

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇAN FETÜSLERİNDE KANTARON (HYPERICUM
PERFORATUM) OTUNUN KARACİĞERE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak BÜYÜK

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ

Mart – 2009

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SIÇAN FETÜSLERİNDE KANTARON (HYPERICUM
PERFORATUM) OTUNUN KARACİĞERE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Başak BÜYÜK

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ

MART-2009

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇAN FETÜSLERİNDE KANTARON (HYPERICUM PERFORATUM) OTUNUN
KARACİĞERE ETKİSİ**

DR. Başak BÜYÜK

19. 03. 2009

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Ayşe BALAT
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
2. Prof. Dr. İbrahim SARI
3. Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK
4. Doç. Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ
5. Yrd. Doç. Dr. Ayhan ERALP

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca beni yetiştiren, tez çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen, başta tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ' ye, her türlü desteği ile her zaman yanımda olan Prof. Dr. Serap İNALÖZ DEMİR' e, yine Yrd. Doç Dr. Ayhan ERALP' e, tezimin histopatolojik değerlendirmelerinde yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Metin KARAKÖK'e, istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Neriman AYDIN'a, ihtisas sürem boyunca manevi yönden hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Erhan BÜYÜK' e ve aileme teşekkürü bir borç bilirim. Son olarak yaşamını bizim eğitimimize adayan, en büyük arzularından birisi benim ihtisasımı görmek olan, ancak elim bir hastalık nedeniyle aramızdan ayrılan sevgili annem Nigar YAVUZ' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II-III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
RESİMLER DİZİNİ.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. Kantaron Otunun İçerdiği Maddeler.....	3
2. 1. 1. Hiperforin.....	3
2. 1. 2. Flavonoidler.....	4
2. 1. 3. Naftodiantronlar.....	4
2. 2. Kantaron Otunun Farmakolojik Etkileri.....	4
2. 2. 1. Antidepresan Etki	4
2. 2. 1. 1. Serotoninerjik Sistem Üzerine Etkiler.....	5
2. 2. 1. 2. Dopaminerjik ve Noradrenerjik Sistemler Üzerine Etkiler..	6
2. 2. 1. 3. Sigma Reseptörleri Üzerine Etkiler.....	6
2. 2. 2. Antikanser Etki.....	7
2. 2. 3. Bakterisidal Etki.....	7
2. 2. 4. Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi.....	7
2. 2. 5. Alkolizm Tedavisinde Kullanım.....	7
2. 2. 6. Sedasyon Etkisi.....	7
2. 2. 7. Somatoform Bozuklukların Tedavisinde Kullanımı.....	8
2. 3. Kantaron Otu-İlaç Etkileşimleri.....	8
2. 4. Kantaron Otunun Yan Etkileri.....	8
2. 5. Kantaron Otunun Gebelikte Kullanımı.....	8
2. 6. Karaciğer Anatomisi.....	10
2. 7. Karaciğer Histolojisi.....	12
2. 8. Karaciğerin Gelişimi	15

2. 9. Karaciğerin Fizyolojisi.....	16
2. 9. 1. Karaciğerin Kan Depo Fonksiyonu.....	16
2. 9. 2. Karaciğerdeki Çok Yüksek Lenf Akımı.....	16
2. 9. 3. Karaciğerin Kanı Temizleme Fonksiyonu.....	16
2. 9. 4. Karaciğerin Metabolik Fonksiyonları.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3. 1. Gereç.....	18
3. 2. Yöntem.....	18
3. 2. 1. Histopatolojik Değerlendirme.....	19
3. 2. 2. İstatistiksel Analizler.....	19
4. BULGULAR.....	20
4. 1. Klinik Gözlem.....	20
4. 2. Histopatolojik Bulgular.....	20
4. 3. Büyüme ve Gelişmenin Değerlendirilmesi.....	20
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36

ÖZET**SIÇAN FETÜSLERİNDE KANTARON (HYPERICUM PERFORATUM) OTUNUN KARACİĞERE ETKİSİ**

Dr. Başak BÜYÜK, Uzmanlık Tezi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. Mehmet YÜNCÜ
Mart 2009, 40 sayfa

Fetüste gelişebilecek toksik ve teratolojik yan etkilerinden dolayı, gebelikte görülen depresyonun tedavisinde kullanılabilecek ilaç sayısı oldukça sınırlıdır.

Çalışmamızda, gebelik sırasında depresyon tedavisi için önerilen ve halk arasında sık kullanılan kantaron otunun fetus karaciğeri üzerine yan etkilerini araştırdık.

Çalışmada kullanılan 13 adet dişi Wistar albino sıçan, 8 adet deney grubu, 5 adet de kontrol grubu olmak üzere ayrıldı. Gebe kalmaları sağlanan deney grubundaki hayvanlara, gebeliğin ilk gününden itibaren, gebelik süresince 100 mg/kg/gün kantaron otu ekstresi orogastrik sonda yardımıyla verildi. Kontrol grubundaki sıçanlara ise gebeliğin ilk gününden itibaren her gün 2 ml distile su orogastrik sonda yardımıyla verildi. Doğan yavruların karaciğer dokuları çıkarıldı, formaldehidle fiksasyonu yapıldı, alkol takibinden sonra parafin blokları hazırlandı, alınan kesitler hematoxilen ve eosin ile boyanarak incelendi.

Deney grubuna ait karaciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesinde mikroveziküler yağlanma ve hidropik dejenerasyon gözlemlendi. Bulgular literatür ışığında tartışıldı.

Kantaron otunun gebe kadınlar veya fetus açısından güvenilir olduğunu iddia etmek için yeterli bilgi bulunmadığı sonucuna varıldı. Kantaron otunun gebelerde antidepresan ilaçlara ek veya alternatif olarak güvenle kullanılabilmesi için daha fazla temel ve klinik çalışma yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Kantaron otu, Fetus, Karaciğer.

ABSTRACT

EFFECT OF SAINT JOHN'S WORT (*HYPERICUM PERFORATUM*) ON THE LIVER OF RAT FETUSES

Basak BUYUK, M. D., Residency Thesis, Department of Histology and Embryology
Thesis Advisor: Prof. Dr. Mehmet YUNCU
March 2009, 40 pages

Because of the toxic and teratologic side effects that might develop in fetus, the number of drugs usable in the treatment of depression seen in pregnancy is fairly limited.

In this study, we investigated whether the Saint John's wort used during pregnancy has side effects on the liver of fetus.

Thirteen Wistar albino female rats were used in the study. The animals divided into two groups as 8 rats for the experiment group and 5 rats for the control group. The animals detected as pregnant in the experiment group were fed with the Saint John's wort extract as 100 mg/kg/day through orogastric probe during pregnancy starting from the first day of the pregnancy. The animals in the control group were fed with 2 ml distilled water through an orogastric probe every day beginning from the first day of the pregnancy. The newborn pups are taken. Their liver tissues are extracted and investigated after the tissue processing and staining.

Microvesicular lipidosis and hydropic degeneration were observed in histopathological assesment of the extracted tissues of experiment group.

As a result, there is not enough data in the literature in order to claim that Saint John's wort is reliable for the pregnant women or fetus. For the confidentially usage of this herb as an alternative or addition to antidepressive drugs more preclinical (basic) and clinical studies need to be performed.

Keywords: Saint John's wort, fetus, liver.

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Kontrol ve deney gruplarındaki histopatolojik bulguların skor Ortalamalarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 2: Kontrol ve deney gruplarındaki ortalama boy ve ağırlıkların karşılaştırılması.....	21

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 2. 1: Kantaron otu.....	2
Resim 4. 1: Kontrol grubundan alınan karaciğer kesiti. Herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamaktadır. Hematopoezisin halen devam ettiği odaklar gözlenmektedir (x20 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	21
Resim 4. 2: Kontrol grubundan alınan karaciğer kesiti. Normal karaciğer yapısı izlenmektedir. Ayrıca yer yer hematopoezis alanları seçilmektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin)	22
Resim 4. 3: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Genel görünüm (x10 büyütme, hematoksilin ve eozin)	23
Resim 4. 4: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Genel görünüm (x20 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	24
Resim 4. 5: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok başları hidropik dejenerasyon alanlarını göstermektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	25
Resim 4. 6: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok mikroveziküler yağlanmayı, ok başı hidropik dejenerasyonu göstermektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	26
Resim 4. 7: Kantaron otu verilen gruba ait ışık mikroskopik görünüm. Oklar mikroveziküler yağlanma alanlarını göstermektedir. Yer yer hematopoezisin devam ettiği alanlar görülmektedir (x20 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	27
Resim 4. 8: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok mikroveziküler yağlanma alanlarını, ok başı hidropik dejenerasyon alanlarını göstermektedir. Yer yer hematopoezis alanları görülmektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin)...	28
Resim 4. 9: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Mikroveziküler yağlanma ve hidropik dejenerasyon alanları gözlenmektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	29
Resim 4. 10: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok mikroveziküler yağlanma alanlarını, ok başı hidropik dejenerasyon alanlarını göstermektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	30
Resim 4. 11: Kantaron otu verilen gruba ait ışık mikroskopik görünüm. Oklar mikroveziküler yağlanma alanlarını göstermektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin).....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelerde görülen depresyon, hem yaşam kalitesini ciddi anlamda düşürmesi, hem de kullanılabilecek tedavi yöntemlerinin sınırlı olması nedeniyle hekimlere ve hastalara sıkıntı yaşatan bir durumdur. Fetüste gelişebilecek toksik ve teratolojik yan etkilerinden dolayı, gebelikte görülen depresyonun tedavisinde kullanılabilecek ilaç sayısı oldukça sınırlıdır.

Kantaron otu (*Hypericum perforatum*, St. John's wort), Avrupa ve Asya'nın birçok bölgesinde yaygın olarak yetişen bir bitkidir(1). Antik çağlardan beri psikiyatrik durumlar başta olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Özellikle Hipokrat ve Galen tarafından "Kötü ruhlardan arındırmak" amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Yara ve yanık tedavisi, sindirim problemleri, çeşitli enfeksiyonlar, böcek sokmaları, barsak paraziti tedavisi kullanım alanlarından bazılarıdır(2).

Gebelikte, fetal yan etkileri olabileceği kaygısıyla genellikle ilaç kullanımından olabildiğince kaçınılmasına rağmen, bitkisel çay ve ilaç formlarının zararsız olarak algılanması nedeniyle gebeler tarafından oldukça sık tüketilmektedir. Yine kantaron otu da zararsız olduğuna inanılarak gebeler tarafından depresif şikayetlerin tedavisinde sıkça kullanılan bir bitkidir.

Çalışmamızda, gebelik sırasında kullanılan kantaron otunun fetüs karaciğeri üzerine toksik etkilerinin olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Hypericum perforatum, Avrupa, Asya, Kuzey Afrika ve Amerika'da yetişen, L., Hypericaceae familyasından bir bitkidir. Türkiye'de çeşitli yörelerde Kantaron otu, Binbirdelik otu, Kılıç otu, Mayasıl otu, Yara otu ve Kuzu kıran gibi farklı isimlerle anılır. Binbirdelik otu denilmesinin sebebi ışığa tutulduğunda yapraklarının delikli bir görüntüye sahip olmasındandır. Yüksekliği 30-90 santimetredir ve altın sarısı çiçeklere sahiptir (1).

Kantaron otunun ilaç olarak kullanımı antik çağlara kadar dayanmaktadır. Psikiyatrik hastalıklarda, yara iyileşmesinde, sindirim problemlerinde, barsak paraziti tedavisinde, böcek sokmasında, yanıkta, bakteriyel ve viral infeksiyonlarda yıllardır kullanılmaktadır (2).



Resim 2. 1: Kantaron otu

2.1. Kantaron Otunun İçerdiği Maddeler

Kantaron otunun farmakolojik etkilerine katkıda bulunan en az dokuz grup madde gösterilmiş ancak bazılarının farmakolojisi henüz anlaşılamamıştır. Bu gruplar şunlardır:

- Fenilpropanlar
- Flavonol glikozidler
- Biflavonlar
- Tanninler ve proantosiyanidinler
- Ksantonlar
- Floroglusinoller (Hiperforin)
- Esansiyel yağlar
- Aminoasitler
- Naftodiantronlar (3).

Farklı içeriklerin bitkideki konsantrasyon ve oranları hasat zamanı, kurutma yöntemleri ve depolama koşullarıyla ilişkilidir (4). İçeriğindeki maddelerden önemli olanlar şunlardır:

2.1.1. Hiperforin

Kantaron otunun alkolik ekstresinin antidepresan etkisinin bu madde ile ilgili olduğu rapor edilmiştir (4). Hayvan modellerinde saf hiperforinin antidepresan aktivitesi gösterilmiştir (5). Laakman ve ark. (6) kantaron ekstresinin hiperforin içeriğiyle antidepresan etkisi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Hiperforin; serotonin , norepinefrin ve dopamin gerialım inhibisyonu gibi, sentetik antidepresan ilaçlarla benzer etkiler göstermektedir. Aynı zamanda, gama amino bütirik asit ve L-glutamat gerialımı da aynı yolla inhibe edilmektedir. Bu etkiler muhtemelen sodyum iletim yollarındaki değişim sonucu intraselüler sodyum konsatrasyonunun yükselmesine ve/veya sinaptik veziküllerdeki nörotransmitter depolanımının değişimine bağlıdır (4).

2.1.2. Flavonoidler

Bu grupta rutin, quersitrin, izoquersitrin ve hiperosid bulunmaktadır.

Bazı epidemiyolojik çalışmalar yüksek miktarda flavonoid alımının kardiyovasküler hastalıkları önlemede olumlu etkileri olduğuna işaret etmektedir. Kronik venöz yetmezlik tedavisinde flavonoid glusinollerin etkisi dikkate değerdir. Bu koruyucu etkilerin antioksidatif ve radikal yok etme kapasitesinin sonucu olduğu düşünülmektedir (4).

Depresyon tedavisinde flavonol glikozidlerinin rolü henüz tartışmalıdır. Bu grubun monoamin oksidaz inhibisyonu etkisi vardır ancak bu etki oldukça zayıftır ve kantaron otu ekstresinin antidepresan etkisi bu inhibisyonla açıklanamaz (4).

2.1.3. Naftodiantronlar:

Bu gruptan başlıca hiperisin ve psödohiperisin bulunmaktadır.

Uzun zamanlar boyunca, kantaron otu ekstresinin gözle görülebilen kırmızı maddesi olan hiperisinin, ekstrenin antidepresan etkisinden sorumlu olduğu düşünüldü. Hiperisin, kantaron otu ekstrelerinin standardize edilmesinde kullanılmaktadır.

Önceki biyokimyasal çalışmalarda, hiperisinin monoamin oksidaz-A ve monoamin oksidaz-B inhibisyon etkisi olduğu rapor edilmiştir (7). Daha sonra yapılan çalışma hiperisinin bu etkisini doğrulamadı. Son yayınlarda hiperisinin D3 ve D4 reseptör inhibisyon etkisi gösterilmiştir. Ayrıca hiperisinin sıçanlarda, beta 1 ve beta 2 adrenoreseptör inhibisyonu oluşturduğu kaydedilmiştir (4). Butterweck ve ark. (8) ise, 8 haftalık hiperisin tedavisinden sonra sıçanlarda hipotalamusta artmış serotonin konsantrasyonu gözlemlemiştir. Ancak bu etki 2 haftalık tedaviden sonra görülmemiştir. Diğer taraftan norepinefrin değerlerinde düşme gözlenmiştir (4).

2.2. Kantaron Otunun Farmakolojik Etkileri

2.2.1. Antidepresan Etki

Kantaron otunun tüm ekstresiyle yapılan çalışmalar, antidepresan aktiviteyle ilgili şu sonuçları açığa çıkarmıştır;

- Noradrenalin, serotonin ve dopaminin sinaptik alımının ve gama amino bütirik asit'in gerialımının inhibisyonu (9, 10). Bu sinaptik alım inhibisyonu etkisini her üç sistemde de bulmak nadir bir durumdur (10).

- Subkronik tedaviden sonra frontal kortekste beta adrenoreseptör yoğunluğunda downregulasyon (10, 11). Bu reseptörlerde downregulasyon antidepresan ilaçlarla subkronik tedaviden sonra beklenmedik bir durumdur.
- Sentetik antidepresan ilaçların etkileriyle uygun olarak serebral dokuda santral serotonerjik reseptörlerde upregulasyon (10, 12).
- Serotonin reseptör ekspresyonunda azalma (13).
- İn vitro katekol-O-metiltransferaz inhibisyonu (14).
- Kan örneklerinde interlekin-6 supresyonu (15). Bu supresyon, CRP (Kortikotropin Releasing Factor) ve diğer adrenal düzenleyici hormonlardaki inhibisyon sonucunu doğuran hipotalamik-pituiter-adrenal aksdaki deaktivasyonu desteklemektedir (16).
- İn vitro monoamin oksidaz-A ve Mono amin oksidaz-B aktivitesinde inhibisyon. Bu etki oldukça zayıftır (17).

Başlangıçta, kantaron otu ekstresinin antidepresan etkisinin, hiperisinin monoamin oksidaz inhibisyonu etkisi üzerinden olduğu öne sürülmüştür. Ancak, in vitro elde edilen bu etkinin in vivo meydana getirilebilmesi için, ekstrenin çok yüksek dozlarda alınması gereklidir (7). Sıçanlara intraperitoneal olarak 100 mg/kg tüm ekstrenin verilmesi sonucunda monoamin oksidaz aktivitesi üzerine hiçbir etki gözlenmemiştir (18). Daha sonra Muller ve ark. yaptığı çalışmada (10), in vitro kantaron otu ekstresinin serotonin, dopamin ve noradrenalinin sinaptozomal alımını yüksek potensle inhibe ettiği ve bu etkiyi hiperforin üzerinden oluşturduğu gösterilmiştir. Hiperforin tarafından oluşturulan monoamin gerilim inhibisyonu, hücre içi hidrojen ve sodyum konsantrasyonlarında ve/veya sinaptik veziküllerde nörotransmitter depolanımındaki değişim ile oluşturulmaktadır. Presinaptik terminallerde özgün olmayan bu etkiler, kolin, gama amino bütirik asit ve glutamat gibi bazı nörotransmitterlerin seçici olmayan alım inhibisyonunu ve sinaptozomlardan monoamin, aminoasitler ve asetilkolin salınımındaki indüksiyonu açıkça belirtmektedir (7).

2. 2. 1. 1. Serotoninerjik Sistem Üzerine Etkiler

Kemirgenlerde kantaron otu ekstresinin akut dozlarının serotoninerjik sistem üzerine etkileri ile bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda sıçan beyin korteksinde serotonin ve onun metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asitte anlamlı artış

gösterilmişken (19) diğer bir çalışmada farelerde serebral kortekste sadece 5-hidroksiindol asetik asitte yükselme gözlenirken hipotalamus ve hipokampusta hem 5-hidroksiindol asetik asit, hem de serotoninde yükselme kaydedilmiştir (20). O nedenle hiçbir koşulda kantaron otu ekstresinin etkileri serotonin geri alım inhibitörlerine benzememektedir. Çünkü serotonin geri alım inhibitörleri akut veya kısa süreli tedaviden sonra beyinde serotonin miktarında değişim oluşturmada 5-hidroksiindol asetik asit konsantrasyonlarını düşürmektedir (7). Sonuç olarak erişilen yetersiz bilgiler kantaron otu tüm ekstresinin veya hiperforinin in vivo serotonin nörotransmisyonunu etkileyebileceğini gösteriyor ise de bu etkinin presinaptik serotonin terminalleri ile direkt etkileşim üzerinden olmadığı muhtemeldir.

2. 2. 1. 2. Dopaminerjik ve Noradrenerjik Sistemler Üzerine Etkiler

Sıçanlarda oral olarak verilen Kantaron otu ekstresi sadece yüksek dozda akut kullanımda, diensefalonda dopamin ve noradrenalin konsantrasyonlarını yükseltmiştir fakat bu etki kortekste gözlenmemiştir (19). Kantaron otu ekstresinin oral kullanımı nükleus accumbens ve striatuma dopamin çıkışında zayıf fakat anlamlı yükselmeye neden olmuştur (21).

Tüm bunlardan kantaron otunun hayli yüksek dozlarının santral noradrenalin ve dopamin iletimini artırdığı ve bu etkiden hiperforinin sorumlu olabileceği görülmektedir. Ancak, bu etkilerin hiperforinin dopamin ve noradrenalin sinir sonlanmalarıyla direkt etkileşime girip bunların geri alımlarını inhibe ederek gerçekleştiği sonucunu kesin olarak çıkarmak henüz mümkün değildir.

2. 2. 1. 3. Sigma Reseptörleri Üzerine Etkiler

Farelerdeki antidepresan modeller, agonistlerin sigma reseptörleri üzerinde aktif olduklarına dair gözlemler ortaya koymuştur. Bununla birlikte bu sonuçlar, kantaron otu ekstresinin antidepresan etkisinin sigma reseptörleri üzerindeki tanımlanmamış bir metabolitin oluşumu veya endojen bir ligandın salınımı gibi dolaylı bir etkiyle sağlanabileceğini önermektedir (7).

2. 2. 2. Antikanser Etki

Hiperisin, çeşitli kanser hücrelerine karşı in vitro potent bir antitümör aktivitesi göstermektedir. Ancak, yüksek konsantrasyonlarda bile normal hücreler üzerine hiçbir toksik etki sergilememektedir. Hiperisin, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörlerini ve protein tirozin kinaz (PTK) aktivitesini direkt olarak inhibe etmektedir. Epidermal büyüme faktörü hücrel bir plazma membran reseptörüdür. Tümör oluşumu üzerinde etkili bir faktör olan hücre büyümesini düzenler. Proteinlerin tirozin kalıntıları üzerinden fosforilasyonu, hücre döngüsü ve farklılaşmasının kontrolünü de içeren oldukça çeşitli hücrel sinyallere arabuluculuk eden anahtar bir biyokimyasal reaksiyondur (22).

2. 2. 3. Bakterisidal Etki

Kantaron otu ekstresi, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı da içeren birçok gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı in vitro bakterisidal etki göstermiştir (23).

2. 2. 4. Yara İyileşmesi Üzerine Etki

Kantaron otu eskiden beri yara iyileşmesi için kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalar da yara iyileşmesindeki etkinliğini doğrulamaktadır (24, 25).

2. 2. 5. Alkolizm Tedavisinde Kullanım

Depresyon ve alkolizm patogeneplerinde benzer nörokimyasal substratlar rol oynamaktadır. Kantaron otunun antidepresif etkisinden dolayı, alkolizm tedavisinde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Alkolizmle ilgili üç ayrı sıçan modelinde, kantaron otu ekstresi alkol alımını doza bağlı olarak anlamlı derecede azaltmıştır (26).

2. 2. 6. Sedasyon Etkisi

Kantaron otunun alkolik ekstresi diazepamla oluşturulan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında in vivo olarak anlamlı sedasyon etkisi göstermiştir (27).

2. 2. 7. Somatoform Bozuklukların Tedavisinde Kullanımı

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; günde 600 mg alınan kantaron otu ekstresi anksiyete ve somatoform bozuklukların tedavisinde plaseboya göre daha etkindir (28).

2. 3. Kantaron otu-İlaç Etkileşimleri

Kantaron otu ekstresiyle selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin birlikte kullanımının serotonin sendromuyla sonuçlandığına dair iki adet vaka raporu vardır (29, 30).

Kantaron otu sitokrom P 450 enzim ailesinin birçok üyesi üzerine indüksiyon etkisi oluşturabilmektedir. Bunun sonucunda da bu enzimlerle metabolize olan birçok ilacın metabolizma hızını indüklemektedir. Bu ilaçlardan bazıları şunlardır:

- Varfarin ve fenprokumon (CYP2C9 (sitokrom p 450 2C 9) üzerinden)
- Siklosporin (CYP3A4 ve P-glukoprotein üzerinden)
- Oral kontraseptifler (CYP1A2 ve CYP3A4 üzerinden)
- Teofilin (CYP1A2 üzerinden)
- Digoksin (P-glukoprotein üzerinden)
- HIV proteaz inhibitörleri (CYP3A4 üzerinden)
- Antikonvulsanlar (Karbamazepin, Fenobarbital ve Fenitoin) (CYP3A 4 üzerinden) (3).

2.4. Kantaron Otunun Yan Etkileri

Yüksek dozlarda alınan kantaron otunun gözlerde ve deride fotosensitiviteye neden olabileceği bildirilmiştir. Özellikle açık tenlilerde güneşe maruziyetle bu etkinin oldukça artabileceği önerilmektedir. Ayrıca kantaron otu kullanan yaşlı insanların güneşe çıkarken güneş gözlüğü kullanmaları tavsiye edilmektedir (31). Yine bir vaka raporunda dört hafta boyunca 500 mg/gün tam kantaron otu kullanan bir kadında, güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde nöropati geliştiği bildirilmiştir (32).

2. 5. Kantaron Otunun Gebelikte Kullanımı

Kantaron otunun gebelikte kullanımıyla ilgili bilgiler oldukça yetersizdir. Yayınlanan bir vaka raporunda, 24. gebelik haftasında kantaron otu kullanmaya başlayan 38 yaşında bir kadının gebeliğinin sorunsuz geçtiği gibi bebeğin doğumda

sağlıklı olduğu, doğum ağırlığı ve APGAR skorunun normal olduğu tespit edilmiştir. Fizik muayenesi ve laboratuvar sonuçları normal olduğu gibi 4 ve 23. günlerde yapılan davranışsal değerlendirme de normal sınırlarda bulunmuştur (33).

Farelerde prenatal verilen kantaron otunun kavrama (bilişsel durum) üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada terapötik dozlarda kantaron otu döllenmeden iki hafta öncesinden başlamak üzere tüm gebelik boyunca verilmiş, yavruların kavrama faaliyetlerinde kesin bir fark saptanmamıştır (34).

Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, insanda tavsiye edilen dozun 1-25 katı kantaron otu sıçanlara günlük diyetleri içerisinde verilmiştir. Kantaron otunun maternal kilo alımı ve gebelik süresi üzerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Yavruların vücut ağırlıkları kontrol gruplarıyla benzer bulunmuştur. Yavruların erişkin beyin ağırlıkları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (35).

Antenatal kantaron otuna maruz kalan farelerin yavrularında yapılan davranışsal bir çalışmada, tüm gruplarda annelerin gıda tüketimi ve kilo alımları arasında fark olmadığı halde, kantaron otu verilen grupta erkek yavruların doğum ağırlıklarının plasebo grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (36).

Farelerde kantaron otuna prenatal maruziyetin uzun dönemli büyüme ve fiziksel maturasyon üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, farelere gebelikten önce başlanıp gebelik süresince kantaron otu verilmiş ve bunun, yavruların uzun dönemli büyüme ve fiziksel maturasyonunu etkilemediği gösterilmiştir (37).

Organogenez üzerine yapılan bir çalışmada, hiperisinin sıçan embriyo kültürlerinde teratojenik etki gösterdiği saptanmıştır (38).

Kantaron otunun yavrular üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların dışında, bir çok çalışmada bu otun uterin tonusu artırdığı, hatta uterin stimulan etki gösterdiği, abortusu tetiklediği gözlenmiştir (39, 40).

Sonuç olarak kantaron otunun gebe kadınlar veya fetus açısından güvenilir olduğunu iddia etmek için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Otun gebelerde antidepresan ilaçlara ek veya alternatif olarak güvenle kullanılabilmesi için daha fazla prelinik ve klinik çalışma yapılması gereklidir (41) .

2. 6. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer karın boşluğundaki organların en büyüğüdür. Yetişkinde vücut ağırlığının %2'sini, çocuklarda %5'ni oluşturur. Topografik olarak sağ hipokondrium, epigastriumun büyük bir kısmı ve sol hipokondriumun üst-medial bölümünü kaplar.

Bağ dokusundan yapılmış kuvvetli bir fibröz kapsül (Glisson kapsülü = Tunica fibrosa) karaciğeri her taraftan sarar ve karaciğerin damarları çevresinde organın içine uzantılar gönderir. Bu şekilde, karaciğerin şekli korunduğu gibi, karaciğer dokusu lob ve lobüllere ayrılmış olur (42).

Karaciğerin facies diaphragmatica ve facies visceralis olmak üzere iki yüzü bulunur. Diafragmatik yüz, diafragma kubbesine uygun şekilde konveks olup, pars anterior, pars superior, pars posterior ve pars dextra olmak üzere bölümleri bulunur. Visseral yüz ise aşağı-arkaya bakan düz veya biraz konkav bir yüzdür. İki yüz arasında ön-aşağıda **margo inferior** denilen keskin bir kenar bulunur. Diafragmatik yüz **area nuda** denilen bölgesiyle diafragma yapışıktır. Bunun dışında kalan kısım peritonla kaplıdır. Visseral yüz, damar ve kanalların girip çıktığı **porta hepatis** ile safra kesesinin oturduğu **fossa vesicae felleae** hariç olmak üzere peritonla kaplıdır. Porta hepatisten V. Portae hepatis, A. Hepatica, Plexus hepaticus, Ductus hepaticus dexter ve sinister ve lenf damarları geçer (43).

Omentum minusun porta hepatis ile duodenum arasında uzanan serbest kalın kenarına **lig. hepatoduodenale** denilir ve içerisinde v. portae hepatis, a. hepatica propria, ductus choledochus (Portal Triad) ile birkaç lenf nodülü, lenf damarları ve plexus hepaticus bulunur.

Karaciğerin lobus hepatis dextra, lobus hepatis sinistra, lobus caudatus, lobus quadratus olmak üzere dört lobu bulunur. Lobus sinister, arka yarıda lig. venosum aracılığıyla lobus caudatustan, ön yarıda da lig. teres hepatis aracılığıyla lobus quadratustan ayrılmıştır. Lig. teres hepatis, plasentadan fetuse oksijen zenginleşmiş kanı taşıyan v. umbilicalisin oblitere olmuş kalıntısıdır. Lig. venosum ise, intrauterin dönemde v. umbilicalisin bir dalı olan ve karaciğere uğramadan doğrudan v. cava inferiore açılan ductus venosusun fibröz kalıntısıdır (43).

Karaciğere a. hepatica propria ile arteriel ve v. portae hepatis ile de sindirilmiş besin maddelerinden zengin olan venöz kan gelir. Karaciğere gelen kanın %20'sini a. hepatica propria, %80'ini ise v. portae hepatis taşır. Truncus coeliacus'tan çıkan a.

hepatica communis, a. gastroduodenalis ve a. gastrica dextra dallarını verdikten sonra a. hepatica propria adını alır. Porta hepatis'te a. hepatica propria ve v. portae hepatis sırası ile a. Hepatica dextra, a. hepatica sinistra ve v. porta dextra, v. porta sinistra olmak üzere ikiye dala ayrılır. Karaciğer dokusu içinde tekrar intersegmental ve interlobüler dallara ayrılırlar. A. hepatica propria, v. portae hepatis ve safra kanallarının interlobüler dalları **Portal triad** denilen üçlü yapıyı oluşturur. Portal triad karaciğer lobüllerinin köşelerinin birleştiği yerde bulunan ve **Kiernan aralığı** (Spatium interlobulare hepatis) adı verilen bölgelerde yer alır.

V. portae hepatis sinuzoidlere açılan daha ince dallara ayrılır. Bu dallar sinuzoidlerin periferal kısımlarına açılır. A. hepatica proprianın interlobuler dalları ise sinuzoidlere periferal veya v. centralise yakın kısımlarda açılır. Bu şekilde sinuzoidlere portal venöz ve arteriyel kan gelir.

V. Centralisler birleşerek v. sublobularisleri, bunlar birleşerek vv. hepaticae dextrae ve vv. hepaticae sinistrae'yı (bazen vv. hepaticae intermediae'yı) oluşturur. V. hepatica'lar karaciğerin pars posterior kısmından geçtiği yerde v. cava inferior'a açılır (42).

Karaciğer lenf üreten büyük bir organ olup, ductus thoracicus'a gelen lenfanın %25-%50'si karaciğerden gelir. Karaciğerin lenf damarları, yüzeysel ve derin olmak üzere iki yerde bulunur. Yüzeysel olanları subperitoneal fibröz kapsülde (Glisson kapsülü), derin olanları ise karaciğerin damarları etrafındaki bağ dokusu içerisinde bulunur. Karaciğerin her iki yüzünün ön bölümlerinin lenfatikleri ile porta hepatis'teki damarlara eşlik eden lenf damarları porta hepatis'e doğru uzanarak, lig. hepatoduodenale'deki hepatik damarlar boyunca sıralanmış olan **nodi lymphatici hepatici**'ye drene olurlar. Bu lenf nodüllerinden çıkan efferent lenf damarları, **nodi lymphatici coeliaci**'ye, daha sonra da sırasıyla ductus thoracicus'un alt ucunda **cisterna chyli**'ye drene olurlar. Karaciğerin her iki yüzünün arka bölümlerinin yüzeysel lenf damarları da, karaciğerin diafragma'ya yapışık olduğu area nuda'ya doğru uzanarak **nodi lymphatici phrenici**'ye, yada v. hepatica'lara eşlik eden derin lenf damarlarına katılarak v. cava inferior boyunca göğüs boşluğuna geçer ve **nodi lymphatici mediastinales posteriores**'e drene olurlar. Buradan da ductus lymphaticus dexter ve ductus thoracicus'a geçerler (43).

2. 7. Karaciğer Histolojisi

Karaciğer, hilumda kalınlaşan ince bir bağ dokusu kapsülü (Glisson kapsülü) ile örtülüdür. Hilumdan, organa portal ven ve hepatik arter girer, sağ ve sol hepatik kanallar ve lenfatikler çıkar. Bu damarlar ve kanallar, klasik karaciğer lopçukları arasında sonlandıkları (ya da köken aldıkları) portal alanlara dek bağ dokusu ile çevrilmiştir. Bu noktadan itibaren karaciğer lopçuklarındaki hepatositlere ve sinüzoidal endotel hücrelerine destek sağlayan ince bir retiküler lif ağı oluşur (44).

Karaciğerin esas hücresi hepatositir. Hepatositler polihedral ve 20-30 mikrometre çapındadır. Hematoksilen ve eozin ile boyanmış kesitlerde, çok sayıda mitokondri ve bir miktar düz endoplazma retikulumunun bulunması nedeniyle hepatositin sitoplazması eozinofiliktir. Her bir hepatositin yüzeyi ve Disse aralığı boyunca sinüzoidlerin duvarıyla temas halindedir. İki hepatositin bitişik olduğu her yerde, hücrelerin arasında **safra kanalikülü** olarak bilinen tübüler bir aralık bulunur. Hepatositin Disse aralığına bakan yüzeyinde bu aralığa doğru uzanan çok sayıda mikrovillus bulunur, ancak bu hücreler ile sinüzoid duvarının hücreleri arasında her zaman bir boşluk vardır.

Hepatosit, bir yada iki tipik çekirdekçik içeren bir ya da iki yuvarlak çekirdeğe sahiptir. Çekirdeklerin bazıları poliploiddir; yani haploid kromozom sayısının çift katlarında kromozom içerirler. Hepatosit bol miktarda endoplazma retikulumuna sahiptir. Kaba endoplazma retikulumu sitoplazma içine saçılmış kümeler oluşturur, bunlar **bazofilik cisimler** olarak adlandırılır.

Her bir hepatositte yaklaşık 2000 mitokondri bulunur. Hepatosit sıklıkla glikojen içerir. Bu polisakkarit elektron mikroskobunda, genelde sitoplazmada düz endoplazma retikulumu yakınında toplanmış, kaba, elektron yoğun granüller halinde görülür. Ayrıca, sayıları büyük farklılıklar gösteren lipid damlacıkları bulunur (44). Ayrıca rozet şekilli alfa granülleri ve ince tanecikli beta granülleri halinde düzenlenmiş bol glikojen bulunur. Karaciğer, kan glikoz düzeyine göre bu glikojen granüllerini kullanır (45).

Hepatosit lizozomları hücre içi organellerin yıkımı ve dönüşümü için önemlidir. Peroksizom ve golgi kompleksi de hepatositte bol miktarda bulunan organellerdir (44).

Bir hepatositin iki adet hücresel bölgesi bulunmaktadır:

- 1) Bazolateral bölge
- 2) Apikal bölge

Bazolateral bölge çok sayıda mikrovillus içerir ve yüzü Disse aralığına doğrudur. Disse aralığındaki fazla sıvı, hepatik lobülün dış kısmında bulunan Mall aralığı tarafından toplanır. Bazolateral bölge kandan kaynaklanan maddelerin emilimine ve plazma proteinlerinin salgılanmasına katkıda bulunur.

Apikal bölge, mikrovilluslarla çevrelenmiş bir girinti şeklinde, hepatositin ekzokrin bir ürünü olan safranın dışarı kaçışını önlemek üzere kenarları tıkayıcı bağlantılarla sıkıca kapatılmış olan safra kanalikülünün kenarını çevrelemektedir (44).

Karaciğerde fonksiyonel ve yapısal birim karaciğer lopçuğu (Hepatik lobül)dür. Karaciğer lobülü 0.7x2mm boyutlarında poligonal bir doku kitlesidir ve birbirleriyle anastomoz yapan ve sinüzoid boşlukları ile çevrili hepatosit plaklarından oluşmaktadır. Karaciğer lobülünün en iç kısmında yer alan merkezi bir venül, hepatik arterin ve portal venin dallarında gelen ve birbirlerine karışmış olan sinüzoiddeki kanı toplar (46).

Bazı kenar bölümlerde, lobüller safra kanalları, lenfatikler, sinirler ve kan damarlarını içeren bağ dokusuyla sınırlanmıştır. Portal alanlar adı verilen bu bölgeler, lobüllerin köşelerinde bulunur. İnsan karaciğer lobülünde 3-6 portal alan bulunur ve her bir portal alanda bir venül (portal venin bir dalı), bir arteriol (hepatik arterin bir dalı), bir kanal (safra kanalı sisteminin bir parçası) ve lenfatik damarlar bulunur (44).

Hepatik arterin ve portal venin dalları, bir safra kanalı beraberliğinde, hegzagonal karaciğer lobülünü çevreleyen portal alanda yer alan klasik portal triadı oluşturmaktadır (46).

Hepatositlerde oluşan safra, birbirlerine komşu hepatositlerin karşı yüzeylerinde yerleşik olan ve safra kanalikülleri olarak adlandırılan dar, hücrelerarası boşluklara salınmaktadır. Safra, kan akışının tersine bir yönde akmaktadır. Safra, safra kanaliküllerinden intralobüler safra kanalcıklarına ya da kolanjiyollere akar; daha sonra hepatik lobülün dışında yer alan Hering kanalını geçerek, portal alandaki safra kanalcıklarına boşalır. Safra kanalcıkları kübik yada prizmatik bir epitelle örtülüdür ve belirgin bir bağ dokusu kılıfı sahiptir. Bu kanallar giderek genişleyip birleşerek sağ ve sol hepatik kanalları oluşturur (44).

Karaciğer lobülünün mimarisinin üç adet kavramsal yaklaşımı bulunmaktadır:

1. Yapısal parametrelere dayalı olan karaciğer lobülünün klasik kavramı,
2. Birbirine komşu lobüllerden aynı safra kanalına safra boşalımı yaklaşımına dayalı portal lobül kavramı,

3. Birbirine komşu lobüllerin venöz sinüzoidleri boyunca oksijenin dağılım derecelendirilmesine dayalı karaciğer asinüsü kavramı.

Klasik karaciğer lobülü genelde altıgen bir yapı olarak tarif edilen, kan sinüzoidlerinin birleştiği merkezi bir venül içeren polihedral bir yapıdır (46).

Bir portal lobül, aynı safra kanalına akan safra kanaliküllerinin lobüllerinin bölümlerini içerir. Portal lobülde, portal triad merkezi ekseninde yer almakta olup, etrafı saran hepatosit parankimasından safrayı toplamaktadır (46).

Karaciğer asinüsünde sınırlar, bir hepatik arterin son dalı ile belirlenmektedir. Arterden gelen kanın venöz sinüzoidler boyunca akışı, oksijenlenmede ve beslenmede bölge I, bölge II ve bölge III olarak adlandırılan bir derecelendirme oluşturur. Bölge I oksijenden ve besin maddelerinden en zengin bölgedir. Bölge III, merkezi vene en yakın olup, oksijen açısından fakirdir. Bölge II oksijen ve besin maddeleri açısından ara bir durumdadır (46).

Karaciğer lobülü içindeki hepatositler ışınsal olarak dizilmişlerdir. Bu hücre plakları lobülün periferinden merkeze doğru yönlendirilmiştir. Labirent şeklinde bir yapı oluşturacak biçimde serbestçe anastomozlaşır. Bu plaklar arasındaki boşlukta **karaciğer sinüzoidleri** adı verilen kapillerler bulunur. Sinüzoidal kapillerler sadece kesintili bir pencereci endotel tabakasından oluşan düzensiz olarak genişlemiş damarlardır. Pencereci yaklaşık 100 nm çapındadır ve kümeler halinde gruplaşmıştır (44).

Endotel hücreleri altlarında bulunan hepatositlerden kesintili bir bazal lamina ve Disse aralığı adı verilen endotel altı bir boşlukla ayrılmıştır. Bu aralıkta hepatositlerin mikrovillusları bulunur. Sonuç olarak kan sıvısı endotel duvarından kolayca geçer ve hepatosit yüzeyi ile temas eder. Sinüzoid ince bir retiküler lif kılıfıyla sarılıp desteklenmiştir (44).

Endotel hücrelerine ek olarak, sinüzoidler Kupffer hücreleri adı verilen makrofajları da içerir. Bu hücreler endotel hücrelerinin lümene bakan yüzeyinde bulunur. Karaciğer hücre topluluğunun %15'ini kupffer hücreleri oluşturur. Bu hücrelerin çoğu fagositozda çok aktif oldukları periportal bölümlerde yerleşmiştir (44).

Disse aralığında ito hücreleri, karaciğer yıldızsı hücreleri olarak da bilinen yağ depolayıcı hücreler yer alır. Bu hücreler mezenşimal kaynaklı olup, yağ içerirler ve

vitamin A'nın metabolizması ve depolanmasında rol oynamaktadırlar. Sitoplazmalarında A vitamininden zengin lipit çökeltileri bulunur (46).

Patolojik durumlarda ito hücreleri kolajen üreten hücrelere dönüşürler. Kupffer hücreleri tarafından üretilen sitokinler, ito hücreleri tarafından yapılan kolajen sentezini uyarır. Disse aralığındaki artmış olan kolajen lif birikimi ve hücre dışı matriks, sinüzoidlerdeki endotel hücrelerindeki aralıklarda ve fenestrasyonlarda kayıplara neden olmaktadır. Fibrotik süreç ilerledikçe, ito hücreleri sinüzoidlerin lümenini sıkarak daraltan ve damar direncini arttıran miyofibroblastlara dönüşürler (46).

Tip I kolajenin sentezine ve salınımına ek olarak, bu hücreler laminini, proteoglikanları ve büyüme faktörlerini salgılamaktadırlar (46).

2. 8. Karaciğerin Gelişimi

Karaciğer 4. haftanın başında, pre-enteronun kaudal parçasından endodermal epitelyumun öne doğru bir çıkıntısı olarak belirir (47). Bu çıkıntı (hepatik divertikulum), septum transversumun içine doğru sokulan, hızlı çoğalan hücrelerden ibarettir (48). Septum transversum, kalp taslağı ile mezenteron arasında uzanan splanknik mezodermal bir kitledir ve diaphragmanın centrum tendineumu ile bu bölgedeki mezenterium ventrale'yi oluşturur (47).

Hepatik hücreler septum transversum içine doğru sokulurken, hepatik divertikulum ve duodenum arasındaki bağlantı daralır ve safra kanalını oluşturur (48).

Diverticulum hepaticum, mezenterium ventralenin iki yaprağı arasında hızla büyüyerek ikiye ayrılır. Daha büyük olan kranial parçası primordium hepaticum adını alır. Çoğalan endodermal hücreler hepatik hücre kordonlarını ve intrahepatik safra kanallarını döşeyen epiteli oluştururlar. Bu hepatik hücre kordonları, endotel döşeli boşlukların çevresinde ağ oluşturarak karaciğer sinüzoidlerinin taslaklarını meydana getirirler. Karaciğerin fibröz dokusu, hematopoietik dokusu ve Kupffer hücreleri septum transversumdaki mezenkimden gelişirler (47).

Karaciğer hücreleri tüm septum transversumu istila edince, organ kaudalde abdominal kaviteye doğru bir çıkıntı yapar. Gelişimin 10. haftasında karaciğer ağırlığı, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. Bunun bir nedeni aşırı sinüzoid sayısı ise de, diğer önemli faktör de hematopoietik fonksiyondur. Karaciğerde kan hücrelerini üreten çok miktarda hematopoietik hücre odakları hepatik hücreler ve damar

duvarları arasında bulunmaktadır. İntrauterin ikinci aydan itibaren karaciğerde hematopoez gerilemeye başlar ve doğumda sadece küçük hematopoetik adacıklar kalır (48).

12. haftada karaciğerde safra yapımı başlar. 13. haftadan sonra duodenuma akan safra mekonyuma koyu yeşil rengini verir (47).

2. 9. Karaciğerin Fizyolojisi

Karaciğerin pek çok farklı fonksiyonları vardır.Bunlar;

1. Kanın filtrasyonu ve depolanması
2. Karbonhidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi
3. Safranin oluşumu
4. Vitaminlerin ve demirin depolanması
5. Pıhtılaşma faktörlerinin yapımıdır.

2. 9. 1.Karaciğerin kan depo fonksiyonu:

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir. Hepatik venlerdeki ve hepatik sinüzoidlerdeki kan ile birlikte karaciğerin normal kan volümü 450 mililitre yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde onu kadardır. Sağ atriumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0.5 ile 1 litre ekstra kan hepatik venler ve sinuslarda depo edilir.

2. 9. 2. Karaciğerdeki çok yüksek lenf akımı:

Hepatik sinüzoidlerin porları çok geçirgen olduğundan hem sıvı hem de proteinler Disse aralarına kolayca geçebilirler. Bu nedenle, karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6 gr/dl protein içerir ve bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür.

2. 9. 3. Karaciğerin kanı temizleme fonksiyonu:

Barsak kapillerlerinden akan kan barsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde götürür. Hepatik venöz sinüslerde yer alan, büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücrelerinin ileri derecede hareketli görüntüleri bu hücrelerin sinüsler içinden geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebildiklerini göstermiştir. Bir bakteri kupffer

hücrelerine temas ettiği zaman, 0.01 saniyeden daha az bir sürede Kupffer hücrelerinin duvarından içeriye girerek sindirilinceye kadar orada tutulur.

2. 9. 4. Karaciğerin metabolik fonksiyonları:

Karaciğerin en önemli fonksiyonlarından birisi safra yapımı ve salgılanmasıdır. Ayrıca karaciğerin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerine önemli etkileri vardır.

Karbonhidrat metabolizmasında karaciğer şu özgün fonksiyonları yürütür:

- Büyük miktarlarda glikojen depolama
- Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme
- Glikoneojenez
- Karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması

Karaciğerin yağ metabolizmasındaki fonksiyonları şunlardır:

- Diğer vücut fonksiyonları için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu
- Büyük miktarda kolesterol, fosfolipid ve lipoprotein sentezi
- Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi

Protein metabolizmasında karaciğerin fonksiyonları ise şunlardır:

- Aminoasitlerin deaminasyonu
- Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması
- Plazma proteinlerinin oluşumu
- Vücuttaki metabolik olaylar için önemli aminoasitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri.

Karaciğer ayrıca vitaminlerin depo edilmesi, demirin ferritin şeklinde depolanması, çeşitli koagülasyon faktörlerinin yapımı, ilaçların, hormonların ve diğer maddelerin uzaklaştırılması gibi çeşitli fonksiyonları da yerine getirir (49).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Gereç

Çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan elde edilen, ağırlıkları 170-200 gram arasında değişen 13 adet dişi Wistar albino sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar ortama alışmaları için deneye başlamadan bir hafta önce diğerlerinden ayrılarak, ortam ışığının 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olarak ayarlandığı, ortam ısısının 21 ± 1 °C'a sabitlendiği odalardaki tel kafeslere alındı. Deney süresince tüm hayvanlar standart yem ve çeşme suyu ile beslendiler. Deney için, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 30/06/2008 tarih ve 06-2008/ 113 nolu karar ile izin alınmıştır.

3. 2. Yöntem

Hayvanlar 8 adet deney grubu ve 5 adet kontrol grubu olmak üzere ayrıldı. Deney grubundaki hayvanlar, her birinde dörder adet olacak şekilde iki kafese konuldu. Kontrol grubundaki hayvanların ise tamamı aynı kafeste kaldı. Daha sonra her bir kafese birer adet erkek hayvan bırakıldı. Hayvanlara her gün vaginal smear yöntemiyle gebelik takibi yapıldı. Hem kontrol hem de deney grubunda gebelik tespit edilen hayvanlar tekli kafeslere alındı. Deney grubundaki hayvanlara gebeliğin ilk gününden itibaren, gebelik süresince 100mg/kg/gün (50) olmak üzere kantaron otu ekstresi orogastrik sonda yardımıyla verildi. Kantaron otu ekstresi GNC firmasından temin edilen kantaron otu tabletlerinden sıçan başına 2 ml distile suda suspansiyon hazırlanarak elde edildi. Kontrol grubundaki hayvanlara ise gebeliğin ilk gününden itibaren her gün 2 ml distile su orogastrik sonda yardımıyla verildi. Daha sonra hayvanların normal vaginal yolla doğumları beklendi. Doğan yavrular alındı.

Yavruların doğumdan hemen sonra boy ve kiloları ölçüldü. Bu ölçümler kaydedildikten sonra yavrular sakrifiye edilerek batınları açıldı. Karaciğer sağ lobları çıkarıldı ve hemen fiksasyon için %10 nötral formaline atıldı. Fiksasyonda iki gün

birakıldıktan sonra ışık mikroskobu için rutin alkol takibi yapıldı ve parafine gömüldü. 5-6 µ kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen ve eozin boyasıyla boyandı. Kesitler her hayvandan üçer adet olmak üzere ve her kesit arasında 15 adet kesit atlanarak alındı. Histopatolojik değerlendirme için her anneden sadece 5 yavrunun karaciğer kesitleri kullanıldı.

3. 2. 1. Histopatolojik Değerlendirme

Hematoxilen ve eozin ile boyanmış preparatlar Olympus BX50 model ışık mikroskobunda değerlendirilerek fotoğrafları çekildi. Değerlendirme, mikroveziküler yağlanma ve hidropik dejenerasyon olmak üzere iki kriter üzerinden yapıldı. Bulguların şiddeti şu şekilde değerlendirildi: 0: Hiç lezyon yok, 1: Hafif hasar, 2: Orta derecede hasar, 3: Şiddetli hasar. Her kriter, her hayvandan alınan üç kesitte değerlendirildi ve üç kesitin sonucunun ortalaması alındı.

3. 2. 2. İstatistiksel Analizler

Sonuçların istatistiksel analizleri student t ve Mann Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4. 1. Klinik Gözlem

Kantaron otu ekstresi verilen gebe hayvanlarla kontrol grubundaki hayvanlar arasında klinik görünüm olarak bir fark gözlenmedi. Yine her iki grubun yavruları arasında da fark yoktu. Kontrol grubundaki sıçanlardan doğan yavru sayıları 9-15 (ortalama 11.2), deney grubundaki sıçanlardan doğan yavru sayıları ise 8-15 (ortalama 8.8) arasındaydı. İki grubun yavru sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.316$)

4. 2. Histopatolojik Bulgular

Kontrol Grubu: Kontrol grubundaki hayvanların tümünün doku kesitlerinde yer yer hematopoez alanları içeren normal karaciğer yapısı gözlenmiştir.

Deney Grubu: Deney grubundaki yavruların doku kesitlerinde yer yer hematopoez alanları gözlenmiştir. Bunun dışında genel organ yapısının korunduğu fakat yaygın olarak mikroveziküler tipte yağlanmanın olduğu izlenmiştir. Ayrıca hepatositlerde yer yer hidropik dejenerasyonların olduğu dikkati çekmiştir (Resim 1-11).

Deney grubunun histopatolojik bulguları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Kontrol ve deney gruplarındaki histopatolojik bulguların skor ortalamalarının karşılaştırılması

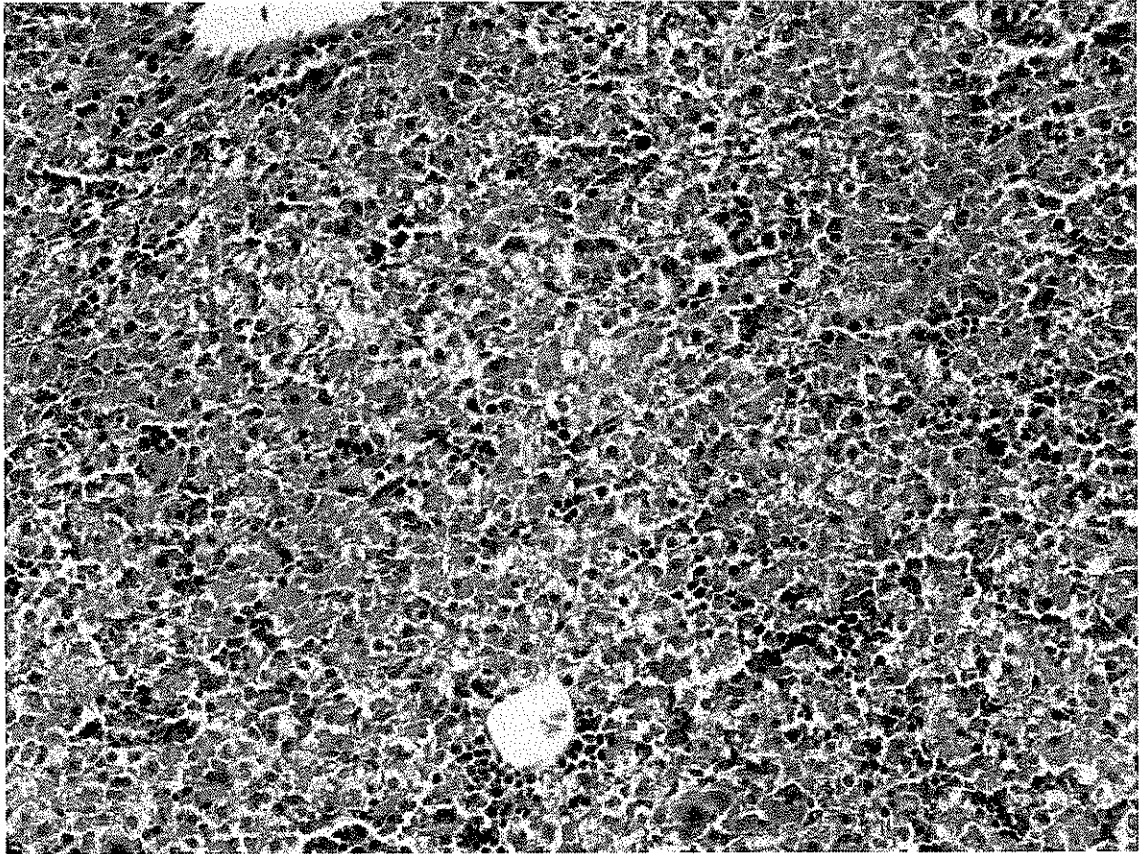
	n	Mikroveziküler yağlanma $\pm$ SEM	Hidropik dejenerasyon $\pm$ SEM
Kontrol Grubu	25	0.067 ± 0.0376	0.022 ± 0.0222
Deney Grubu	40	0.782 ± 0.0916	1.048 ± 0.1112
		$p<0.05$	$p<0.05$

4. 3. Büyüme ve Gelişmenin Değerlendirilmesi

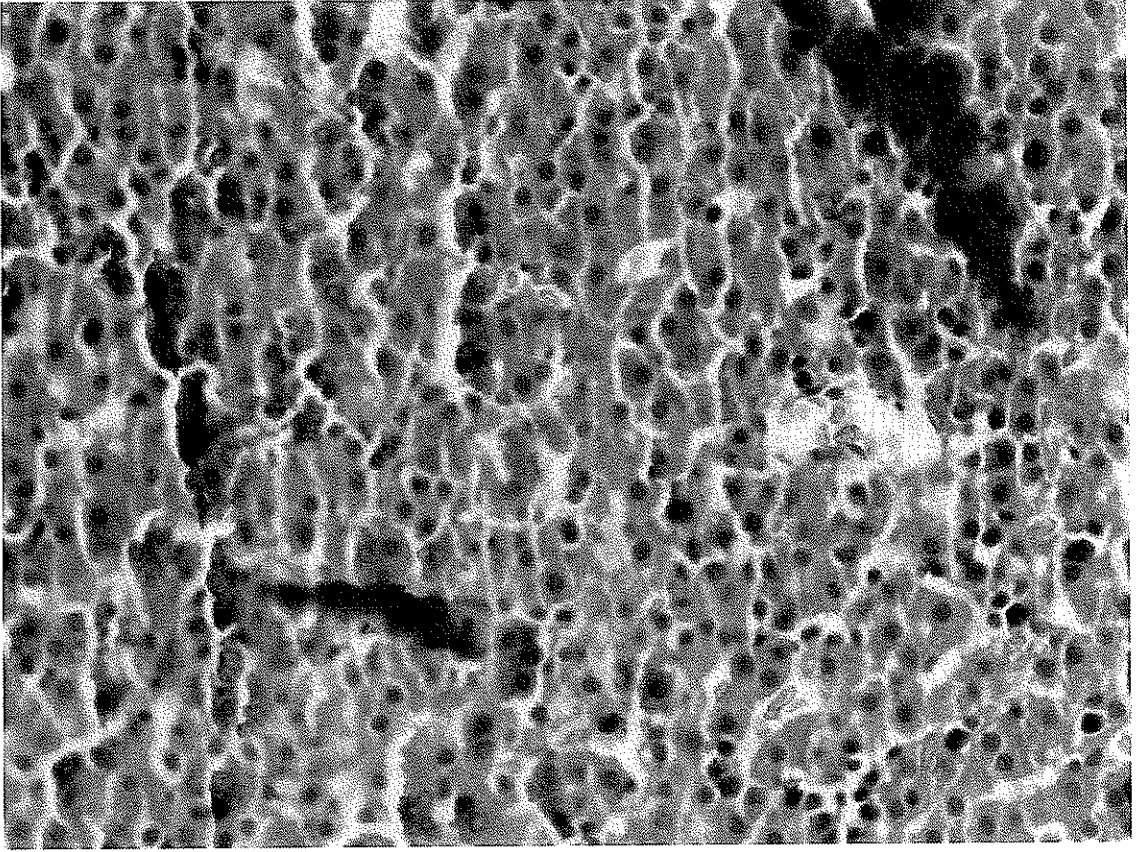
Deney ve kontrol gruplarındaki yavruların doğar doğmaz alınan gram cinsinden kilo ve santimetre cinsinden boy değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması sonucu kilolarının anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ancak boyları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2 : Kontrol ve deney gruplarındaki ortalama boy ve ağırlıkların karşılaştırılması.

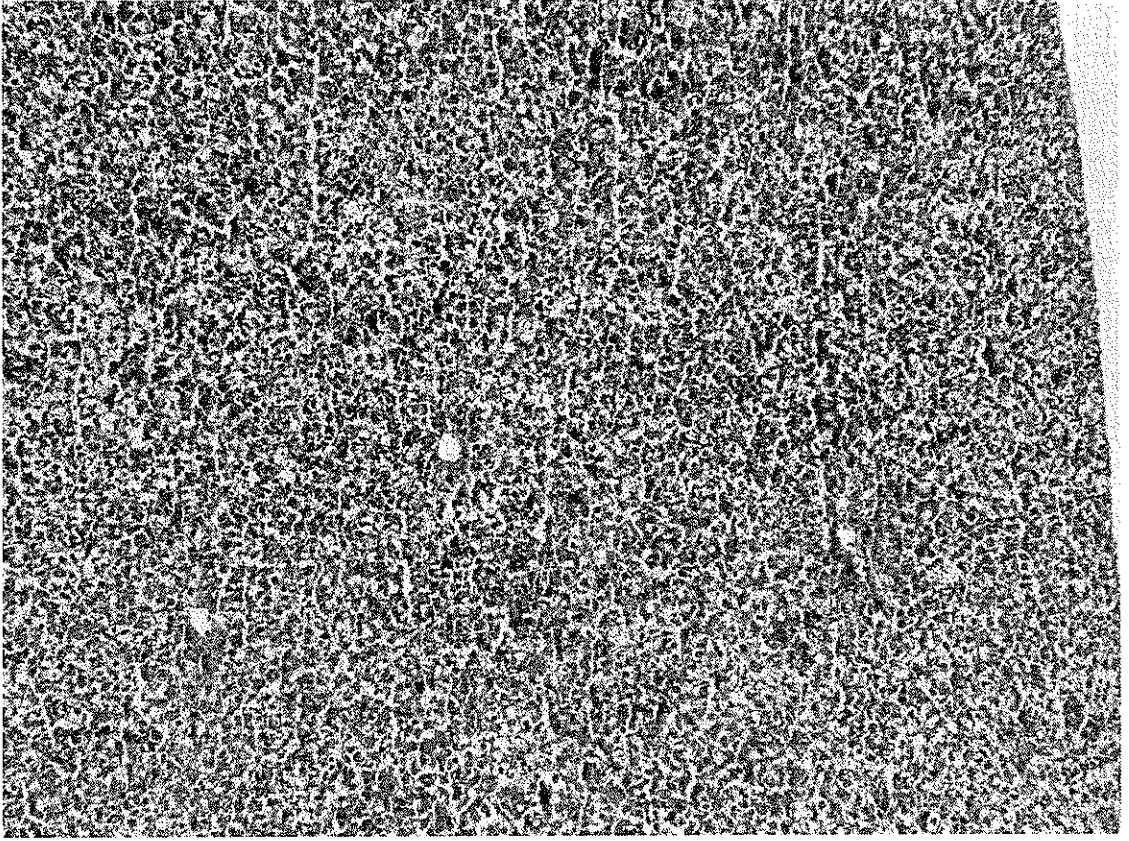
	n	Ortalama Boy (mm $\pm$ SEM)	Ortalama Ağırlık (gr $\pm$ SEM)
Kontrol Grubu	56	40.24 $\pm$ 0.230	5.6713 $\pm$ 0.05646
Deney Grubu	71	40.20 $\pm$ 0.277	5.3436 $\pm$ 0.07144
		$p>0.05$	$p<0.05$



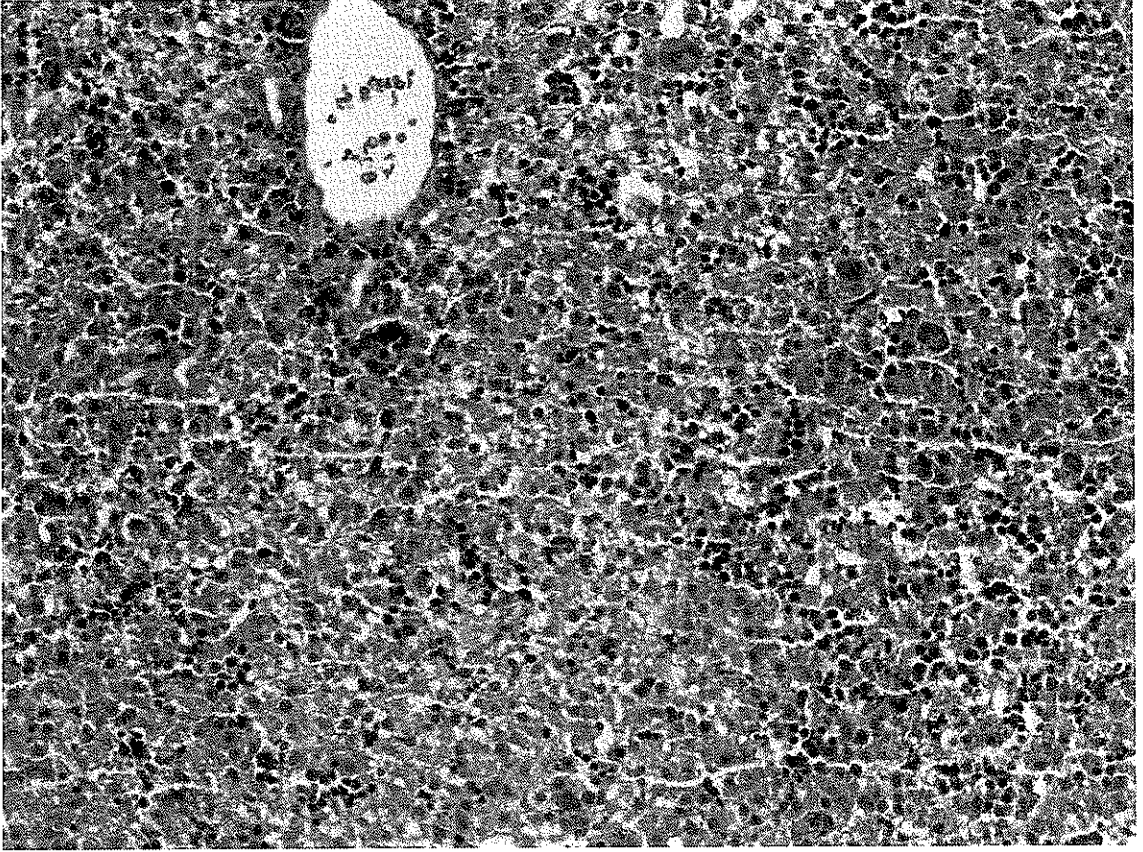
Resim 4.1: Kontrol grubundan alınan karaciğer kesiti. Herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamaktadır. Hematopoezisin halen devam ettiği odaklar gözlenmektedir (x20 büyütme, hematoxilen ve eozin).



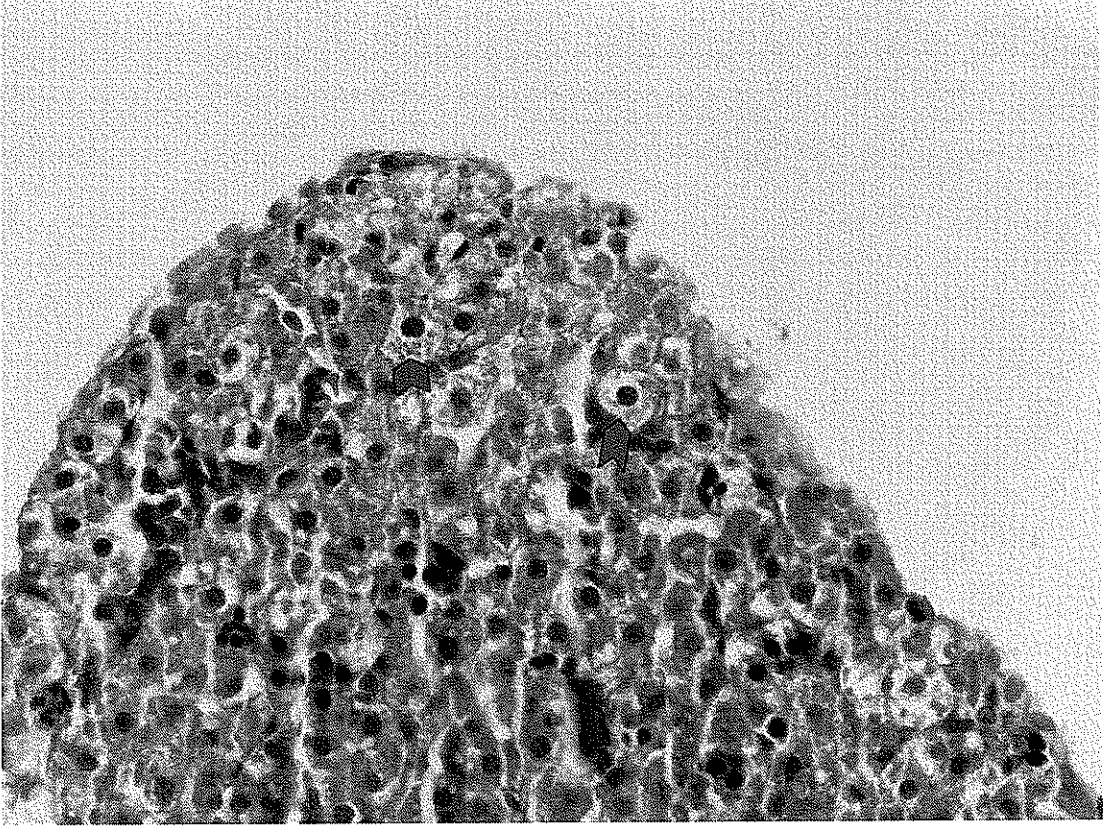
Resim 4. 2: Kontrol grubundan alınan karaciğer kesiti. Normal karaciğer yapısı izlenmektedir. Ayrıca yer yer hematopoezis alanları seçilmektedir (x40 büyütme, hematoxilen ve eozin).



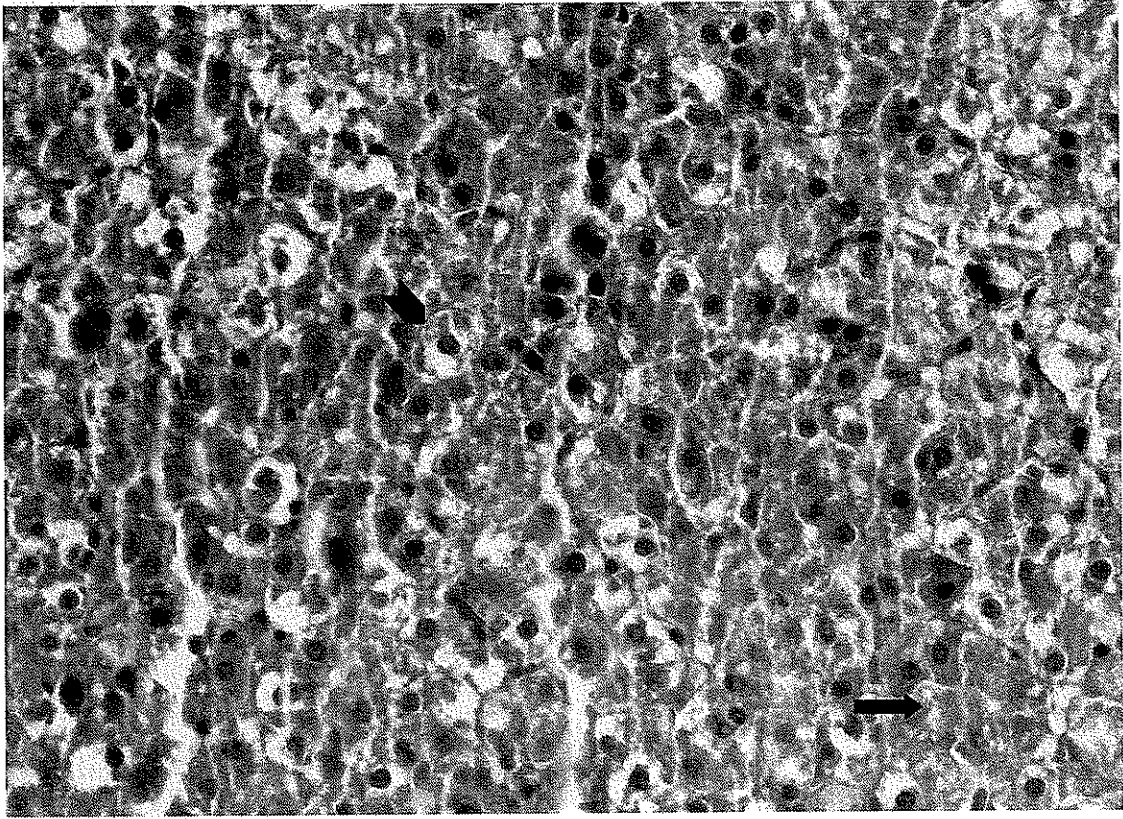
Resim 4. 3: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Genel görünüm (x10 büyütme, hematoक्सilen ve eozin).



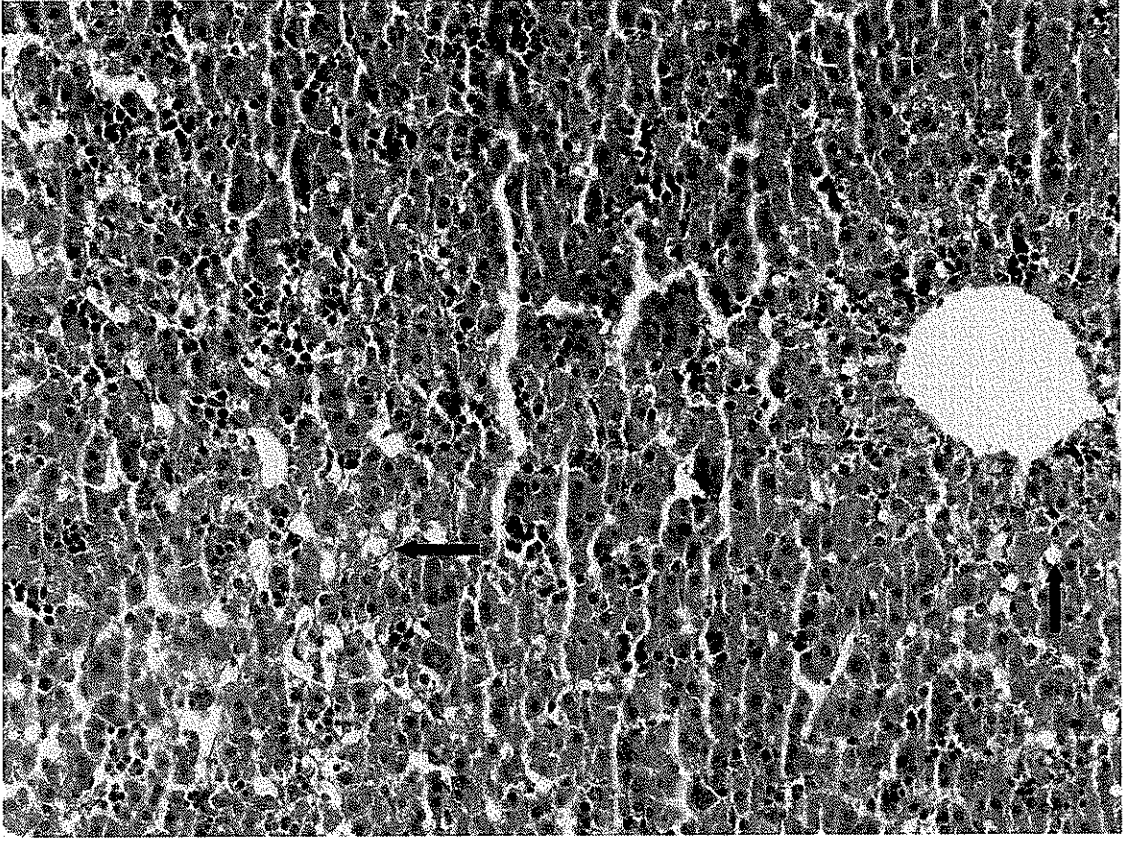
Resim 4. 4: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Genel görünüm (x20 büyütme, hematoksilen ve eozin)



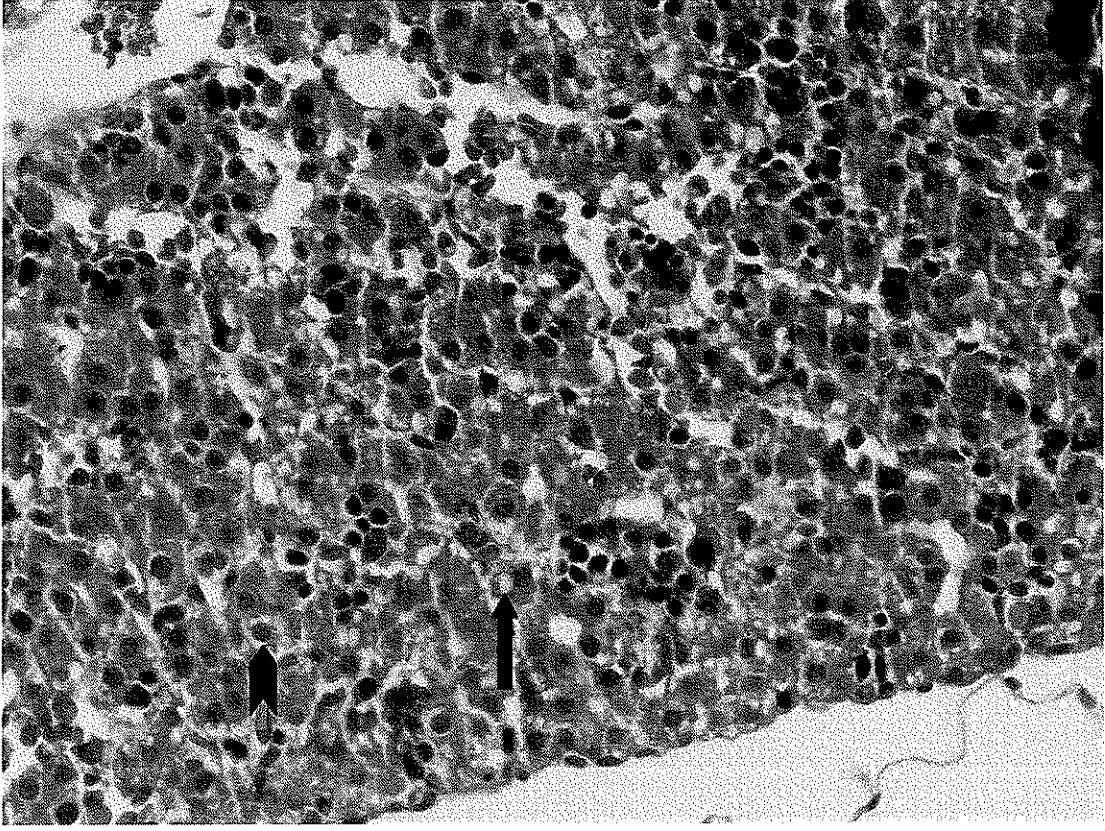
Resim 4. 5: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok başları hidropik dejenerasyon alanlarını göstermektedir (x40 büyütme, hematoxilen ve eozin).



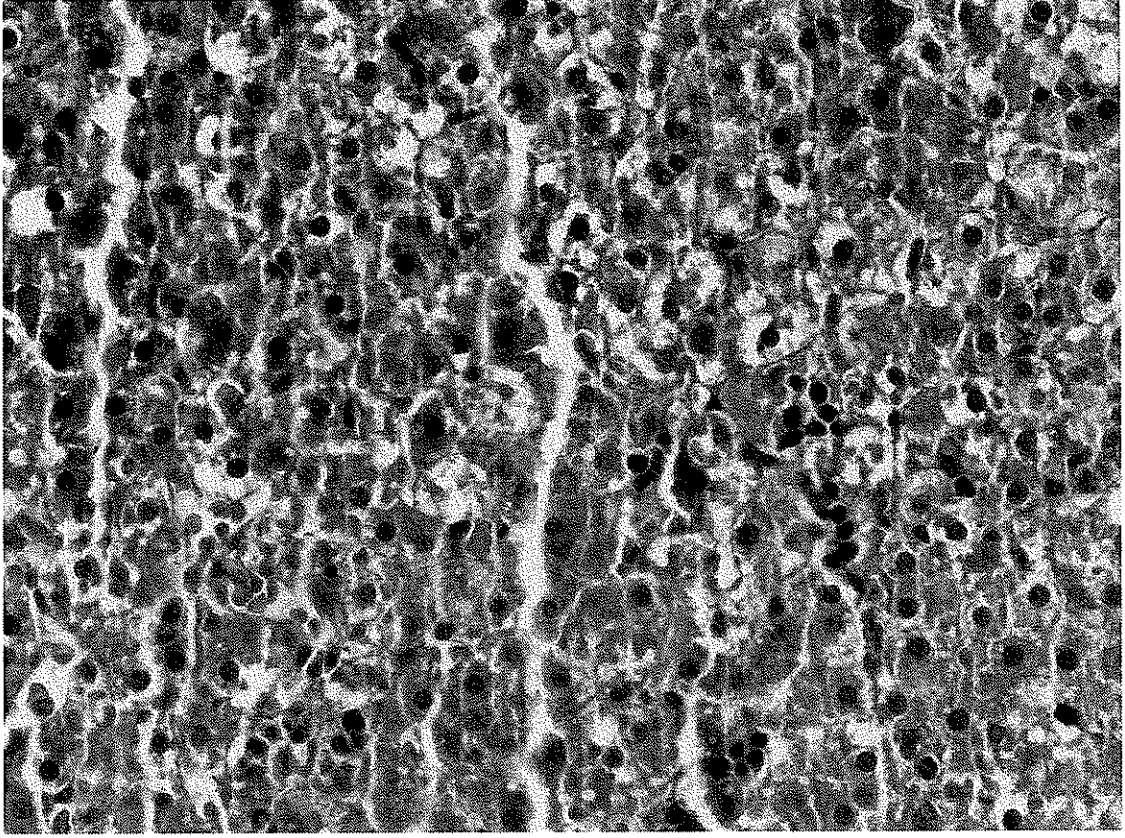
Resim 4. 6: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok mikroveziküler yağlanmayı, ok başı hidropik dejenerasyonu göstermektedir (x40 büyütme, hematoxilen ve eozin).



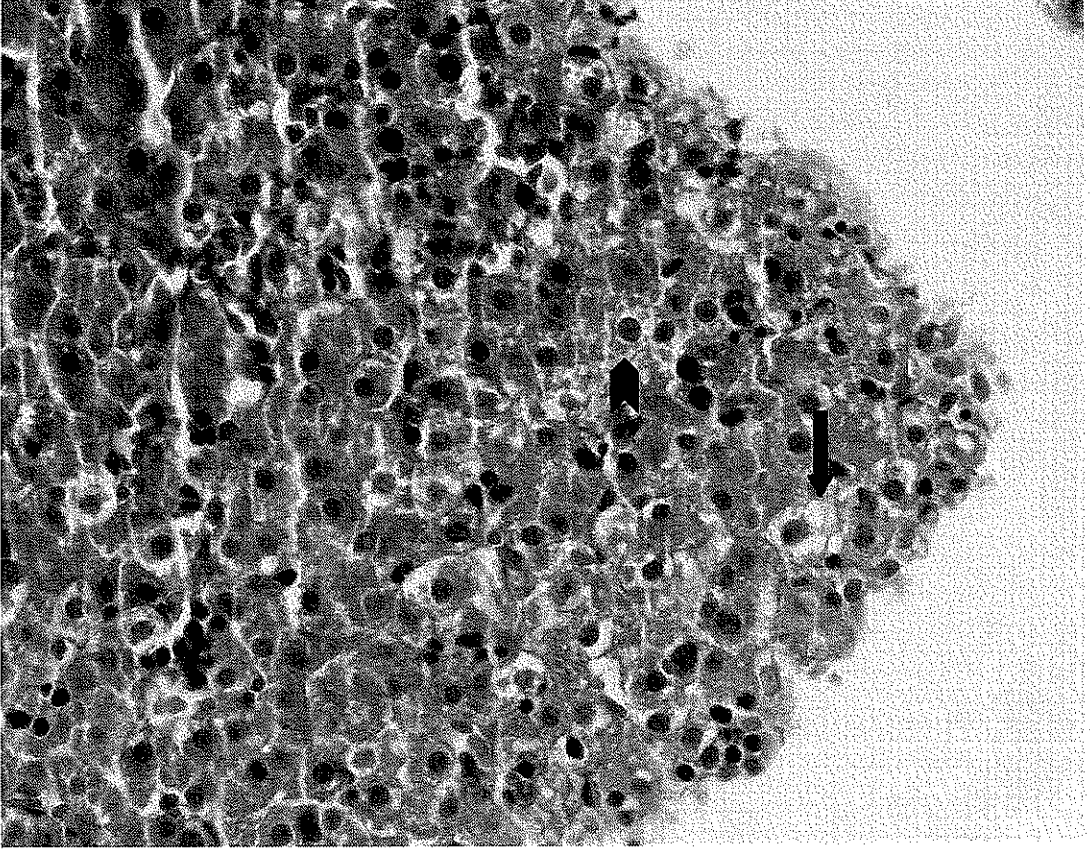
Resim 4. 7: Kantaron otu verilen gruba ait ışık mikroskopik görünüm. Oklar mikroveziküler yağlanma alanlarını göstermektedir. Yer yer hematopoezisin devam ettiği alanlar görülmektedir (x20 büyütme, hematoxilen ve eozin).



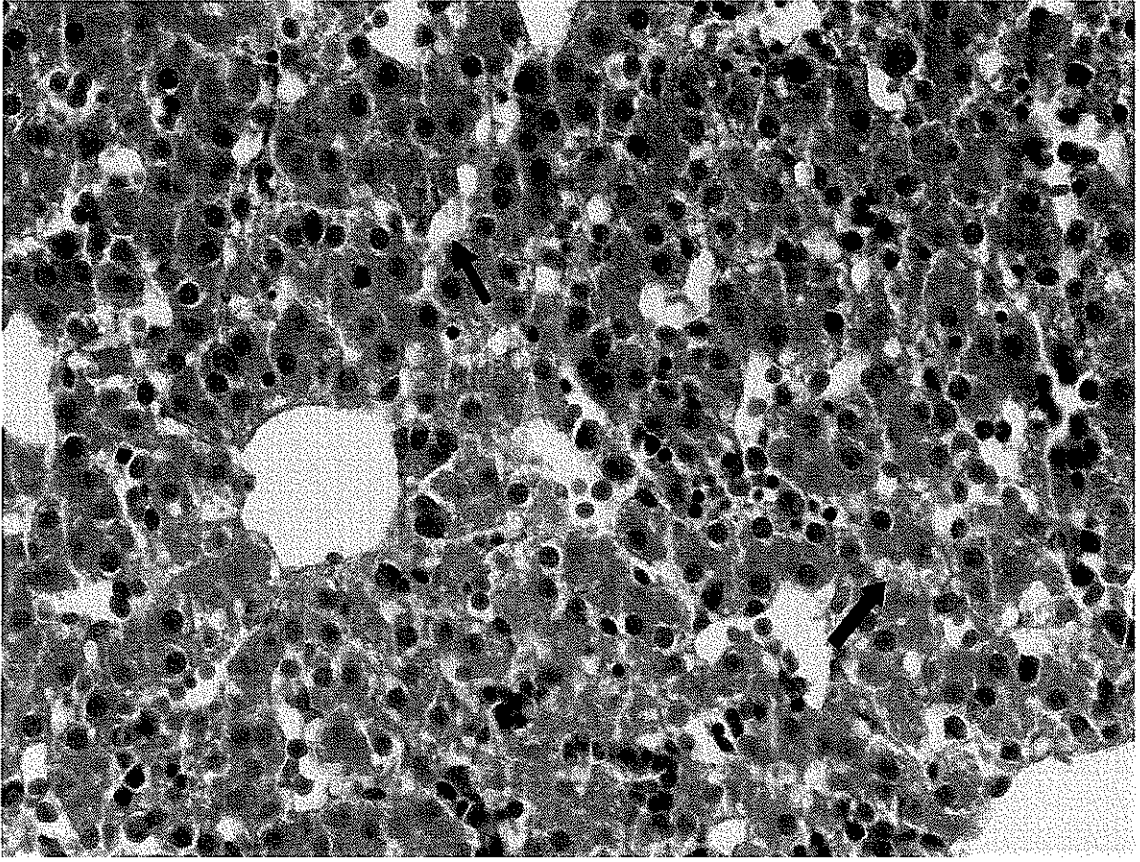
Resim 4. 8: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok mikroveziküler yağlanma alanlarını, ok başı hidropik dejenerasyon alanlarını göstermektedir. Yer yer hematopoezis alanları görülmektedir (x40 büyütme, hematoxilen ve eozin)



Resim 4. 9: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Mikroveziküler yağlanma ve hidropik dejenerasyon alanları gözlenmektedir (x40 büyütme, hematoksilin ve eozin).



Resim 4. 10: Kantaron otu verilen gruptan alınan karaciğer kesiti. Ok mikroveziküler yağlanma alanlarını, ok başı hidropik dejenerasyon alanlarını göstermektedir (x40 büyütme, hematoksilen ve eozin).



Resim 4. 11: Kantaron otu verilen gruba ait ışık mikroskopik görünüm. Oklar mikroveziküler yağlanma alanlarını göstermektedir (x40 büyütme, hematoksilen ve eozin).

5. TARTIŞMA

Kantaron otu, antik çağlardan bu yana psikiyatrik bozukluklarda tedavi edici olarak kullanılmıştır. Hipokrat ve Galen'in de bu otu, kötü ruhlardan kurtarmak amacıyla kullandığı bildirilmektedir (2). Halen de, sentetik antidepresan ilaçlara bitkisel bir alternatif olarak dünya çapında kullanımı devam etmektedir. Hafif ve orta şiddetteki depresyonun tedavisinde sentetik antidepresan ilaçlarla kıyaslandığında, onlar kadar etkin olduğu ve kusursuz bir tolerabiliteye sahip olduğu ispatlanmıştır (51).

Ayrıca kantaron otu yara iyileşmesinde (24, 25), kanser tedavisinde (22), çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde (23), alkolizm tedavisinde (26), somatoform bozuklukların tedavisinde (28) etkin bir şekilde kullanılmıştır.

Tüm bitkisel ilaçlar gibi, kantaron otu da zararsız olarak algılanmaktadır ve bu nedenle, gebe ve emziren kadınlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak gebelikte kullanımı sonucu fetüs üzerine etkileri bilinmemektedir.

Literatürde, kantaron otunun gebelikte kullanımıyla ilgili iki adet vaka raporu bulunmaktadır. Bunlardan birinde görülen maternal trombositopeni ve neonatal sarılık dışında kantaron otuna bağlı anlamlı bir yan etki gözlenmemiştir. Diğerinde ise bebeğin doğumda sağlıklı olduğu, doğum ağırlığı ve APGAR skorunun normal olduğu tespit edilmiştir. Fizik muayenesi ve laboratuvar sonuçları normal olduğu gibi 4 ve 23. günlerde yapılan davranışsal değerlendirme de normal sınırlarda bulunmuştur (33).

Bu konuda çeşitli hayvan çalışmaları yürütülmüştür. Ancak sonuçlar birbiriyle çelişmektedir. Chan ve ark. (38), kantaron otunun aktif maddelerinden biri olan hiperisin, insanda kullanılan klinik dozlarda, sıçan embriyosu üzerine teratojenik olduğunu göstermiştir. Cada ve ark. (35), Sprague-Dawley sıçanlarla yaptığı çalışmada, kantaron otunun sıçan fetüslerinde davranışsal değişime neden olmadığını ortaya koymuştur. Rayburn ve ark. (34, 36, 37), fare yavruları üzerinde yaptıkları çalışmalarda ise, bilişsel, davranışsal, büyüme ve fiziksel maturasyon açısından anlamlı bir fark

gösterememiş, fakat, erkek yavruların doğum ağırlıklarının, kantaron otu verilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmiştir.

Bu çalışmaların hiçbirinde detaylı bir histopatolojik analiz yapılmamış, gebelik esnasında alınan kantaron otunun bebekteki toksisitesi değerlendirilmemiştir.

Biz, çalışmamızda, sıçanlara, gebeliklerinin ilk gününden itibaren, gebelik süresi boyunca 100 mg/kg/gün (50) ilaç verdik. Doğumdan hemen sonra yavruların boy ve kilolarını ölçerek büyüme ve gelişme üzerine kantaron otunun etkisinin olup olmadığını gözlemlemeye çalıştık. Ayrıca karaciğer dokularını histopatolojik incelemeye tabi tutarak fetüs üzerine kantaron otunun herhangi bir toksik etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Araştırmalarımız sonucunda, kantaron otunun, yavruların karaciğer dokularında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı hasar oluşturduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Bu hasar, hidropik dejenerasyon ve mikroveziküler yağlanma şeklindedir (Resim 3-11). Gregoretti ve ark. nın (52) yaptığı çalışmada, gebelik süresince 100 mg/kg/gün kantaron otu verilen annelerin yavrularında karaciğer dokusunda vakuolizasyonla birlikte olan ciddi hepatosit hasarı gözlenmiştir ve bu bulgular bizim sonuçlarımızla uyumaktadır.

Yine, yaptığımız çalışmada, gebelik süresince kantaron otuna maruz kalan annelerin yavrularının doğumda boy ölçümlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği, ancak doğum ağırlıklarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 1). Gregoretti ve ark.nın (52) yaptığı çalışmada ise, yavruların doğum ağırlıklarının kontrol grubundan farklı olmadığı belirtilmiştir. Bu bulgu, bizim sonucumuzla çelişmektedir. Ancak, Rayburn ve ark.nın (34, 36, 37), fare yavruları üzerinde yaptıkları çalışmalarda, erkek yavruların doğum ağırlıklarının, kantaron otu verilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu ise bizim sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir.

Borges ve ark. nın (53) çalışmasında, gebe sıçanlara, sıçanlar için organogenezis dönemi olan 9 ila 15. günler arasında her gün 36 mg/kg/gün kantaron otu ekstresi, 18 mg/kg şeklinde iki doz halinde verilmiş, anne ve bebekte toksisite araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ölçülen fetal doğum ağırlıkları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Bu sonuç, bizim

Çalışmamızda bulunan sonuçla çelişmektedir. Bu çelişkinin sebebi kullanılan dozun farklı olması olabilir. Zira biz 100 mg/kg/gün doz kullandık. Fakat Borges ve ark. nın (53) alışmasında 36 mg/kg/gün kullanılmıştır. Ayrıca biz çalışmamızda gebeliğin birinci gününden itibaren gebe sıçanlara kantaron otu ekstresi vermeye başladık. Fakat Borges ve ark. (53), organogenesis dönemi olan 9 ila 15. günler arası sadece 7 gün süreyle hayvanları kantaron otu ekstresine maruz bırakmışlardır. Bu süre ve dozlar fetal doğum ağırlığını etkilemeye yetmemiş olabilir.

Sonuç olarak kantaron otunun gebe kadınlar veya fetus açısından güvenilir olduğunu iddia etmek için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Otun gebelerde antidepresan ilaçlara ek veya alternatif olarak güvenle kullanılabilmesi için daha fazla prelinik (temel) ve klinik çalışma yapılması gereklidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, biz bu çalışmamızda, sıçanlara, gebelik süresince, kantaron otunu, insanlardaki terapötik dozu olan 100 mg/kg/gün şeklinde uyguladık ve fetus üzerine toksik etkisi olup olmadığını araştırdık. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, kantaron otunun fetal karaciğerde hasara neden olduğu tespit edilmiş ve fetus üzerine toksik olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, fetal boy ve kilo ölçümleri sonucunda, kantaron otu alan grubun yavrularının doğum ağırlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Literatürde, bu konuda yapılan diğer çalışmalar içerisinde histopatolojik değerlendirme yapılmış olan sadece bir araştırmaya rastlayabildik.

Kantaron otunun gebelikte kullanımının güvenilirliğiyle ilgili literatürde yeterli çalışma olmaması nedeniyle, bizim düşüncemiz, sıçanlar ve diğer hayvan türleri üzerinde daha fazla çalışma yapılması, ve bu şekilde kantaron otunun gebe ve fetus üzerine toksisitesinin belirlenmesi, özellikle bu çalışmaların histopatolojik yönden desteklenmesi şeklindedir.

Kantaron otunun gebelikte kullanımının güvenilirliğiyle ilgili literatürde yeterli çalışma olmamasını da göz önüne aldığımızda, sıçanlar ve diğer hayvan türleri üzerinde diğer parametrelerce de desteklenen daha ileri çalışmalar yapılarak kantaron otunun gebe ve fetus üzerine toksisitesinin daha açık olarak ortaya konulmasının gerektiği sonucuna vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Hışıl Y, Şahin F, Omay SB. Kantaronun (*Hypericum Perforatum* L.) Bileşimi ve Tıbbi Önemi. *Uluslararası Hematoloji ve Onkoloji Dergisi*. 2005;15:212-218.
2. Dugoua JJ, Mills E, Peri D, Koren G. Safety and efficacy of St. John's wort (*Hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13: 268-276.
3. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *J Clin Pharmacol*. 2002;54:349-356.
4. Menini T, Gobbi M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. *Life Sciences*. 2004;75:1021-1027.
5. Wurglics M, Schubert M. *Hypericum Perforatum*: A 'Modern' Herbal Antidepressant. Pharmacokinetics of Active Ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45:449-468.
6. Laakmann G, Schule C, Banghai T, Kieser M. St John's wort in mild to moderate depression: the relevance of hyperforin for the clinical efficacy. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31:54-59.
7. Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Bladt S, Wagner H. Inhibition of monoamine oxidase by hypericin. *Planta Medica*. 1984;50:272-274.
8. Butterweck V, Bockers T, Korte B, Wittkowski W, Winterhoff H. Long-term effects of St. John's wort and hypericin on monoamine levels in rat hypothalamus and hippocampus. *Brain Res*. 2002;930:21-29.
9. Perovic S, Muller WE. Pharmacological profile of hypericum extract. Effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors. *Arzneim-Forsch*. 1995;45:1145-1148.

10. Muller WE, Rolli M, Schafer C, Hafner U. Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:102-107.
11. Muller WE, Singer A, Wonnemann M, Hafner U, Rolli M, Schafer C. Hyperforin represents the neurotransmitter reuptake inhibiting constituent of hypericum extract. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31:116-121.
12. Teufel-Mayer R, Gleitz J. Effects of long-term administration of hypericum extracts on the affinity and density of the central serotonergic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:113-116.
13. Muller WE, Rossol R. Influence of hypericum extract on the expression of serotonin receptors. *Nervenheilkunde*. 1993;12:357-358.
14. Thiede HM, Walper A. MAO and COMT inhibition by hypericum extracts and hypericin. *Nervenheilkunde*. 1993;12:346-348.
15. Thiele B, Brink I, Ploch M. Modulation of cytokine expression by hypericum. *Nervenheilkunde*. 1993;12:353-356.
16. Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Sci Am*. 1998;278:42-49.
17. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30:108-112.
18. Bladt S, Wagner H. Inhibition of MAO by fractions and constituents of hypericum extract. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1994;7:57-59.
19. Calapai G, Crupi A, Firenzuoli F, Constantino G, Infrerra G, Campo GM, et al. Effects of *Hypericum perforatum* on levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in the cortex, diencephalon and brainstem of the rat. *J Pharm Pharmacol*. 1999;51:723-728.
20. Yu PH. Effect of the *Hypericum perforatum* extract on serotonin turnover in the Mouse brain. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33:60-65.

21. Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M, Esposito E. Effect of acute administration of hypericum perforatum- CO₂ extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33:14-18.
22. Kil KS, Yum YN, Seo SH, Lee KT. Antitumor activities of hypericin as a protein tyrosin kinase blocker. *Arch Pharm Res*. 1996;19:490-496.
23. Barbagallo C, Chisari G. Antimicrobial activity of three hypericum species. *Fitoterapia*. 1987;58:175-177.
24. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Bonsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *Il Farmaco*. 2001;56:451-456.
25. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of Hypericum patulum leaf extract on different wound model in rats. *J Ethnopharmacol*. 2000;70:315-321.
26. Overstreet DH, Keung WM, Rezvani AH, Massi ML, David YW. Herbal remedies for alcoholism: Promises and possible pitfalls [Neurobiological, behavioral, and environmental relations to drinking]. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003;27:177-185.
27. Girzu M, Carnat A, Privat AM, Fialip J, Carnat AP, Lamaison JL. Sedative activity in mice of a Hydroalcohol extract of Hypericum perforatum L. *Phytotherapy Research*. 1997;11:395-397.
28. Volz HP, Murck H, Kasper S, Moller HJ. St John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*. 2002;164:294-300.
29. Demott K. St John's wort tied to serotonin syndrome. *Clin Psychiatry News*. 1998;26:28.
30. Gordon JB. SSRIs and St John's wort: possible toxicity. *Am Fam Physician*. 1998;57:950-953.

31. Lane-Brown MM. Photosensitivity associated with herbal preparations of St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Med J Aust*. 2000;172:302.
32. Bove GM. Acute neuropathy after exposure to sun in a patient treated with St John's wort. *Lancet*. 1998;352:1121- 1122.
33. Grush LR, Nierenberg A, Keefe B, Cohen LS. St John's wort during pregnancy. *JAMA*. 1998;280 1566.
34. Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD, Harkins TL, Kupiec TC. Impact of hypericum (St John's wort) given prenatally on cognition of mice offspring. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23:629-637.
35. Cada AM, Hansen DK, La Borde JB, Ferguson SA. Minimal effects from developmental exposure to St John's wort (*Hypericum perforatum*) in Sprague-Dawley rats. *Nutr Neurosci*. 2001; 4:135-141.
36. Rayburn WF, Christensen HD, Gonzalez CL. Effect of antenatal exposure to Saint John's wort (*Hypericum*) on neurobehavior of developing mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:1225- 1231.
37. Rayburn WF, Gonzalez CL, Christensen HD, Steward JD. Effect of prenatally administered hypericum (St John's wort) on growth and physical maturation of mouse offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:191-195.
38. Chan LY, Chiu PY, Lau TK. A study of hypericin- induced teratogenicity during organogenesis using a whole rat embryo culture model. *Fertil Steril*. 2001;76:1073-1074.
39. Shipochliev T. Uterotonic action of extracts from a group of medicinal plants. *Vet Med Nauki*. 1981;18:94-98.
40. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordel GA, Crane FA, Fang HH. Potential value of plants as sources of new antifertility agents I. *J Pharm Sci*. 1975;64:535-598.
41. Goldman RD, Koren G. Taking St john's wort during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2003;49:29-30.

42. Sancak B, Cumhuri M: Fonksiyonel Anatomi: Bař- boyun ve iç organlar. Ankara, ODTÜ yayınları, 1999:253-259.
43. Keith L. Moore, Anne M.R. Agur: Temel Klinik Anatomi (ev. A Elhan). Ankara, Güneş Kitabevi, 2000:168-176.
44. Junqueira LC, Carneiro J: Temel Histoloji (ev.Y Aytekin, S Solakoęlu). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006:332-344.
45. Hatipoęlu T, Erdoęan D, Grgn M, Ilgaz C: Özel Histoloji. Ankara, Hatipoęlu Yayınevi, 2007:94-95.
46. Kierszenbaum AL: Histoloji ve Hücre Biyolojisi (ev. R Demir). Ankara, Palme Yayıncılık, 2006:459-468.
47. Moore KL, Persaud TVN: Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi (ev. M Yıldırım, İ Okar, H Dalık). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:279.
48. Sadler TW. Langman's Medical Embryology (10th ed). Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2006:213-214.
49. Guyton AC, Hall JE: Tıbbi Fizyoloji (ev. H avuşoğlu). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:797-800.
50. Freireich EJ, Gehan EA, Rall DP, Schmidt LH, Skipper HE. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in Mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. Cancer Chemother Rep. 1966;50:219-244.
51. Harrer G, Schulz V. Clinical investigation of the antidepressant effectiveness of Hypericum. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1994;7:6-8.
52. Gregoretti B, Stebel M, Candussio L, Crivellato E, Bartoli F, Decorti G. Toxicity of Hypericum perforatum (St John's wort) administered during pregnancy and lactation in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 2004;200:201-204.

53. Borges LV, Cancino JC, Peters VM, Casas LL, Guerra MO. Development of pregnancy in rats treated with *Hypericum perforatum*. *Phytother Res.* 2005;19:885-887.