

Hepatotoksinler ve Bitkilerde Bulunan Antihepatotoksik Bileşikler

Bilge ŞENER(*)
Fatma ERGUN(*)

Özet : İnsanlarda toksik belirtilere neden olan ve geniş bir yayılım gösteren hepatotoksin içeren bitkiler, Farmakognoziye önemli bir gruba oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, hepatotoksinler ve antihepatotoksik bileşikler, yapı-aktivite ilişkileri, sınıflandırmaları, farmakolojik aktiviteleri ve bitkiler alemindeki yayılışları yönünden incelenmiştir.

HEPATOTOXINES ET COMPOSES ANTIHEPATOTOXIQUES SE TROUVANT DANS LES PLANTES

Résumé : Les plantes renfermant des hépatotoxines qui entraînent des symptômes toxiques variées chez les hommes et, dont leur répartition géographique est très répandu forment un groupe très important en Matière Médicale.

Dans ce travail, nous avons étudié les composés hépatotoxins et antihépatotoxiques du point de vue de leur rapport structure-activité chimiques, leur classification, leur activité pharmacologiques et leur expansion dans le règne végétal.

Mots - Clés - Hépatotoxines, composés antihépatotoxiques, le rapport structure - activité.

(*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı
Etiler - Ankara

GİRİŞ

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların meydana getirdiği istenmeyen tesirlerin çoğunluğu canlı için zararlı olmaktadır. Kullanış yeri ne olursa olsun ilaçların sebep olduğu bu yan tesirlerin büyük bir kısmına toksik tesirler adı verilmektedir(1, 2).

İlacın kendi etkinliğinden başka, ilacın biyotransformasyonu sırasında oluşan aktif metabolitler de zararlı olabilmektedir. Aktif metabolitler hücrelerde çeşitli makromoleküllerle konvalent bağ oluşturarak reaksiyona girmektedir. Aktif metabolitlerin agresif etkisi ile hücredeki makromoleküllerin kalıcı kimyasal değişikliklere uğraması sonucu, hücrede fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklere en fazla karaciğer ve böbreklerde rastlanmaktadır.

Aktif metabolitler karaciğer hücresinde GSH-transferaz enziminin etkisi altında, indirgenmiş glutation (GSH) ile konjugasyon sonucu zararsız hale getirilmektedir. Sistein ve glutation oluşumunu art-

tıran ilaçların verilmesi hücrelerin aktif metabolitlere olan direncini arttırmaktadır. İlaçların aktif metabolitlere dönüşmesini hızlandıran enzim indükleyiciler, karaciğer nekrozu ve buna bağlı olan fibrozis gibi yapısal toksik tesirleri arttırmakta, enzim inhibitörleri ise bu etkileri azaltmaktadır(2).

Karaciğer harabiyeti; lipidlerin akümüasyonu, protein sentezi, lipid peroksidasyonu, nekroz, kolestatik, siroz ve karsinogenezis şeklinde görülmektedir (3-7).

Karaciğer bozukluklarının bazıları tedavi edilebilir olduğu halde bazıları ise tamamiyle dokuyu harap etmektedir. Değişik karaciğer harabiyetleri de şiddetli hastalık şekline ve doza bağlı olarak ölümle neticelenmektedir.

Kimyasal maddelerin neden olduğu karaciğer harabiyetleri yıllardır toksikolojik problem olarak bilinmekte ve çok büyük önem taşımaktadır.

HEPATOTOKSİNLER

Hepatotoksinler, karaciğerde kolestatik ya da hepatoselüler reaksiyonlara neden olmaktadır(1).

Tablo I. Kolestatik reaksiyona neden olan Hepatotoksik Bileşikler

A) Antimikrobiyal ilaçlar	C) Anabolik ve androjenik ilaçlar
— Aminosalisilik asit	— Metilestosteron
— Eritromisin estolat	— Noretandrolen
— Etionamid	— Oksimetolon
— Nitrofurantion	D) Oral hipoglisemik ilaçlar
— Penisillin	— Klorpropamid
— Sikloserin	— Tolbutamid
— Sulfonamidler	E) Antitiroid ilaçlar
— Triasetiloleandomisin	— Metimazol
B) Antikuagulan ilaçlar	— Tiourasil
— Fenindion	F) Psikotropik ilaçlar
	— Klorpromazin
	— Tranilsipromin

a) Kolesstatik reaksiyonlarda konjuge edilmiş bilirubin plazma seviyesi ve alkalen fosfatazlar yükselmektedir. Ayrıca tıkanmalarda oluşmaktadır. Örneğin, klorpromazin ve fenotiazinler gibi ilaçlarla tedavi sırasında safra glukoproteinleri teşekkül etmektedir.

Testosteron benzeri bileşiklerde 17.C da α -alkil grubu taşıyan androjen ve anabolik ajanların yüksek dozda kullanılmaları ise kolesstatik sarılığa neden olmaktadır.

b) Hepatoselüller reaksiyonlarda, hepatositlerin harabiyeti uyarı ve aşırı duyarlılığa bağlı olmakta ve yağ infiltrasyonu nekroz ya da fibrozis şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Hepatoselüler reaksiyon meydana getiren bileşiklerden CCl_4 'ün hepatotoksitesi, karaciğer hücre en-

doplazmik retikulumunda NADPH-sitokrom P-450 enzim sistemi aracılığıyla radikal CCl_3 'e dönüşümüne bağlıdır. Bu da endoplazmik retikulum membranının fosfolipit peroksidasyonu ve CCl_3 'ün hücre metabolitlerine kovalent bağlarla bağlanması sonucu karaciğer tahribatına neden olmaktadır (1, 7).

Yüksek konsantrasyondaki tetrasiklinler, memeli hücrelerinde ve bakterilerde protein sentezini inhibe etmektedir ve hepatositlerde protein sentezinin inhibisyonu çok tehlikeli olup ölümlü neticelenmektedir.

Amanita phalloides'in toksik bileşiklerinden amanitin, hepatositlerin çekirdeklerine ve renal tubuler hücrelere, falloidin ise endoplazmik retikuluma etki etmek suretiyle hepatoselüler reaksiyonlar oluşturmaktadır.

Tablo II. Hepatoselüler harabiyet yapan Hepatotoksik Bileşikler

— Asetanilid	— Indometazin
— Aflatoksinler	— Isoniazid
— Amanita phalloides	— Karbontetraklorür
— Aromatik hidrokarbonlar	— Kloroform
— Benzen türevleri	— Mepakrin
— Bizmut bileşikleri	— Orotik asit
— Dinitrofenol	— Parasetamol
— Etionin	— Pirolizidin alkaloidleri
— Etilenglikol	— Sinkofen
— Fenilbutazon	— Sitotoksik ilaçlar
— Halotan	— Tannik asit
— Hidrazinler	— Tioasetamid
— Ibuprofen	— Toriumdioksit

Bazı bileşikler, hepatoselüler harabiyetten başka karsinogenezise de neden olmaktadır (1, 8-10).

Karsinojen olarak bilinen çok sayıda kimyasal bileşik ve bunlardan meydana gelen metabolitler, insanlar tarafından kullanılan yiye-

cek ve içeceklerde de bulunmaktadır.

Aromatik hidrokarbonlar mikrozomal enzimlerle epoksitlere dönüşmekte, bu epoksitlerde sentri-lobuler nekroza neden olmaktadır. Kompleks polisiklik aromatik hid-

rokarbonlardan meydana gelen epoksitler ise karsinojenik etkilidir.

1950 yıllarında bir araştırma laboratuvarında çalışan iki kişinin siroz olmasıyla nitrozamin grubu bileşiklerin hepatotoksik ajan oldukları tespit edilmiştir. Nitrozamin bileşikleri gıda kontaminantları olup sentrilobuler nekrozis oluşturmaktadır.

Compositae, Graminae, Leguminosae familyalarında pirolizidin alkaloitlerinin akut hepatoselüler toksisiteleri mevcuttur ve kronik olarak karaciğer tümörleri oluşturmaktadır. Bu etkilerin, aktif pirol metabolitine bağlı olduğu düşünülmektedir. Karsinojenik aktiviteye sahip olan toksik alkaloitler 1 — hidroksimetil-1, 2 — dehidropirolizidin esterleridir (11-15). **Senecio** ve **Crotalaria** türlerinden izole edilen alkaloitlerin hepatotoksik etkileri bilinmesine rağmen, bu alkaloitlerin forbol-esterleri düşük dozlarda antilösemik aktivite göstermektedir. **Crotalaria spectabilis** ve **C. assamica**'dan izole edilen monokrotalin'in hücre bölünmesini inhibe edecek şekilde antitümöral aktivitesi bulunmaktadır (9-16).

Aspergillus flavus tarafından meydana getirilen ve furanokumarin türevi bileşikler olan Aflatoksin'lerin çifte bağ taşıyan B₁ ve G₁ tipleri, B₂ ve G₂ ye göre daha toksik olup, mikrozomal enzimlerle epoksitlere dönüşerek akut hepatotoksisiteye neden olmaktadır. Akut toksisite, zonal nekroz ve safrada proliferasyon oluşturmaktadır fakat uzun süreli az dozlarda kullanımı ise karaciğer tümörlerine neden olmaktadır (16-20).

Aflatoksinlerin insanlar üzerindeki etkileri açıklanmamış olmasına karşın, dünyanın birçok ülkelerindeki insanlarda görülen karaciğer hastalıklarının nedeni, **As-**

pergillus flavus'la kontamine olmuş yiyeceklerle beslenmelerinden dolayıdır.

Aspergillus versicolor'da bulunan ve furanokumarin türevi olan sterigmatosistin de toksik ve karsinojeniktir (10).

Luteoskirin ve sikloklorotin, **Penicillium islandicum** Sopp.'un toksik metabolitleridir. Graminae tohumlarında major olarak izole edilen mikotoksinlerdir. Siklik peptit olan sikloklorotin'in, siroz ve hemorajik lezyon yapıcı etkisinin yanında zayıf karsinojenik aktivitesi de mevcuttur. Yağda çözünen bir bisantrakinon olan luteoskirin'de hepatotoksik ve zayıf karsinojeniktir (10).

Bitkiler üzerinde üreyip üremediği ve gıdalarda bulunduğu henüz tespit edilmemiş olan griseofulvin, **Penicillium griseofulvum**'un ürettiği antifungal ve antibiyotik özelliğe sahip bir bileşiktir. Fareler üzerinde yapılan deneyler neticesinde karaciğer tümörlerine neden olduğu belirlenmiştir (10).

Streptomyces türlerinin ürettiği antibiyotikler olan streptozotisin ve elaiomisin'in de karsinojenik özellikleri bulunmaktadır (10).

Etionin ise, **Escherichia coli** gibi bazı bakterilerin metabolitidir ve metionin'in S-etil analogudur. Sıçanlara diet olarak verildiklerinde karaciğer hücrelerinde karsinoma ya neden olmaktadır.

Sikazin'de, Cycadinae familyası bitkilerinin normal dokularında bulunan azoksiglikozitlere benzer bir bileşiktir. Aglikonu, β-glikozidaz enzimi aracılığıyla elde edilen metilazoksümetanol (MAM)'dür ve bu aglikondan dolayı karaciğer için toksik ve karsinojeniktir (10).

Birçok uçucu yağda bulunan safrol, izosafrol ve dihidrosafrol'un

de toksik ve karsinojenik etkileri bulunmaktadır. Ayrıca safrol'ün dozuna bağlı olarak, iyi huylu (benign) ve kötü huylu (malign) karaciğer tümörlerine rastlanmaktadır. İzosafrol ise, safrol'den daha zayıf hepatokarsinojen bir madde-dir (10).

Laburnum cinsinin tohumlarında tespit edilen tiyoyüre, sıçanlarda iyi huylu karaciğer tümörleri oluşturmaktadır (8).

II. Dünya savaşı sırasında yakınlıkları tedavi amacıyla kullanılan tannik asit, karaciğer harabiyetlerine neden olmuştur. Kobaylar üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde gallotannik asitin hepatotoksik siroz ve karaciğer tümörlerine, hidroliz olmayan tanenlerin ise farelerde karaciğer tümörleri ve sarkomaya neden oldukları saptanmıştır (8).

Gıdalardaki peroksit yağlarının neden olduğu karaciğer harabiyetleri insan sağlığında ciddi problemler doğurmaktadır. Buna rağmen insan hayatının günlük ihtiyacı olan yağ asitleri havayla temasta kolaylıkla peroksitlere dönüşüp bundan dolayı da insanlarda karaciğer lezyonları oluşturmaktadır.

ANTIHEPATOTOKSİK ETKİNİN DENEYSEL OLARAK BELİRLENMESİ

Bitkisel yağlar, çoğunlukla linoleik asit taşımaktadır, linoleik asitte hava ve ısıyla peroksitlere dönüşüp toksisiteye neden olmaktadır. Bundan dolayı, linoleik asit peroksitinin neden olduğu karaciğer hücresi lezyonları deneysel bir metodla incelenmiştir.

Sıçan karaciğer hücrelerinden hazırlanmış hücre kültüründe ha-

rabiye neden olan peroksit kullanılarak, antihepatotoksik aktivite için, invitro metodlar ve gerekli şartlar araştırılmıştır. Linoleik asit peroksit, benzoilperoksit, kumenhidroperoksit ve adenoindifosfat/ Fe^{+3} kullanılarak uygun neticeler elde edilmiştir. Karaciğere koruyucu etkisi olduğu bilinen bazı doğal ürünler invivo olarak gözlenmiş ve glisirretinik asit, glisirrizin, sinarin, silibin ve dezokspodofilotoksin'in benzer antihepatotoksik etki gösterdikleri izlenmiştir (21-23).

CCl_4 ve benzeri bileşiklerle olan zehirlenmelerde, karaciğerdeki serbest yağ asidi miktarları artmaktadır. Galaktozamin zehirlenmelerinde ise enzim aktivitelerinde artma görülmektedir.

Peroksitlerin neden olduğu sitotoksisitenin tayini amacıyla Wistar sıçanların karaciğer hücreleri izole edilmiş, kültür ortamları MEM (Eagle's minimum essential medium) ile hazırlanmış ve % 10 luk inaktif dana serumu ve 100 IU/ml penisillin, 100 μ g/ml streptomisin, 10^{-6} M deksametazon ve 10^{-8} M insülinle takviye edilmiştir. İzole edilen hepatositler plastik petrilere ekildikten sonra $36.5^{\circ}C$ de rutubetlendirilmiş inkübatörlerde % 5 CO_2 etkisiyle 1.5 saat bekletildikten sonra, hazırlanmış ortalama 0.25-1.25 mg/ml linoleik asit peroksit (% 1 lik DMSO içinde), % 1 lik etanol; 0.1-0.5 mM kumenhidroperoksit veya ADP/ Fe^{+3} ilave edilerek, peroksit miktarı tespit edilen saatlerde vasattaki GPT (glutamik-pirüvik transaminaz) aktivitesiyle Karmen metodu kullanılarak tayin edilmiştir. Bütün deneyler neticesinde, GPT miktarının artması sitotoksisiteye neden olduklarını göstermektedir.

Antihepatotoksik aktivitenin saptanması için de 1 ml lik bir vasa, 0,01, 0,1 ve 1 mg dozlarda sinarin, dezoksidopodofillotoksin, glisiretinik asit, gilisirrizin, metionin, pikrozit I, pikrozit II, silibin ve 1,0 mg/ml (1800 mEq/kg) linoleik asit peroksit, 1,0 mM benzoilperoksit, 0,5 mM kumenhidroperoksit ve 0,2 mM ADP/Fe⁺³ ilave edilerek 1,5 saat sonra GPT miktarları ölçülmüştür.

BİTKİSEL KAYNAKLI ANTIHEPATOTOKSİK BİLEŞİKLER

Atractylodes sp. - *Atractylodes*' (Compositae) in, *A. macrocephala* (= *A. ovata*) ve *A. japonica* türlerinin rizomlarının seskiterpenik yapıda bileşikleri olan atraktilon, β -ödesmol ve hinesol'ün, invitro olarak, CCl₄ ve galaktozamin içeren, sıçan karaciğer doku kültürlerinde oluşan sitotoksisiteye karşı antihepatotoksik etkileri mevcuttur. Bu bileşiklerin enzim aktivitesi üzerine olan direkt etkileri GPT ile mukayese edilerek saptanmıştır (24, 25).

Atraktilon'un antihepatotoksik etkisi furan halkası içermesinden dolayıdır. Benzer yapıdaki β -ödesmol ve hinesol'ün bazı türevleri de antihepatotoksik etkiye sahiptir.

Seskiterpenlerin hidrojenasyonu aktiviteyi değiştirmekte fakat dihidroödesmol'ün 3.C'da hidroksil ve karbonil gruplarının mevcudiyeti aktivitenin azalıp çoğalmasına neden olmaktadır. Hinesol'ün oksidasyonunda ise aktivitede belirli ölçüde azalma görülmektedir. Ayrıca, atraktilon'un invitro metabolitlerinin ve otooksidasyon ürünleri olan atraktilenolit II ve III'ün, karaciğer harabiyetlerine karşı ko-

ruyucu etkisinin bulunmadığı da saptanmıştır.

Atractylodes rizomlarının içerdiği etken maddeler yanında, *A. japonica* köklerinin uçucu yağı ve hekzanlı ekstresi, *A. ovata* ve *A. japonica*'nın % 50 lik metanollü ekstreleri, CCl₄'ün fare ve sıçanlarda neden olduğu karaciğer lezyonlarına karşı antihepatotoksik aktiviteye sahiptir. Fakat bu ekstreler, galaktozaminin oluşturduğu hepatotoksisiteye karşı inaktiftir.

Artemisia capillaris - *Artemisia capillaris*' (Compositae) in tomurcuklarının metanollü ekstresi, kumarin (6, 7-dimetil eskuletin) ve flavonoidlere (kapillarisin, arkapilin, kaktisin) fraksiyonlandığında, fraksiyonlanan bileşiklerin, invivo ve invitro metodlarla karaciğer lezyonları üzerine önemli antihepatotoksik aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. Aktivite, droğun toplanma tarihleriyle ilgili olarak değişiklikler göstermekte ve hatta droğun ticari preparatlarındaki etki değişimine de neden olmaktadır (26-28).

Bitkinin ilk çiçeklenme döneminde gözlenen aktivitenin fazla oluşu, bu dönemden sonra hızla azalmaktadır.

Curcuma longa - *Curcuma longa* (Zingiberaceae) rizomlarının % 50 lik etanollü ekstresi ve bu ekstrenin etilasetatlı fraksiyonu CCl₄'ün invivo ve invitro olarak yaptığı karaciğer tahribatlarına karşı antihepatotoksik aktiviteye sahiptir (29). Etki, droğun içerdiği kurkuminoitlerin yapısındaki sinnamik asit molekülünün o-hidroksi gruplarının mevcudiyetinden dolayıdır. Etilasetatlı fraksiyonda aktivitenin gözlenmesine neden olan maddeler; kurkumin, p-kumaroilferuloil-

metan ve di-p-kumaroilmetan'dır. Bu üç kurkuminoit bileşiğinin, galaktozaminin, sıçan karaciğer doku kültürlerindeki harabiyetine karşı durdurucu şekilde antihepatotoksik aktivitesi mevcuttur.

Ayrıca, kurkuminoit metaboliti olan ferulik asit ve p-kumarik asit'in de karaciğer koruyucu etkisi bulunmaktadır.

Dianthus superbus var. longicalycinus - *Dianthus superbus* var. *longicalycinus* (Caryophyllaceae) herbasiyandan izole edilen triterpenik saponozitlerin (Dianozit A, Dianozit G, Dianozit B, Dianozit C, E, D) antihepatotoksik aktiviteleri bulunmaktadır. Ayrıca, bu saponozitlerin aglikonlarında, CCl_4 'ün oluşturduğu sitotoksositeye karşı koruyucu etkileri mevcuttur. Bu etki, yapıdaki OH^- gruplarının artmasıyla azalmaktadır. Bu durum, galaktozaminin neden olduğu sitotoksositeye karşı aynı değildir (30-33).

Saponozitlerin gösterdiği antihepatotoksik etkide ise, yapı-aktivite ilişkisi saptanamamıştır.

Silybum marianum - *Silybum marianum* (Compositae) meyvalarından elde edilen flavonolignanların ve silimarin adı verilen bileşiklerin karaciğer üzerine koruyucu etkileri bulunmaktadır (34-38).

Bu bileşikler karaciğeri, amanitin ve falloidin'in etkisinden CCl_4 , kloroform, halotan, galaktozamin, tioasetamid, etanol ve röntgen ışınlarının toksik etkilerinden korumaktadır (39-47).

Silimarin'in, falloidin'e karşı olan koruyucu etkisi, amanitin'e karşı saptanan etkisinden daha fazla olup, bu etkiler silibin, silidianin ve silikristin'de daha kuvvetli olarak gözlenmektedir. Fakat 2,3-de-

hidro türevlerinde ise etki azalmaktadır (45).

Silybum marianum'dan elde edilen flavonolignanlar, bu toksisitetleri, artan veya eksilen enzim aktivitelerini normale döndürerek önlemekte, ayrıca karaciğerin rejenerasyonunu hızlandırıp, hücrelerin mitotik yenilenmelerini yükseltmektedirler (48-52).

Schizandra chinensis - *Schizandra chinensis* (Schizandraceae) ve *Kadsura japonica* meyvalarının içerdiği lignanlar, CCl_4 ve galaktozaminin sıçan, karaciğer hücrelerinde oluşturduğu hepatotoksositeye karşı antihepatotoksik etki göstermektedir (53, 54).

Bu lignan, bileşiklerinden wuweizisu C ve şizanterin D, CCl_4 'ün; deoksigomisin A, gomisin N, wuweizisu C, gomisin C ve şizanterin D ise galaktozaminin oluşturduğu hücre harabiyetlerine karşı antihepatotoksik etkilidir.

Antihepatotoksik aktivite, di-benzosikloktan iskeletindeki metilendioksi grubunun varlığıyla ortaya çıkmakta ve yapı-etki yönünden büyük bir önem taşımaktadır.

Panax ginseng - *Panax ginseng* (Araliaceae)'in saponozitleri olan ginsenoitler ve bunların aglikonlarının, CCl_4 ve galaktozamin'in sıçan karaciğer hücrelerinde oluşturduğu sitotoksositeye karşı antihepatotoksik aktiviteleri mevcuttur (55).

CCl_4 'ün neden olduğu sitotoksositeye karşı 20 (S)-ginsenoit-Rh₂, 20 (R)-ginsenoit-Rg₃, ginsenoit Ro'nun aglikonu olan prosapogenin, 20 (R) ve 20 (S)-ginsenoit-Rs, galaktozaminin neden olduğu karaciğer harabiyetlerine de 20 (S)-ginsenoit Rh₁ ve 20 (S)-ginsenoit-Rs'

nin aglikonu olan prosapogenin, önleyici olarak etki etmektedir.

Ayrıca *Panax japonicus*'un saponozitleri olan şikusetusaponinlerin anotihepatotoksik etkileri de incelenmiş fakat yapı-aktivite ilişkileri tam olarak saptanmamıştır. Bu konudaki tartışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bowman, W.C., Rand, M.J., **Textbook of Pharmacology**, Edinburg, Boston, Melbourne, Blackwell Scientific Publications, Second Edition, 26.33-26.39, 1980.
2. Kayaalp, O.S., **Tıbbi Farmakoloji**, Ankara, Nüve Matbaası, Cilt 1, üçüncü baskı, 283-291, 1984.
3. Plaa, G.L., Toxic Responses of Liver», Doull, J., Klaassen, C.D., Amdur, M.O., (ed.), **Toxicology (The Basic Science of Poisons)**, New York, MacMillan Publishing Co., Inc., Second Edition, 206-227, 1985.
4. Edmondson, A.H., Peters, R.L., Anderson, W.A.D., (ed.) **Pathology**, St. Louis, The C.V. Mosby Company, Volume II, Sixth edition, 1170-1258, 1971.
5. Robbins, S.L., **Pathologic Basic of Disease**, London, Toronto, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 985-1037, 1974.
6. Canda, T., Canda, M.Ş., **Patoloji, Sivas**, Emek Matbaası, Cumhuriyet Üniversitesi Vakfı Yayın No : 1, 208-220, 1978.
7. Bulay, O., **Hücre Zedelenmesi Lokal Dolayım Bozuklukları, İltihap, İmmünite ve Timus Hastalıkları**, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, Genel Patoloji Ders Kitapları : 2, An-

kara Üniv. Tıp Fak. Yayınları Sayı : 439, 9-17, 1984.

8. Miller, J.A., «Naturally Occurring Substances That Can Induce Tumors», **Toxicants Occurring Naturally in Foods**, Washington, National Academy of Sciences, 508-540, 1966.
9. Cordel, G.A., «Recent Experimental and Clinical Data Concerning Antitumor and Cytotoxic Agents from Plants», Wagner, H., Wolff, P., ed., **New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological of Therapeutical Activity**, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 55-81, 1977.
10. Wogan, G.N., Busby, W.F., «Naturally Occurring Carcinogens», Liener, I.E., ed., **Toxic Constituents of Plant Foodstuffs**, New York, London, Toronto, Sydney, San Francisco, Academic Press, Second Edition, 329-364, 1980.
11. Warren, F.L., «The Pyrrolizidine Alkaloids», Zechmeister, L., ed., **Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe**, Wien, Springer-Verlag, Vol. 12, 199-260, 1955.
12. Güley, M., «Senecio'lar Hakkında», **Türk Veteriner Hekimleri Dergisi**, 180-181, 409-412, 1961.
13. Schoental, R., «Pyrrolizidine (Senecio) Alkaloids and their Hepatotoxic Action», **Biochem J.**, 88 (3), 57, 1963.
14. Dickinson, J.D., Cooke, M.P., King, R.R., Mohamed, P.A., «Milk Transfer of Pyrrolizidine Alkaloids of Cattle», **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, 169, 1192-1196, 1976.
15. Kraus, C., Abel, G., Schimmer, O., «Untersuchung einiger Pyrrolizidinalkaloide auf Chromo-

- somenschädigende Wirkung in menschlichen Lymphocyten in vitro», **Planta Med.**, No : 1, 89-91, 1985.
16. Zalkow, L.H., Glinski, J.A., Gelbaum, L.T., Fleischmann, T.J., McGowan, S.L., Gordon, M.M., «Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids Indicine, Intermedine, Lycopsamine, and Analogues and Their N-Oxides, Potential Antitumor Agents», **J. Med. Chem.**, 28 (6), 687-694, 1985.
 17. Güray, Ö., Vural, N., «Mycotoxinlerle Meydana Gelen Besin Zehirlenmeleri Münasebeti ile Aflatoxinler Üzerine Bir Araştırma», **A.Ü.T.F. Mec.**, XXI (IV), 1030-1044, 1968.
 18. Akşehirli, M., Bozkurt, M., «Memleketimiz Fındık, Fıstık, Badem içi ve Cevizlerde Aflatoxin (Mycotoxin) Bakımından Bir Araştırma», **Türk Hijyen ve Teczrübi Bioloji Derg.**, 29 (2), 103-112, 1969.
 19. Demirer, M.A., «Sütle Aflatoxinlerin Ekstrete Edilmeleri ve Süt ve Süt Mamüllerinde Aflatoxin Tayin Metodlarında Son Gelişmeler», **A. Ü. Vet. Fak. Derg.**, XX (2-3), 1444-1453, 1973.
 20. Orbey, M.T., Baykal, T., Şener, B., «High Performance Liquid Chromatographic Assay for Aflatoxins», **J. Fac. Pharm. Gazi**, 2 (1), 15-20, 1985.
 21. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., «Assay Method for Antihepatotoxic Activity Using Carbon Tetrachloride Induced Cytotoxicity in Primary Cultured Hepatocytes», **Planta Med.**, 49, 222-225, 1983.
 22. Kiso, Y., Kato, O., Hikino, H., Hattori, M., Sakamoto, T., Namba, T., «Mechanism of Antihepatotoxic Activity of Glycyrrhizin, I : Effect on Free Radical Generation and Lipid Peroxidation», **Planta Med.**, 50 (4), 298-302, 1984.
 23. Kiso, Y., Kato, O., Hikino, H., «Assay Methods for Antihepatotoxic Activity Using Peroxide-Induced Cytotoxicity in Primary Cultured Hepatocytes», **Planta Med.**, No : 1, 50-52, 1985.
 24. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., «Antihepatotoxic Principles of Atractylodes Rhizomes», **J. Nat. Prod.**, 46 (5), 651-654, 1983.
 25. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., «Mechanism of Antihepatotoxic Activity of Atractylon, I : Effect of Free Radical Generation and Lipid Peroxidation», **Planta Med.**, No : 2, 97-100, 1985.
 26. Hikino, H., Sugai, T., Konno, C., Hashimoto, I., Terasaki, S., Hirono, I., «Liver - protective Principle of Thujaopsis dolabrata Leaves», **Planta Med.**, 38, 156-163, 1979.
 27. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., «Assay Method for Antihepatotoxic Activity Using Galactosamine-Induced Cytotoxicity in Primary-Cultured Hepatocytes», **J. Nat. Prod.**, 46 (6), 841-847, 1983.
 28. Kiso, Y., Ogasawara, S., Hirota, K., Watanabe, N., Oshima, Y., Konno, C., Hikino, H., «Antihepatotoxic Principles of Artemisia capillaris Buds», **Planta Med.**, 50 (1), 81-85, 1984.
 29. Kiso, Y., Suzuki, Y., Watanabe, N., Oshima, Y., Hikino, H., «Antihepatotoxic Principles of Curcuma longa Rhizomes», **Planta Med.**, 49, 185-187, 1983.
 30. Oshima, Y., Oshawa, T., Oikawa, H., Konno, C., Hikino, H., «Structures of Dianosides A and B, Analgesic Principles of

- Dianthus superbus var. longicalycinus Herbs», **Planta Med.**, 50 (1) 40-42, 1984.
31. Oshima, Y., Oshawa, T., Hikino, H., «Structures of Dianosides G, H and I, Triterpenoid Saponins of Dianthus superbus var. longicalycinus Herbs», **Planta Med.**, 50 (3), 254-258, 1984.
 32. Oshima, Y., Oshawa, T., Hikino, H., «Structure of Dianosides C, D, E and F, Triterpenoid Saponins of Dianthus superbus var. longicalycinus Herb», **Planta Med.**, 50 (1), 43-47, 1984.
 33. Hikino, H., Ohsawa, T., Kiso, Y., Oshima, Y., «Analgesic and Antihepatotoxic Actions of Dianosides, Triterpenoid Saponins of Dianthus superbus var. longicalycinus Herbs», **Planta Med.**, 51 (4) 353-355, 1984.
 34. Meriçli, A.H., «Türkiye'nin Değişik Bölgelerinde Yetişen Silybum marianum Türlerinin Meyvalarının Flavonolignan Bileşikler Yönünden İncelenmesi», **Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu Temel Bilimler Araştırma Grubu Proje No : TBAG-522**, İstanbul, 1983.
 35. Schriewer, H., Rausen, H.M., «Die Antihepatotoxische Wirkung von Parenteral Verabreichtem Silymarin bei der Galaktosamin-Hepatitis der Ratte», **Arzneim. Forsch. (Drug Res.)**, 23 (1), 159, 1973.
 36. Hahn, G., Lehmann, H.D., Kürten, M., Uebel, H., Vogel, G., Baumann, I., Dobberstein, I., Eisen, E., Ersfeld, A., Krüger, S., Meier, E., Walther, H., «Zur Pharmakologie und Toxikologie von Silymarin, des Antihepatotoxischen Wirkprinzipes aus Silybum marianum (L.) Gaertn», **Arzneim. Forsch.**, 18(1), 698-704, 1968.
 37. Fiebig, M., Wagner, H., «Neue antihepatotoxisch Wirksame Flavonolignane aus einer weiblichblühenden Silybum-Varietät», **Planta Med.**, 51 (4), 310-313, 1984.
 38. Hikino, H., Kiso, Y., Wagner, H., Fiebig, M., «Antihepatotoxic Actions of Flavonolignans from Silybum marianum Fruits», **Planta Med.**, 50 (3), 248-250, 1984.
 39. Vogel, G., «Silymarin, des antihepatotoxische Wirkprinzip aus Silybum marianum (L.) Gaertn., als Antagonist der Phalloidin-Wirkung», **Arzneim. Forsch. (Drug Res.)**, 18 (2), 1063-1065, 1968.
 40. Platt, D., Schnorr, B., «Biochemische und elektronenoptische Untersuchungen zur Frage der Beeinflussbarkeit der Aethanol-Schädigung der Rattenleber durch Silymarin», **Arzneim. Forsch. (Drug Res.)**, 21 (8), 1206-1208, 1971.
 41. Flemming, K., «Die therapeutische Wirkung von Silymarin bei röntgenbestrahlten Mäusen», **Arzneim. Forsch. (Drug Res.)** 21 (9), 1373-1375, 1971.
 42. Janiak, B., Kessler, B., Kunz, W., Schnieders, B., «Die Wirkung von Silymarin auf Gehalt und Funktion einiger durch Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff bzw. Halothan beeinflussten mikrosomalen Leberenzymen», **Arzneim. Forsch. (Drug Res.)**, 23 (9), 1322-1326, 1973.
 43. Schriewer, H., Badde, R., Roth, G., Rauen, H.M., «Die antihepatotoxische Wirkung des Silymarins bei der Leberschädigung

- durch Thioacetamid», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 23 (1), 160-161, 1973.
44. Schriewer, H., Rauen, H.M., «Die antihepatotoxische Wirkung von Silymarin auf den durch Phalloidinintoxikation bei der Ratte gestörten Phospholipidstoffwechsel», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 23 (1), 160, 1973.
 45. Halbach, G., Trost, W., «Zur Chemie und Pharmakologie des Silymarins Untersuchungen an einigen Umsetzungsprodukten des Silybins», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 24 (6), 866-868, 1974.
 46. Schriewer, H., Kastrup, W., Wiemann, W., Rauen, H.M., «Ein Beitrag zur Frage der antihepatotoxischen Wirkung von Silymarin auf den durch Phalloidinintoxikation gestörten Lipidstoffwechsel der Ratte», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 25 (2), 188-194, 1975.
 47. Choppin, J., Desplaces, A., «The Action of Silybin on the Mouse Liver in α -Amanitine Poisoning», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 29 (1), 63-68, 1979.
 48. Maglinlo, E., Carosi, P.G., Minoli, L., Gorini, S., «Studies on the Regenerative Capacity of the Liver in Rats Subjected to Partial Hepatectomy and Treated with Silymarin», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 23 (1), 161-167, 1973.
 49. Schriewer, H., Penin, L., Rahmede, D., Riese, B., Rütther, N., The, L.G., Febauer, B., Abu Tair, M., Rauen, H.M., «Multivariate Analyse der chronischen Leberschädigung der Ratte durch CCl_4 und die Wirkung des Silymarins», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 23 (1), 149-155, 1973.
 50. Schriewer, H., Badde, R., Roth, G., Rauen, H.M., «Die Pharmakokinetik der antihepatotoxischen Wirkung des Silymarins bei der Leberschädigung der Ratte durch CCl_4 und Desoxycholat», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 23 (1) 157-158, 1973.
 51. Rauen, H.M., Schriewer, H., «Die antihepatotoxische Wirkung von parenteral verabreichtem Silymarin bei der Leberschädigung der Ratte durch CCl_4 », **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 23 (1), 157-158, 1973.
 52. Vogel, G., Trost, W., Braatz, R., Odental, K.P., Brüsewitz, G., Antweller, H., Seeger, R., «Untersuchungen zu Pharmakodynamik, Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus von Silymarin, dem antihepatotoxischen Prinzip aus *Silybum mar. (L.) Gaertn.*», **Arzneim. Forsch.** (Drug Res.), 25 (2), 179-187, 1975.
 53. Hikino, H., Kiso, Y., Taguchi, H., Ikeya, Y., «Antihepatotoxic Actions of Lignoids from *Schizandra chinensis* Fruits», **Planta Med.**, 50 (3), 213-218, 1984.
 54. Kiso, Y., Tohkin, M., Hikino, H., Ikeya, Y., Taguchi, H., «Mechanism of Antihepatotoxic Activity of Wuweizisu C and Gomisin A», **Planta Med.**, No : 4, 331-334, 1985.
 55. Hikino, H., Kiso, Y., Kinouchi, J., Sanada, S., Shoji, J., «Antihepatotoxic Actions of Ginsenosides from *Panax ginseng* Roots», **Planta Med.**, No : 1, 62-64, 1985.