Taymed
- Türk Eczacılar Birliği
- Upa Farma Sağlık ve Kozmetik Ürünleri San.Tic.Ltd.Şti.
- Yaşam Net

- **Bu Toplantı TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNİK ARAŞTIRMA KURUMU (TÜBİTAK) tarafından desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

(Toplantıda sunuş sırasına göre dizilmiştir)

SÖZLÜ BİLDİRİLER

1. **A.D. Kinghorn:** Biological activity of plants 1-4
2. **M. Aslan, E. Sezik, E. Yeşilada:** *Gentiana olivieri* bitkisinin antidiyabetik etkisi 5-6
3. **G. Aktay, D. Deliorman, E. Ergun, F. Ergun, E. Yeşilada:** Türk halk ilaçlarının karaciğer harabiyeti üzerinde in vivo koruyucu etkileri 7-20
4. **H.İ. Şatıroğlu, M. Keyer-Uysal:** Antioksidan aktivite üzerine çalışmalar 21-30
5. **F. Meriçli, E. Doğru:** İstanbul Mısır Çarşısı, Çemberlitaş ve Bakırköy merkez aktarlarında satılan soğuk algınlığı-öksürük-bronşit çaylarının Farmakognozi yönünden incelenmesi 31-32
6. **B. Kıvçak, T. Mert:** *Arbutus unedo* L. ve *Laurus nobilis* L.'in sitotoksik etkileri 33-38
7. **A. Ulubelen, S. Öksüz, U. Kolak, C. Bozok Johansson, H. Birman:** *Salvia* türlerinden elde edilen aktif bileşikler 39-54
8. **D. Deliorman, F. Ergun, B. Şener, P. Palittapongarnpim:** Türkiye'de yetişen *Viscum album* L. Alttürlerinin antimikobakteriyal aktiviteleri 55-60
9. **E. Gürkan:** İstanbul ve çevresinde yetişen çeşitli bitkilerin değişik yöntemlerle biyoaktivite çalışmaları 61-76
10. **L. Bohlin:** Isolation and characterization of bioactive natural products based on ethnopharmacology 77-78
11. **E. Tuzlacı, P. Eryaşar Aymaz, E. Tolon:** Geleneksel halk ilaçlarının yöresel olarak araştırılmasının önemi ve bu konuda yaptığımız çalışmaların sonuçları 79-86
12. **N. Sadıkoğlu, K. Alpınar:** Etnobotanik açıdan Bartın 87-100
13. **A. Özen, H. Yerlikaya:** Ondördüncü yüzyıla ait baytarnamelerde kullanılan bitkisel ilaç hammaddelerine örnekler 101-102
14. **E. Sezik, E. Yeşilada:** Türkiye'de bitkilerin halk ilacı olarak kullanılması 103-112
15. **E. Saraç, A. Yıldırım, E. Kavukçu:** Doğal ve bitkisel maddelerin tedavide kullanımında ortaya çıkan sorunlar 113-120
16. **E. Sezik:** Avrupa Farmakopesi ve droglar 121-126
17. **L. Delmulle:** Phytotherapy, a real challenge for science 127-128

POSTER BİLDİRİLERİ

1. **S. Tatlıdil, A. Bıçakçı, S. Erken, H. Malyer:** *Aristolochia bodamae* Dingler, *A. maurorum* L. ve *A. Pontica* Lam. (*Aristolochiaceae*)'nin polen morfolojisi..... 129-132
2. **N. Arslan, R. Büyükgöçmen, A. Gümüşçü:** Türk haşhaş popülasyonlarının yağ ve morfin muhtevaları..... 133-134
3. **U. Özgen, M. Coşkun:** Ilıca (Erzurum) ilçesine bağlı köylerde halk ilacı olarak kullanılan bitkiler..... 135-144
4. **B. Öztürk, Z. Haznedaroğlu, C. Karamenderes, N. Ü. Karabay:** Bazı *Labiatae* bitkilerinin uçucu yağlarının in vitro antibakteriyel aktivitesi..... 145-148
5. **B. Öztürk, C. Karamenderes, Z. Haznedaroğlu, N.Ü. Karabay, U. Zeybek:** *Sideritis perfoliata* L. bitkisinin uçucu yağ bileşenleri ve antimikrobiyal aktivitesi..... 149-152
6. **Z. Haznedaroğlu, N.Ü. Karabay, U. Zeybek:** İzmir Nif Dağı'nda yayılış gösteren *Salvia tomentosa*'nın uçucu yağ bileşenleri ve antimikrobiyal etkisi 153-158
7. **C. Karamenderes, G. (Elgin) Meral, U. Zeybek:** İzmir E.Ü. Eczacılık Fakültesi Herbarium Merkezi (İZEF) 159-162
8. **C. Karamenderes, B. Öztürk, Z. Haznedaroğlu, U. Zeybek:** Endemik bir tür olan *Sideritis argyrea*'nin uçucu yağ bileşenleri..... 163-166
9. **G. (Elgin) Meral, İ. İnce, H. Ertaş:** *Hypericum perforatum*, *H. triquetrifolium*, *H. empetrifolium* bitkilerinde hypericin miktarının YBSK metodu ile tayini..... 167-172
10. **T. Mert, B. Kıvçak, A.A. Denizci:** *Arbutus unedo* L. ve *Laurus nobilis* L. bitkilerinin antibakteriyel etkileri 173-176
11. **T. Mert, B. Kıvçak:** *Arbutus unedo* L. bitkisinin yaprakları üzerinde anatomik çalışma 177-182
12. **B. Kıvçak, T. Mert:** *Arbutus unedo* L. bitkisinin yapraklarında vitamin E miktar tayini..... 183-188
13. **M.A. Önür, T. Barış, T. Fafal, D. Liyon:** Çeşitli *Fumaria* türlerine üzerinde gerçekleştirilen anatomik çalışmalar 189-194
14. **G.İ. Kaya, T. Gözler, M.A. Önür, B. Kıvçak:** *Galanthus nivalis* subsp. *cilicicus* bitkisi üzerinde anatomik çalışmalar 195-200
15. **M. Ashuralyeva, M. Öztürk:** Türkmenistan'da halk ilacı olarak kullanılan bitkiler..... 201-210

16. **B. Sürmeli, S. Sakçalı, M. Öztürk:** Kilis ve çevresinde halk hekimliğinde kullanılan bitkiler..... 211-220
17. **G. Hasanova, S. Sakçalı, M. Öztürk, E. Akçiçek:** Azerbaycan'da geleneksel tedavide kullanılan bitkiler..... 221-230
18. **F. Tosun, Ç. Akyüz, B. Şener:** *Heliotropium dolosum* bitkisinde bulunan alkaloidlerin GC-MS ile analizi..... 231-234
19. **F. Tosun, Ç. Akyüz, B. Şener, M. Vural, P. Palittapongarnpim:** Türkiye'de yetişen bazı bitkilerin antimikobakteriyel aktivite yönünden araştırılması..... 235-244
20. **Ş. Küsmenoğlu, Z. Küçükarakçı, S. Türköz:** *Apiaceae* familyasında bazı bitkilerin kumarin türevi bileşikleri..... 245-250
21. **M. Memişoğlu, M. C. Toker, G. Toker, E. Yeşilada:** Doku kültürü yöntemiyle *Ecballium elaterium*'dan kallus üretimi ve kalluslarda kukurbitasin B miktarının artırılması 251-258
22. **M.E. Büyükkuroğlu, Z. Güvenalp, D. Yıldırım, H. Süleyman, L.Ö. Demirezer:** *Centranthus longiflorus* subsp. *longiflorus*'un sulu ekstresinin sedatif etkileri..... 259-264
23. **S. Öksüz ve Ü. Salan:** *Centaurea kilaea* Boiss. Bitkisini kimyasal bileşiklerinin izolasyonu ve yapı tayini..... 265-270
24. **S. Öksüz, A. Barla:** *Euphorbia heteradena*'nın kimyasal bakımdan incelenmesi..... 271-274
25. **S. Koçak, N. Özhatay:** Karaman ilinden etnobotaniğe katkılar 275-280
26. **A. Okyar, A. Can, N. Akev, G. Baktır, N. Sütülpınar:** *Aloe vera* yapraklarının Tip II diabetik sıçanlarının kan şekeri düzeyine etkisi (kronik deneyler)..... 281-286
27. **M. Ulusoylu, Ü. Soyoğul, E. Gürkan, E. Tuzlacı:** *Centaurea iberica* bitkisinin biyolojik aktivite tayinleri 287-290
28. **D.V. Öndersev, Ü. Soyoğul, E. Gürkan, E. Tuzlacı:** *Ferulago confusa* bitkisinin biyolojik aktivite tayinleri 291-294
29. **Y. Kan, N. Arslan:** *Datura innoxia*'nın morfolojik yapısı üzerinde araştırmalar..... 295-298

Bildirilenin yazım ve bilimsel sorumluluğu tamamen yazarlarına aittir.

**SÖZLÜ
BİLDİRİLER**

BIOLOGICAL ACTIVITY OF PLANTS

A. Douglas Kinghorn

Program for collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, II. 60612, U.S.A.

There remains a considerable interest in the screening of plant extract in modern drug and agrochemical discovery programs, since structurally novel chemotypes with potent and selective biological activity may be obtained of relevance to human disease treatment or improved crop production [1,2]. Examples of plant constituents of new or renewed pharmaceutical interest include calanolide A, camptothecin, galanthamine, homoharringtonine and huperzine A [3]. Many semisynthetic derivatives of plant natural products also offer promise as useful drugs, such as apomorphine, atremether, colforsin daproate, and detelliptium [3].

The screening for biological activity of plant extracts, chromatographic fractions, and pure isolates requires the close cooperation of phytochemists and biologists. Bioassays have been divided into primary screens (e.g., the brine shrimp lethality test and bioassays for antibiotic, plant-growth regulatory, and herbicidal activities) and insecticidal activities) [4]. When the solvent partitioning and chromatographic purification of a plant extract is linked to a bioassay, it is then possible to perform activity-guided fractionation. Assays used in this manner should be highly sensitive, selective, rapid, reproducible, and inexpensive [5,6]. Normally, it is more convenient for activity-guided fractionation to be conducted with *in vivo* assays, with *in vivo* assays being used to follow up on initial *in vivo* activity [7,8].

Activity-guided fractionation will be described in terms of research projects directed to the discovery of novel plant-derived anticancer agents [9,10], cancer chemopreventives [9,10], cancer chemopreventives [11-13], natural sweeteners [14,15], and inhibitors of oral pathogenic bacteria [16], with particular emphasis on the use of *in vitro* cell-, enzymeinhibition- and receptor-binding bioassays to enable the isolation of active compounds. From a phytochemical point-of-view, several problems have had to be resolved in these projects, such as methods for the adequate solubilization of crude extracts and chromatographic fractionation or as a result of recollection of the source plant material, and the need to remove plant polyphenols ("vegetable tannins") prior to subhisticated in design or expensive to run. [Funding by the following grants from the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A is gratefully acknowledged: U19-CA52956 and R01-DE-08937 (A.D. Kinghorn, PI), and P01-C.A48112 (J.M. Pezzuto, P.I.)].

References

1. Nigg, H.N. and Seigler, D., Eds. (1992) *Phytochemical Resources for Medicine and Agriculture*, Plenum Press, New York, pp. 445,
2. Kinghorn, A.D. and Balandrin, M.F., Eds. (1993) *Human Medicinal Agents from plants*, Symp. Ser. No. 534, American Chemical Society, Washington, DC, pp. 356.
3. Shu, Y.-Z. (1998) Recent natural products based drug development: A pharmaceutical industry perspective. *J. Nat. Prod.* 61 : 1053-1071.
4. Ghisalberti, E.L. (1993) Detection and isolation of bioactive natural products. In: *Bioactive Natural Products. Detection, Isolation and Structural Determination*; Colegate, S.M. and Molyneux, R.J., Eds., CRC Press, Boca Raton, Florida, pp. 9-57.
5. Suffness, M. and Douros, J (1982). Current status of the NCI plant and animal product program. *J. Nat. Prod.* 45 : 1-14.
6. Kinghorn, A.D. (1994) The discovery of drugs from higher plants. In: *The Discovery of Natural Product with Therapeutic Potential*; Gullo, V., Ed., Butterworth-Heinemann, Boston, pp. 81-108.
7. Suffness, M. and Pezzuto, J.M. (1991). Assays for cytotoxicity and antitumor activity. In: *Methods in Plant Biochemistry*, vol. 6, Hostettmann, K., Ed., Academic Press, London, pp. 71-133,
8. Pezzuto, J.M., Angerhofer, C.K., and Mehdi, H. (1998). In vitro models of human disease states. In: *Studies in Natural Products Chemistry. Vol. 20. Structure and Chemistry (Part F)*, Atta-ur-Rahman, Ed., Elsevier, Amsterdam, pp. 507-560.
9. Kinghorn, A.D., Farnsworth, N.R., Soejarto, D.D., Cordell, G.A., Pezzuto, J.M., Udeani, G.O., Wall, M.E., Wani, M.C., Navarro, H.A. Kramer, R.A., Menendez, AT., Fairchild, C.R., Lane, K.E., Forenza, S., Vyas, D.M., Lam, K.S., Shu, Y.-Z. (1999) Novel strategies for the discovery of plant-derived anticancer agents. *Pure Appl. Chem.*, in press.
10. Cui, B., Lee, Y.-H., Chai, H., Tucker, J.C., Fairchild, C.R., Raventos-Suarez, C., Long, B., Lane, K., Beecher, C.W.W., Cordell, G.A., Pezzuto, J.M., and Kinghorn, A.D. (1999) Cytotoxic sesquiterpenoids from *Ratibida columnifera*. *J. Nat. Prod.* 62 : 1545-1550,
11. Kinghorn, A.D., Fong, H.H.S., Farnsworth, N.R., Metha, R.G., Moon, R.C., Moriarty, R.M., Pezzuto, J.M. (1998) Cancer chemopreventive agents discovered by activity-guided fractionation: a review. *Curr. Org. Chem.* 2: 597-612.

12. Pezzuto, J.M., Song, L.L., Lee, S.K., Shamon, L., Mata-Greenwood, E., Jang, M., Jeong, H.-J., Pisha, E., Mehta, R.G., and Kinghorn, A.D. (1999) Bioassay methods useful for activity-guided isolation of natural product cancer chemopreventive agents. In: *Chemistry, Biological and Pharmacological Properties of Medicinal Plants from the Americas*, Hostetmann, K., Gupta, M.Q., and Marston, A., Eds., Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp. 81-110.
13. Chang, L.C., Chávez, D., Song, L.L., Farnsworth, N.R., Pezzuto, J.M., and Kinghorn, A.D. (2000) Absolute configuration of novel bioactive flavanoids from *Tephrosia purpurea*. *Org. Lett.* 2: 515-518,
14. Kinghorn, A.D., Kaneda, N., Beak, N.-L., Kennelly, E.J., and Soejarto, D.D. (1998) Noncariogenic intense natural sweeteners. *Medicinal Res. Rev.* 18: 347-360.
15. Kennelly, E.J., Cai, L., Song, L., Shamon, L., Zaw, K., Zhou, B.N. Pezzuto, J.M. and Kinghorn, A.D. (1995) Novel highly sweet secodammarane glycosides from *pterocarya paliurus*. *J. Agric. Food Chem.* 43: 2602-2606.
16. Kim, N.-C., DeJardins, A.E., Wu, C.D., and Kinghorn, A.D. (1999) Activity of triterpene glycosides from the root bark of *Mussaenda macrophylla* against two oral pathogens. *J. Nat. Prod.* 62 : 1379-1384.
17. Wall, M.E., Wani, M.C., Brown, D.M., Fullas, F., Oswald, J.B., Josephson, F.F., Thornton, N.M., Pezzuto, J.M., Beecher, C.W.W., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., and Kinghorn, A.D. (1996) Effect of tannins on screening for plant extracts for enzyme inhibitory activity and techniques for their removal. *Phytomedicine* 3: 281-385.
18. Pisha, E., Chai, H., Lee, L.-S., Chagwedera, T.E., Farnsworth, N.R., Cordell, G.A., Beecher, C.W.W., Fong, H.H.S., Kinghorn, A.D., Brown, D.M., Wani, M.C., Wall, M.E., Heijnen, T.J., Das Gupta, T.K., and Pezzuto, J.M. (1995) Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature (Med.)*, 1: 1046-1051.
19. Udeani, G.O.; Gerhäuser, C., Thomas, C.F., Moon, R.C., Kosmeder, J.W., Kinghorn, A.D., Moriarty, R.M., and Pezzuto, J.M. (1997) Cancer chemopreventive activity mediated by deguelin, a naturally occurring rotenoid. *Cancer Res.* 57: 3424-3428.

GENTIANA OLIVIERI BİTKİSİNİN ANTİDİYABETİK ETKİSİ

Mustafa Aslan, Ekrem Sezik, Erdem Yeşilada

Gentiana olivieri Griseb. (Gentianaceae) bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımları Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da "Afat" ismi ile bilinmekte ve ateş düşürücü, iştah açıcı amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle Gaziantep yöresinde şeker hastalığına ve bazı psikolojik rahatsızlıklara karşı halk ilacı olarak kullanılmaktadır.

Bu araştırmada *Gentiana olivieri*'nin antidiyabetik aktivitesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Öncelikle sulu ve metanollü ekstratlar ile çalışılmış daha sonra aktivite gösteren fraksiyonlar solvan;solvan ekstraksiyonu ile fraksiyonlanarak etkili fraksiyonlar tespit edilmiştir. Aktivite çalışmalarda, normoglisemik, glikoz-hiperglisemik ve streptozosin ile diyabetik yapılmış sıçanlar üzerinde çalışılmıştır. Tolbutamid referans madde olarak kullanılmıştır.

Elde edilen bulgulara göre metanollü ekstre glikoz-hiperglisemik sıçanlarda (%36.5), metanollü ekstrenin fraksiyonlanması ile elde edilen etilasetat ekstresi ise diyabetik sıçanlarda (%48.0) kuvvetli antidiyabetik aktivite gösterirken sulu ekstre ile yapılan çalışmalarda ise hipoglisemik aktivitenin aksine hiperglisemik etki tespit edilmiştir.

TÜRK HALK İLAÇLARININ KARACİĞER HARABİYETİ ÜZERİNDE IN VIVO KORUYUCU ETKİLERİ*

Göknur AKTAY¹, Didem DELİORMAN², Ender ERGÜN³, Fatma ERĞÜN², Erdem YEŞİLADA²

ÖZET

Bu çalışmada, halk arasında karaciğer rahatsızlıklarına karşı kullanılan halk ilaçları hepatoprotektif aktivite yönünden değerlendirilmiştir. Bu amaçla, *Carduus acanthoides* ve *C.nutans* (toprak üstü kısımları) (Asteraceae), *Cichorium intybus* (yapraklar) (Asteraceae), *Fumaria asepalae* ve *F.vailantii* (çiçekli toprak üstü kısımları) (Fumariaceae), *Gentiana olivieri* (çiçekli toprak üstü kısımları) (Gentianaceae), *Plantago lanceolata* (yapraklar) (Plantaginaceae) bitkileri çalışılmıştır. Etanollü ekstrelerin etkileri, sıçanlarda CCl₄-nedenli hepatotoksitesite modeli kullanılarak incelenmiştir. Akut karaciğer hasarında, ekstrelerin, plazma ve karaciğer dokusunda lipit peroksidasyonu (LPO) ve karaciğer enzim (AST ve ALT) seviyeleri ve karaciğer esansiyel elementleri (Fe, Zn, Cu) üzerindeki etkileri (Atomik Absorbsiyon) değerlendirilmiştir. Karaciğer doku kesitleri de histopatolojik olarak incelenmiştir. Standart referans ilaç olarak *Cynara scolymus* gövde, brakte ve reseptakulumundan hazırlanan liyofilize sulu ekstreler kullanılmıştır.

GİRİŞ

Karaciğer, vücutta başlıca metabolik ve sekresyon fonksiyonlarında anahtar rol oynayan önemli bir organdır. Çeşitli faktörlere bağlı olarak gelişen farklı ve çok sayıda yetmezlik, fonksiyon bozukluğu vb. hastalıkları söz konusudur. Modern tedavide karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan ilaç sayısının son derece

* Bu çalışma Gazi Üniversitesi Araştırma Fonu (EF 02/99-13) tarafından desteklenmiştir.

¹ Ankara Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Dikimevi, 06100, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Hipodrom, 06330, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi, Dış Hekimliği Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Beşevler, 06500, Ankara, Türkiye

sınırlı olmasına karşılık, hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklı halk ilaçlarının geleneksel tedavi sistemlerinde sık olarak kullanıldığı görülmektedir.

Ancak, bir ilacın hepatoprotektif ve/veya antihepatotoksik etkili olup olmadığı halk tarafından kolaylıkla ayırt edilemez. Çok az sayıda bitkinin karaciğer üzerinde etkili bulunduğu doğrudan ifade edilmektedir. Bu nedenle karaciğer fonksiyonları üzerinde etkili ilaçların seçimi için geniş bir yelpazede yer alan çok sayıda parametrenin değerlendirilmesi gerekir. Bu çalışmada, halk arasında kansızlık (anemi), karaciğer yetmezliği ve sarılık tedavisinde kullanıldığı belirtilen veya kan temizleyici olarak tanımlanan veyahut antiallerjik veya koleretik amaçlı kullanımına dair bir bilgi bulunan bitkisel halk ilaçlarının hepatoprotektif ve/veya antihepatotoksik etkileri incelenmiştir.

Bazı Asteraceae familyası bitkilerinin karaciğer hastalıkları üzerindeki etkili oldukları bilinmektedir. Özellikle *Silybum marianum* ve *Cynara scolymus* içeren fitofarmasötik prepatların tedavide sık olarak kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada *Cynara scolymus* referans olarak kullanılmıştır. Bu bitkilerle taksonomik yakınlığı olduğu bilinen *Carduus* türlerinin de bu tip rahatsızlıkların tedavisinde kullanıldığı kayıtlıdır. Bu çalışmada iki türü, *C.nutans* ve *C.acanthoides*, çalışılmıştır. Diğer bir Asteraceae familyası bitkisi olan *Cichorium intybus*'un tohumları Ayurvedic tababette hepatobiler rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Gadgoli ve Mishra (1997) bitkinin tohumlarının, Zafar ve Ali (1998) ise köklerinin antihepatotoksik aktivitesi bulunduğunu bildirmiştir [1, 2]. Anadolu'da halk arasında bitkinin yaprakları karaciğeri koruyucu ve kan temizleyici olarak bilinmektedir [3]. *Fumaria* türleri (Fumariaceae) Türk halk tababetinde kan temizleyici ve antiallerjik olarak kullanılmaktadır [3, 4]. Rao ve Mishra (1998) *F. indica*'nın antihepatotoksik aktiviteden sorumlu maddesini monometilfumarat olarak tespit etmiştir [5]. Bu çalışmada Anadolu'da yetişen iki türün, *F.vailantii* ve *F.asepalae*, toprak üstü kısımları incelenmiştir. *Plantago* türlerinin (Plantaginaceae) karaciğer koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir [4]. Bu çalışmada *P.lanceolata* yaprakları incelenmiştir. *Gentiana olivieri*'nin toprak üstü kısımları (Gentianaceae) Güney

Doğu Anadolu'da kansızlık ve şeker hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir halk ilacıdır [3].

Bu çalışmanın amacı, hepatoprotektif ve antihepatotoksik etkili yeni ilaçlar geliştirmeye yönelik daha ayrıntılı araştırmalara temel teşkil etmek üzere, Türk halk ilaçlarının antihepatotoksik etki potansiyelinin çeşitli in vivo test modelleri kullanılarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL

Bitki materyalleri aşağıda belirtilen bölgelerden toplanmış ve Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Botanik Bölümü Öğretim Üyesi Prof.Dr. Mecit Vural tarafından teşhis edilmiştir. Her bir bitkiye ait örnekler Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır. Herbaryum numaraları parantez içerisinde verilmiştir.

Carduus acanthoides L. (Asteraceae); Kastamonu, Ilgaz (97E001),

Carduus nutans L. sensu lato (Asteraceae); Ankara, Gölbaşı (97D001),

Cichorium intybus L. (Asteraceae); Ankara, Kaman (97D002),

Cynara scolymus L. (Asteraceae); Pazardan satın alınmıştır,

Fumaria asephalae Boiss. (Fumariaceae); Kırşehir (97D008),

Fumaria vailantii Lois. (Fumariaceae); Kırşehir (97D009),

Gentiana olivieri Griseb. (Gentianaceae); Gaziantep, Oğuzeli (99F001),

Plantago lanceolata L. (Plantaginaceae); Ankara, Kaman (97D004).

YÖNTEM

Ekstrelerin Hazırlanması

Açık havada kurutulup, toz edilmiş 20 g bitki materyali, %80'lik etanolla (100 ml) oda ısısında manyetik karıştırıcı üzerinde 3 saat sürekli karıştırılarak maserasyon işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen ekstre süzölmüş, alçak basınç altında ve düşük sıcaklıkta (40-50°C) rotavaporda kuruluğa kadar

yoğunlaştırılmıştır. Ekstraksiyon işlemi her bir materyal ile tekrarlanmıştır. Bitki materyallerinden elde edilen ekstrelere ait verimler aşağıda verilmiştir (a/a): *Carduus acanthoides*, toprak üstü kısımları 1.36 g (% 6.80); *Carduus nutans*, toprak üstü kısımları 1.74 g (% 8.72); *Cichorium intybus*, yapraklar 1.06 g (% 5.29); *Cynara scolymus*, gövde 4.67 g (% 23.37); *Fumaria asepalae*, çiçekli toprak üstü kısımları 2.05 g (% 10.23); *Fumaria vailantii*, çiçekli toprak üstü kısımları 2.64 g (% 13.19); *Gentiana olivieri*, çiçekli toprak üstü kısımları 5.18 g (% 25.91); *Plantago lanceolata*, yapraklar 1.92 g (% 9.62). Her bir ekstre, deney hayvanlarına oral yolla verilmeden önce distile suda hazırlanmış olan % 0.5'lik karboksimetil selüloz (CMC) çözeltisi içinde süspansiyon haline getirilmiştir. *C. scolymus* ise herhangi bir ekstraksiyon işlemine tabi tutulmaksızın brakte ve reseptakulumu ayrı ayrı parçalanıp liyofilize edilmiştir.

Deney Hayvanları

Erkek Sprague-Dawley sıçanlar (150-180 g) kullanılmıştır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deney Hayvanı Laboratuvarından temin edilmiştir. Sıçanlar standart sıçan diyeti ile beslenmiştir. Deney uygulanmadan önce 24 saat aç bırakılan hayvanlara çeşme suyu serbest olarak verilmiştir.

Deney Protokolü

Hayvanlar herbiri 6 hayvandan oluşan 12 gruba bölündü. Kontrol grubuna, po. olarak gastrik gavaj ile % 0.5 CMC verildi. Karbontetraklorür grubuna (pozitif kontrol) ise % 0.5'lik CMC'den (po.) 1 saat sonra % 50 CCl₄/sıvı parafin çözeltisi 2.5 ml/kg vücut ağırlığı dozda oral olarak verilmiştir. Test gruplarına ise, bitki ekstreleri % 0.5 CMC içinde süspansiyon haline getirilip 500 mg/kg dozda (po.) uygulanmış ve 1 saat sonra % 50 CCl₄/sıvı parafin çözeltisi ile karaciğer harabiyeti oluşturulmuştur. Karbontetraklorür uygulanmasından 24 saat sonra eter anestezisi altında kalpten kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri heparinize tüplerde toplanmış ve 4 °C'de 3000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek plazma elde edilmiştir. Plazma örneklerinde aspartat transferaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ve lipit peroksidasyon seviyelerini tespit edilmiştir. Diğer taraftan, sıçanlar dietileterle öldürülmüş ve her bir sıçanın karaciğeri çıkartılıp histopatolojik çalışmalar ve doku

lipit peroksidasyon seviyelerini tespit etmek üzere kullanılmıştır. *C. scolyamus* gövde, reseptakulum ve brakteleri doğal referans ilaç olarak değerlendirilmiştir.

Plazmada Aspartat Transferaz (AST) ve Alanin Transaminaz (ALT) Seviyelerinin Ölçülmesi

Biocon standart kitleri ve DAX-48 otoanalizör kullanılmıştır.

Plazmada Lipit Peroksidasyonun Ölçülmesi

1 ml plazma örneği 2 ml trikloroasetik asit (% 15 a/h TCA)-tiyobarbitürük asit (% 0.375 a/h TBA)-0.25 N HCl ile karıştırılmış ve 10.000xg'de 5 dakika santrifüj edilmiştir. Üst faza, oksidasyonu önlemek üzere 20 µl butilhidroksitoluen (% 95'lik etanolde hazırlanmış % 0.02 'lik a/h BHT) ilave edilmiş ve su banyosunda 15 dakika kaynatılmıştır. Süre sonunda hemen soğuk su altında soğutulmuştur. Çöken kısımlar tekrar 10.000x g'de 5 dakika santrifüj edilmek suretiyle uzaklaştırılmıştır. Örneklerin absorbansı plazma içermeyen reajan karışımlarından oluşan köre karşı 532 nm'de okunmuştur. Kalibrasyon grafiğinin hazırlanmasında 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılmıştır.

Dokuda Lipit Peroksidasyon Ölçülmesi

Dokularda lipit peroksidasyon ölçümünün yapılması için Jamall ve Smith (1985)'in modifiye ettiği Ohkawa ve arkadaşlarının (1979) yöntemi kullanılmıştır [6,7]. Sıçanlar dietileterle öldürüldükten hemen sonra % 0.9'luk soğuk NaCl solüsyonu ile portal venden perfüzyon işlemi uygulanmış ve karaciğerler çıkartılmıştır. Çıkartılan karaciğerler % 0.9'luk NaCl ile yıkanmıştır. 1 g tam olarak tartılan ıslak doku 9 ml 0.25 M sakkaroz çözeltisinde teflon bir homojenizatör kullanılarak % 10'luk süspansiyon elde edilecek şekilde hazırlanmıştır. Sitosolik fraksiyon, ilk önce 1000x g'de 10 dakika ardından 2000x g'de 30 dakika 4°C'de santrifüj işlemine tabi tutularak elde edilmiştir. 0.2 ml homojenat bir tüpe alınmış, 0.2 ml % 8.1'lik (a/h) sodyum dodesil sülfat çözeltisi, 1.5 ml % 20 asetik asit çözeltisi (pH NaOH ile 3.5'a ayarlanmış) ve 1.5 ml % 0.8'lik TBA çözeltisi eklenmiş ve distile su ile hacim 4 ml.'ye tamamlanmıştır. Her bir tüpün ağzı

kapatıldıktan sonra sıcak suda 60 dakika kaynatılmıştır. Süre sonunda deney tüpleri soğuk su altında hemen soğutulmuştur.

Eşit hacimde doku körü ve test örneği, eşit hacimde % 10'luk TCA (a/h) ile karıştırılmıştır. Bir santrifüj tüpüne aktarıldıktan sonra 10 dakika 1000xg'de santrifüj edilmiştir. Üst fazın absorbansı 532 nm'de okunmuştur (Beckman DU 650 Spectrometre). Kontrol tüpü aynı deney protokolü takip edilerek hazırlanmış fakat TBA çözeltilisi yerine distile su konmuştur. Dokuda CCl₄'ün peroksidatif etkisinden dolayı pozitif kontrol olarak, CCl₄ uygulanmış hayvanların karaciğerleri kullanılmıştır. Kalibrasyon grafiğinin hazırlanmasında standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan kullanılmıştır.

Histopatolojik Çalışmalar

Histopatolojik çalışma için, otopsiden hemen sonra çıkarılan karaciğerler % 10'luk formaldehit içinde en az 24 saat fikse edilmiştir. Parafin kesitler hazırlanmış (Automatic Tissue Processor, Lipshaw) ve Mikrotom ile 5 µm kalınlığında doku kesitleri elde edilmiştir. Kesitler, hematoksilin-eosin boyası (Merck) ile boyanmıştır. Carl Zeiss Jena amplual tip fotomikroskop ile (3.2x10 ve 10x10) fotoğrafları çekilmiştir. Histopatolojik harabiyet aşağıdaki skorlara göre bağlı olarak değerlendirilmiştir. 0: Yok, +: Az, ++: Hafif, +++: Orta, ++++: Şiddetli, +++++: Oldukça şiddetli.

Karaciğer Dokularında Demir, Bakır ve Çinko Analizi

Friel ve Ngyuen'in yöntemi kullanılmıştır [8]. Kısaca, karaciğer örnekleri 105 °C'lik etüvde sabit ağırlığa getirilerek her bir örnekten 0.2 g tam olarak tartılır. Tartılan örnekler propilen tüplere konulup, 1 ml. konsantre nitrik asit ilave edilir ve 65 °C'de 2 saat dijestiyon işlemine tabii tutulur. Örnekler distile su ile seyreltildikten sonra atomik absorpsiyon spektrofotometresinde (Unicam 939) ölçüm yapılır. Ölçümlerde çinko için 213.9 nm, demir için 248.3 nm ve bakır için 324.8 nm kullanılmıştır. Kalibrasyon yapıldıktan sonra (Çinko 0.5, 1.0, 1.5 µg/ml; Bakır 2, 4, 6 µg/ml; Demir 2, 4 ve 6 µg/ml) element konsantrasyonları µg/ml olarak okunur. Sonuçlar kuru doku ağırlığı üzerinden µg/g olarak ifade edilir.

İstatiksel Değerlendirme

Sonuçların değerlendirilmesinde ikili karşılaştırmalar için “Student’s *t* testi” ve çoklu karşılaştırmalar için “ANOVA” testi kullanılmıştır. Test grubu ile kontrol veya karbon tetraklorür verilen pozitif kontrol grubu hayvanlardaki farklılık *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ anlamlı farklılık olarak belirtilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Karbondetraklorür, ksenobiyotik nedenli hepatotoksiteyi en iyi karakterize eden toksindir. İlaçların antihepatotoksik/hepatoprotektif aktivitelerini incelemek amacı ile sık olarak kullanılmaktadır. Karbondetraklorür, vücutta hücre lizisini ve lipit peroksidasyonunu uyaran membran fosfolipitlerine hücum eden oldukça reaktif triklorometil radikaline ($CCl_3\cdot$) metabolize olur. Karaciğerin yapısal bütünlüğünde hasar meydana geldiğinden MDA (Malondialdehit) seviyelerinde olduğu gibi karaciğere özel AST ve ALT gibi enzimlerin serum seviyelerinde de yükselme gözlenir. Deney hayvanlarının doku ve serum örneklerinde bu parametreler üzerinde test maddelerinin inhibitör etkisinin tespit edilmesi, antihepatotoksik veya hepatoprotektif aktivite olarak yorumlanabilmektedir.

Lipit peroksidasyonu üzerinde test maddelerinin etkilerini değerlendirmek için, lipit peroksidasyonun zincir reaksiyonu ürünlerinden biri olarak, karaciğer dokusu homojenatlarında ve plazmada MDA konsantrasyonu tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemi kullanılarak saptanmıştır. TBA ile MDA’nın ve diğer peroksidasyona uğramış lipitlerin bozulma ürünlerinin reaksiyona girmesi ile kırmızı renkli bir kromoforun oluşumu sağlanır ve renk şiddeti 532 nm.de okunarak sonuçlar değerlendirilir. Tablo 2’de görüldüğü üzere, karbondetraklorür verilmesinden sonra MDA konsantrasyonlarında plazmada (3.5 kez fazla) ve karaciğer dokusunda (2 kez fazla) belirgin bir artış gözlenmiştir. *F. asepalae* ve *P. lanceolata* ekstreleri dışında, test maddesinin verilmesi ile istatistiksel olarak belirgin bir inhibisyon görülmektedir. En yüksek inhibisyon oranı referans madde olarak kullanılan *C. scolymus*’un brakte ve reseptakulum ekstreleri ile elde edilmiştir. Test maddeleri arasında *G. olivieri*, *F. vailantii*, *C. nutans* ve *C. intybus* ekstrelerinin kuvvetli antilipit-peroksidaz aktiviteye sahip oldukları görülmüştür.

Diğer taraftan, Tablo 1'de görüldüğü üzere, hücre lizisinin bir sonucu olarak sitoplazmik hepatik enzimler kan sirkülasyonuna salınmıştır. Karbontetraklorür ile karaciğer hücre hasarı göstergesi olarak, ALT (84 kez fazla) ve AST (34 kez fazla) serum enzim seviyelerinde çok yüksek artış gözlenmiştir. Referans ilaç olarak *C. scolymus* ekstresi (gövde, reseptakulum ve brakte), plazma enzim seviyeleri üzerinde kuvvetli bir inhibitör aktivite göstermiştir. Test maddeleri arasında ise, *G. olivieri*, *F. vailantii* ve *C. nutans* ekstrelerinin referans ilaçtan daha fazla veya eşit oranda etkili oldukları bulunmuştur.

C. intybus tohumları ve köklerinin istatistiksel olarak belirgin hepatoprotektif etkilere sahip oldukları üzerine daha önce yapılmış çalışmalar bulunmasına rağmen, bitkinin yaprakları sadece lipit peroksidasyon üzerinde dikkate değer bir etki göstermiştir. Ancak AST ve ALT seviyelerini düzeltememiştir. Bu sonuca göre, ekstrenin tek doz halinde verilmesi ile hepatositlerin yapısal bütünlüğünün bozulmasını önlemede etkisiz olduğu düşünülebilir. *F. asepalae* ekstresinin plazma AST ve ALT seviyelerinde az bir inhibitör aktivite göstermesine rağmen, bu etki bir antilipit-peroksidaz aktivite olarak değerlendirilemez. Nitekim, Anundi ve arkadaşları (1980) hepatositlerde kalıcı bir hasar olmadan da lipit peroksidasyonun artabileceğini bildirmişlerdir [9]. Diğer yandan, *P. lanceolata* ekstresinin plazma enzim seviyeleri ve MDA seviyeleri üzerinde etkili olmadığı görülmektedir. Bu çalışmada kullanılan parametreler gözönüne alındığında, bu halk ilacının karaciğer rahatsızlıklarında tamamen etkisiz olduğu ileri sürülebilir. *C. acanthoides* ekstresinin verilmesi ile plazma MDA seviyelerinde gözlenen inhibitör etkiye rağmen, diğer sonuçlar bu bulgular ile uyumlu değildir.

Histopatolojik çalışmalarda, karbontetraklorürün; Kupffer hücre proliferasyonu, lenfosit infiltrasyonu, santral ven ve sinüzoidlerde kanama, fokal nekroz, hepatik kordlarda dejenerasyon, hepatositlerde (yağlanma ve hidrofik değişiklikler) dejenerasyona neden olduğu tespit edilmiştir. Karbontetraklorürün neden olduğu şiddetli karaciğer lezyonlarında, biyokimyasal testlerde iyi sonuçlar verdiği görülen *F. vailantii*, *C. acanthoides* ve *P. lanceolata* ekstrelerinin akut verilmesi ile belirgin bir azalma görülmemiştir. En yüksek inhibisyona neden olan

C. scolymus brakte ekstresi ve *F. vailantii* ekstresidir. *C. scolymus* reseptakulum ve *G. olivieri* ekstreleri ise orta derecede etkili olmuştur. Çok şiddetli şekillenmiş olan nekroz, bu ekstreler ile belirgin bir ölçüde önlenmiştir. Diğer yandan, biyokimyasal parametreler üzerinde *C. nutans* ve *C. intybus* ekstrelerinin anlamlı inhibitör etkisine rağmen, bu etki histopatolojik çalışmaların sonuçları ile desteklenmemiştir. Bundan başka, *C. nutans* ekstrelerinin deney hayvanlarına verilmesi ile karaciğerlerde damarların endotelial hasarı ile sonuçlanan yaygın kanamalar görülmüştür. Bu yüzden, bu durum bitkinin bazı maddelerinin hasara neden olduğu yorumunu getirebilir.

Biyokimyasal test sonuçlarına göre, karbontetraklorürün neden olduğu plazma ve karaciğer doku MDA seviyeleri ve plazma enzim aktivitesinde, hepatositlerde fonksiyonel düzelme gösteren *G. olivieri*, *F. vailantii* ve *C. nutans* ekstrelerinin, uygulanması ile anlamlı bir düşüş görülmüştür. *C. nutans*'ın iyileştirici etkisi histopatolojik çalışmalar ile desteklenmediğinden daha ayrıntılı çalışmalar için *G. olivieri* ve *F. vailantii* seçilmiştir.

Atomik absorpsiyon deneyleri sonucu, *G. olivieri* ve *C. scolymus* reseptakulum ekstrelerinin hepatoprotektif etkilerinin, demir, bakır ve çinko gibi esansiyel elementlerin karaciğer doku seviyelerini normal hale getiren bir mekanizma üzerinden gösterebilecekleri düşünülmektedir (Tablo 4).

Kaynaklar

- [1] Gadgoli, C. and Mishra, S.H., 1997. Antihepatotoxic Activity *Cichorium intybus* L. Journal of Ethnopharmacology 58, 131-134.
- [2] Zafar, R. and Ali, S.M., 1998. Antihepatotoxic Effects of Roots and Root Callus Extracts of *Cichorium intybus* L. Journal of Ethnopharmacology 63, 227-231.
- [3] Başer, K.H.C., Honda, G., Miki, W., 1986. Herb Drugs and Herbalists in Turkey. Studia Culturae Islamica no.27, Tokyo, p.299.
- [4] Öztürk, Y., Başer, K.H.C., Aydın, S., 1992. Hepatoprotective Plants in Turkey. Proceedings of the 9th Symposium on Plant Drugs, (Ed. Başer, K.H.C.), Anadolu University Publ. No. 641, pp. 40-50.
- [5] Rao, K.S., Mishra, S.H., 1998. Antihepatotoxic Activity of Monomethyl Fumarate Isolated from *Fumaria indica*, Journal of Ethnopharmacology 60, 207-231.
- [6] Jamall, I.S. and Smith, J.C., 1985. Effects of Cadmium on Glutathione Peroxidase, Superoxide Dismutase, and Lipid Peroxidation in Rat Heart: A Possible Mechanism of Cadmium Cardiotoxicity. Toxicology and Applied Pharmacology 80, 33-42.
- [7] Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K., 1979. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. Analytical Biochemistry 95, 351-358.
- [8] Friel, J.K., Ngyuen, C.D., 1986. Dry and wet ashing technics compared in analyses for zinc, copper, manganese and iron in hair, Clinical Chemistry 32, 739.
- [9] Anundi, I., Rajs, J., Högberg, J., 1980. Chloroacetamide hepatotoxicity, hydropic degeneration and lipid peroxidation. Toxicology and Applied Pharmacology 55, 273-280.

Tablo 1. İncelenen Bitki Kısımlarının Etanol Ekstrelerinin CCl₄-ile İndüklenen Plazma AST ve ALT Seviyeleri Üzerinde Etkisi

Materyal	ALT (IU/ l) [Ort. ±SEM]	% Koruma ^c	AST(IU/ l) [Ort. ±SEM]	% Koruma ^c
Kontrol (% 0.5 CMC)	50.2 ±6.9		137.3 ±27.2	
CCl ₄ , per os ^a	4200.0 ±930.0**		4708.6±995.9**	
<i>Carduus acanthoides</i> ^b	3856.0±470.7	8.2	4485.7±383.9	4.73
<i>Carduus nutans</i> ^b	1483.2±121.5	64.68	2629.3±339.7	44.16
<i>Cichorium intybus</i> ^b	3510.0±364.0	16.4	5791.1±510.5	
<i>Fumaria asepalae</i> ^b	2153.5±249.5	48.73	2937.3±22.9	37.62
<i>Fumaria vailantii</i> ^b	1388.7±142.3*	66.93	1848.0±428.3*	60.75
<i>Gentiana olivieri</i> ^b	571.5±92.1*	86.39	1432.7±228.4*	69.57
<i>Plantago lanceolata</i> ^b	3843.0±851.8	8.5	5270.6±796.0	
<i>Cynara scolymus</i> Gövde ^b	1496.5±134.5*	64.37	2640.6±386.2	43.92
Brakte ^b	1422.0±764.4*	66.14	3080.7±258.2	34.57
Reseptakulum ^b	1423.6±433.3*	66.10	3198.0±294.9*	32.08

^a:Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. (% 0.5 CMC); ^b: CCl₄ kontrolü ile karşılaştırılmıştır;

^c: Kontrol ve CCl₄ ile muamele edilmiş gruplara göre koruma esas alınmıştır. *: p<0.05,

** : p<0.01 belirginlik derecesi

Tablo 2. İncelenen Bitki Kısımlarının Etanol Ekstrelerinin CCl₄-ile İndüklenen Plazma ve Karaciğer Dokusu MDA Seviyeleri Üzerinde Etkisi

Materyal	Plazma MDA Seviyesi		Doku MDA Seviyesi	
	nmol/ml plazma	% Koruma ^c	nmol/ doku [ort.±SEM]	%Koruma ^c
Kontrol (%0.5 CMC)	1.43±0.10		252. g 68±10.74	
CCl ₄ , per os ^a	4.94±0.29***		537.22±20.9***	
<i>Carduus acanthoides</i> ^b	1.68±0.28***	66.0	481.44±25.41	10.38
<i>Carduus nutans</i> ^b	2.72±0.23***	44.94	350.45±41.61**	34.77
<i>Cichorium intybus</i> ^b	3.17±0.20***	20.24	271.92±17.69***	49.38
<i>Fumaria asepalae</i> ^b	7.37±0.78		563.53±18.03	
<i>Fumaria vailantii</i> ^b	3.47±0.19**	20.24	355.97±16.77***	33.74
<i>Gentiana olivieri</i> ^b	1.46±0.09***	70.45	363.73±17.39***	32.31
<i>Plantago lanceolata</i> ^b	4.37±0.74	11.54	585.20±44.38	
<i>Cynara scolymus</i>				
Gövde ^b	2.91±0.24***	20.24	409.63±16.26**	23.75
Brakte ^b	1.50±0.07***	69.64	241.52±14.95***	55.04
Reseptakulum ^b	1.40±0.06***	71.66	345.64±16.54***	35.66

^a: Kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (%0.5 CMC), ^b: CCl₄ kontrolü ile karşılaştırılmıştır,

^c: Kontrol ve CCl₄ ile muamele edilmiş gruplara göre koruma esas alınmıştır.

***: p<0.001, **: p<0.01

Tablo 3: Sıçanların Karaciğerinde Gözlenen Histopatolojik Değişiklikler

Test grubu	hepatik dejenerasyon	hepatik kord dejenerasyonu	fokal nekroz	sentral ven konjesyonu	sinüsoid konjesyonu	lenfosit infiltrasyonu	Kupffer hücre proliferasyonu	hepatik deformasyon	hepatik loplarda kanama alanları
Kontrol	+	θ	θ	+	+	+	θ	θ	θ
CCl ₄	++++	++++	+++	+++	+++	++	++	++++	+
<i>C.acanthoides</i>	++++	++++	+++	+++	+++	++	++	++++	+++
<i>C.nutans</i>	++++	++++	++++	+++	+++	++	++	++++	+++
<i>C.inybus</i>	++++	++++	++	++++	++++	++	++	+++	+++
<i>F.asepalae</i>	+++++	++++	+++	+++	+++	++	++	++++	+++
<i>F.vailanhi</i>	++	++	++	+	+	+++	++	+	+++
<i>G.olivieri</i>	+++	+++	++	++	++	+++	+++	+++	++
<i>P.lanceolata</i>	+++++	++++	++++	++++	++++	++	++	++++	+++
<i>C.scolymus</i> gövde	++++	++++	++++	++++	++++	++	++	++++	+++
brakte	+++	++	+	θ	θ	++	++	++	θ
reseptakulum	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	++

Lezyonların dereceleri: θ: yok, +: çok az, ++: az, +++: orta, ++++: çok, +++++: çok şiddetli