

Isırgan Otu (*Urtica Dioica Z.*)'nun dimetilbenzantrasen (DMBA) uygulanan tavşanlarda hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırları üzerine etkisi*

Gökhan OTO** İdris TÜREL⁶

^aYüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Yüksek Okulu., Van, TÜRKİYE.

^bYüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Özet: Bu çalışmada ısırgan otu (*Urtica dioica Z.*)'nun DMBA uygulanan tavşanlarda hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırları üzerine etkisi incelendi. Çalışmada toplam 24 tavşan (Yeni Zelanda ırkı) kullanıldı. Hayvanlar 8'erli 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna % 10'luk DMSO 0.5 ml/kg/gün dozunda i.m. olarak uygulandı. 2. gruba % 10'luk DMSO'da çözdürülmüş toksik etkisi bilinen DMBA 0.5 ml/kg/gün dozunda i.m. olarak, 3. gruba ise % 10'luk DMSO'da çözdürülmüş toksik etkisi bilinen DMBA i.m. olarak 0,5 ml/kg/gün ve % 2'lik Tween 80 solüsyonunda çözdürülmüş ısırgan otu metanol ekstresi i.m. olarak 0.2 ml/kg/gün dozlarında uygulandı. Hematolojik analizler 0, 15, 30, 45, 60. günlerde yapıldı. Hemoglobin, alyuvar, lenfosit ve hematokrit değer düzeyleri 60.gün karşılaştırmalarında kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı gruplarda istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük (P<0.01), Nötrofil düzeyi DMBA grubunda kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı gruba göre önemli düzeyde yüksek (P<0.01), eosinofil ve monosit düzeylerindeki değişimlerin ise gruplar arasında istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi (P>0.05). Biyokimyasal analizler 0, 15, 30, 45, 60 ve 150. günlerde yapıldı. Kan serumunun 150.gün karşılaştırmalarında biyokimyasal parametrelerden ALT, AST, amilaz, direkt bilirubin, indirekt bilirubin, Mg, ve AFP düzeyleri kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel açıdan önemli düzeyde yüksek (P<0.01); üre (P<0.01), HDL kolesterol (P<0.01), total protein (P<0.05) ve klor düzeyleri (P<0.01) kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel açıdan önemli düzeyde düşük; LDH (P<0.01), LDL (P<0.01), kalsiyum (P<0.05) ve CA 19-9 (P<0.01) düzeyleri DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı gruba göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek; Serum kreatinin ve VLDL düzeyleri kontrol grubuna göre DMBA grubunda düşük, DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta ise istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek (P<0.01); ürik asit, trigliserid ve glukoz düzeyleri DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta, kontrol grubu ve DMBA grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek (p<0.01); sodyum ve fosfor düzeyi DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı gruba göre önemli düzeyde (P<0.01) düşük; GGT, total bilirubin, GLOB ve potasyum düzeylerindeki değişim ise gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel açıdan önemsiz (P>0.05) olarak tespit edildi. Sonuç ofarak, bu çalışmada elde edilen bulgulara göre ısırgan otu'nun toksik etkili olan DMBA'nın etkisini kısmen önleyebileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Biyokimyasal parametreler, DMBA, hematolojik parametreler, ısırgan otu (*Urtica dioica L.*) tümör markırları.

The effects of nettle (*Urtica dioica L.*) on some haematological, biochemical parameters and on some tumour markers in rabbits receiving DMBA

Abstract: In this study, the effects of nettle (*Urtica dioica L.*) on some haematological, biochemical parameters and on some tumour markers were investigated in DMBA applied rabbits. In this study a total of

24 rabbits (New Zeland Rabbits) were used. They were divided into 3 groups each containing 8 rabbits. To the control group; 10 % DMSO (Dimethyl sulphoxide) were given intra muscularly (i.m.) at a 0.5 ml/kg/day dose. To the second group (DMBA group); a known toxic DMBA dissolved in 10 % DMSO were given i.m. at a 0.5 ml/kg/day dose. To the third group (Nettle group); a known toxic DMBA dissolved in 10 % DMSO were given i.m. at a 0.5 ml/kg/day dose and methanol extract of nettle (*Urtica dioica L.*) dissolved in Tween 80 solution were given i.m. at a 0.2 ml/kg/day dose. Haematologic analysis were made on days 0, 15, 30, 45 and 60. When haemoglobin, RBC, lymphocyte and PCV values on day 60 compared, the values in DMBA group and Nettle group were lower statistically ($P<0.01$) compared to the same values obtained from control group. Neutrophil values were higher statistically ($P<0.01$) in DMBA group compared to control and Nettle groups. On the other hand eosinophil and monocyte values were not different significantly statistically ($P>0.01$) in all groups. Biochemical analysis were made on days 0, 15, 30, 45, 60 and 150. When ALT, AST, Amilaze, direct bilirubin, indirect bilirubin, Mg and AFP (Alpha fetoprotein) values on day 150. compared; the values in DMBA and Nettle groups were higher statistically ($P<0.01$); urea ($P<0.01$), HDL cholesterol ($P<0.01$), total protein ($P<0.05$) and C1 levels ($P<0.01$) were lower statistically in DMBA and Nettle groups compared to control group; LDH ($P<0.01$), LDL ($P<0.01$), Ca ($P<0.05$) and CA 19-9 ($P<0.01$) levels were higher statistically ($P<0.01$) in DMBA group compared to control and Nettle group; Serum creatinin and VLDL (Very-low-density lipoprotein) values were lower in DMBA group and higher statistically in Nettle group ($P<0.01$) compared to control group; uric acid, triglycerid and glucose levels were higher in Nettle group compared to control and DMBA groups ($P<0.01$); Na and phosphorus levels were lower statistically in DMBA group compared to control and Nettle group; and GGT (Gamma glutamyl transpeptidase), total bilirubin, GLOB, and K levels were not different statistically ($P>0.05$) in all groups. As a result; according to the findings of this study, it is assumed that nettles may have partially protective influence on the organism against toxic effects of the DMBA.

Key words: Biochemical parameters, DMBA, Haematological parameters, Nettle (*Urtica dioica L.*), Tumour markers.

GİRİŞ

İnsanlar, güvenliklerini sağlama ve sağlıklarını koruma amaçlı olarak insanlık tarihinin ilk dönemlerinden bu yana maddelerin özelliklerini araştırma çabası içine girmişlerdir. Tedaviye yönelik bilgiler nesilden nesile, sözlü olarak iletilerek zamanla bugünkü bilgi potansiyeline ulaşmıştır.

Halk hekimliği çerçevesi içinde bitkilerin doğrudan kullanımı, dünya çapında önemli bir alternatif sistem olarak ortaya atılmaktadır. Günümüzde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün halk hekimliğine ve özellikle bitkilerle tedavi konusuna yakın ilgi gösterdiği, bunun nedeninin ise dünyada yaşayan insanların % 80'inin bitkilerle tedaviden yararlanması ve bu sistemin, Dünya Sağlık Örgütü'nün "2000 Yılında Herkese Sağlık" sloganının gerçekleşmesini kolaylaştırıcı bir özellik göstermesinden kaynaklanmaktadır (1).

Bu çalışmada, halk arasında bazı besinlerde (mangalda pişirilen ürünler, organik yakıt olan tezekte pişirilen tandır ekmeği, yakıt olarak petrol ürünleri kullanan fırınlarda pişirilen ekmeçler) ve bütün ürünlerinde fazla miktarda bulunan ve toksik etkileri bilinen polisiklik aromatik hidrokarbonlardan 7,12 dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)'in deneysel olarak uygulandığı tavşanlarda hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markörleri üzerine tıbbi bitkilerden olan ve vücuttaki zararlı maddelerin atılmasında etkili olduğu bildirilen (2) ısırgan otu (*Urtica dioica L.*)'nün koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma 24 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapıldı. Çalışmada kullanılan ısırgan otu bitkisi, Van'ın Edremit İlçesi'nden 2005 Mayıs- Haziran aylarında toplandı.

Bu çalışmada, 7,12 Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA (Acros % 99, MW =256,34. C₂₀ H₁₆)), Dimetil Sülfoksit (DMSO) (Sigma), Metanol (Merck) ve Tween 80 (Merck) solüsyonu kullanılan kimyasal materyali oluşturdu.

Bitki ekstraksiyonu

Gölgede kurutulan ısırgan otu bitkisinin kurutulmuş toprak üstü kısımları elektrikli değirmende öğütülüp 0,4 mm'lik elekten geçirildi, sonra renkli cam kavanozlara konularak ağız hava almayacak şekilde kapatıldı ve güneş ışığına maruz kalmayacağı karanlık bir ortamda kullanıma hazır halde bekletildi.

Isırgan otu 'nun metanol ekstraksiyonu

Elektrikli değirmende öğütülen ve 0,4 mm'lik elekten geçirilen ısırgan otu, dijesyon tarzında, 50 °C'ye ayarlanmış soksalet cihazında 12 saat süresince ekstraksiyona tabi tutuldu. 12 saat sonunda balon jode biriken ekstrakt, rotary evaporatör cihazında metanol'ü ayrıştırma işlemine tabi tutuldu. Önceden darası alınmış balon jode' de biriktirilen ekstrakt'ın verimi % 12,5 olarak tesbit edildi. Elde edilen ısırgan otu metanol ekstraktı % 2'lik tween 80'de çözdürüldü. 1 ml'sinde 175 mg bulunan metanol ekstraktı, LD50 dozu'na göre 0,2 ml/kg/gün dozunda i.m. olarak uygulandı (Isırgan otu'nun LD50 dozunun 3,5 gr/kg olduğu bildirilmektedir (3)).

Toksik madde

Bu çalışmada 7,12 dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) maddesi, literatürde belirtildiği gibi (4) % 10'luk DMSO'da çözdürüldü ve uygulandı.

Uygulama

Her birinde 8 tavşan bulunan 3 grup oluşturuldu. 1. grup kontrol grubu olarak ayrıldı ve kontrol grubuna fizyolojik tuzlu su ile hazırlanmış % 10'luk DMSO solüsyonu 0.5 ml/kg/gün dozunda i.m. olarak uygulandı. 2. gruba % 10'luk DMSO'da çözdürülen DMBA 0.5 ml/kg/gün dozunda i.m. olarak, 3. gruba ise % 10'luk DMSO'da çözdürülen DMBA i.m. olarak 0,5 ml/kg/gün ve % 2'lik Tween 80 solüsyonunda çözdürülen ısırgan otu metanol ekstresi i.m. olarak 0.2 ml/kg/gün dozlarında uygulandı.

Bu çalışmada kullanılan toksik etkili maddenin (7,12 dimetilbenz(a)antrasen) 36 ile 42. günlerde sitotoksik etkiler oluşturduğu literatür bilgilerinden (5) tespit edildi. Bu bilgiler ışığında çalışma süresinin 60 gün olarak sürdürülmesine karar verildi. 0, 15, 30, 45 ve 60. günlerde deney grubundaki tüm hayvanlardan hematolojik muayene için EDTA'lı tüplere, biyokimyasal parametreler ve tümör markırları düzeylerini saptamak için ise jelli biyokimya tüplerine tavşanların kulak venasından intraket yardımı ile kan numuneleri alındı. EDTA'lı tüplere alınan kan numuneleri hematolojik parametrelerden hemoglobin, alyuvar, nötrofil, eosinofil, monosit, lenfosit ve hematokrit değer düzeylerindeki değişimin saptanması için, jelli biyokimya tüplerine alınan kan numuneleri ise 3000 devirde 5 dakika santrifüj işlemine tabi tutulduktan sonra elde edilen kan serumları biyokimyasal parametrelerden ALT (Alanin transaminaz), AST (Aspartat transaminaz), LDH (Laktat dehidrogenaz), GGT (Gamma glutamil transpeptidaz), kreatinin, URE, ürik asit, HDL kolesterol (Yüksek dansiteli lipoproteinler), LDL kolesterol (Düşük dansiteli lipoproteinler), trigliserid, kolesterol, glukoz, albumin, total protein, amilaz, direkt bilirubin, total bilirubin, kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum, potasyum, klor ve tümör markırlarından CA 19-9 ve AFP (Alfa fetoprotein) düzeylerindeki değişimin saptanması açısından aynı günler içinde analiz edildi. Biyokimyasal parametre düzeyleri "Modular PP 800 Biyokimya Rutin Cihazı Automatic Analyzer (HITACHI)" cihazında, tümör markın düzeyleri ise "TMMULITE 2000"* cihazında, "TMMULITE 2000" kanser kitleri" ile belirlendi. Bu dönemde ölen hayvanların dokuları üzerinde yapılan makroskopik incelemelerde doku hasarı tespit edilemediğinden dolayı yine literatür bilgilerine (4, 6) göre çalışma süresi" 150 güne uzatıldı. Toksikasyon durumlarında oluşabilecek doku hasarı ile ilgili spesifik bilgiler verebildiği için 150. günün sonunda gruplarda kalan tavşanların kanından elde edilen kan serumu, yukarıda bildirilen biyokimyasal parametreler ve tümör markırları yönünden analiz edildi. Hematolojik parametrelerdeki değişim 0, 15, 30, 45 ve 60; biyokimyasal parametreler ve tümör markırları düzeylerindeki değişim

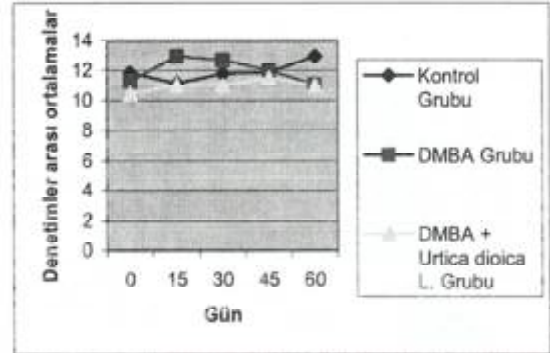
ise 0, 15, 30, 45, 60 ve 150 gün üzerinden değerlendirildi. 150. günün sonunda tavşanlar sodyum pentotal kullanılarak ötenazi edildi ve kırmızı renkli atık poşetlerine konularak tıbbi atık konteynırlarına bırakıldı.

İstatistiksel analizler

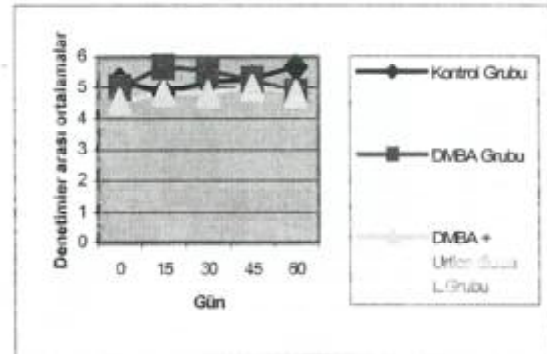
Bu çalışmada gerekli analizler SAS (2005) istatistik yazılım programı kullanılarak yapıldı (7). Ölçülen parametreler bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın karşılaştırılmasında varyans analizi (ANOVA =analysis of variance) uygulandı. Gruplar ve grup içi farklılığın önemli bulunduğu durumlarda da DUNCAN çoklu karşılaştırma testi kullanılarak karşılaştırmalar yapıldı. Bunlar dışında çalışmada kullanılan parametrelere ilişkin tanıttıcı istatistikler hesaplandı.

BULGULAR

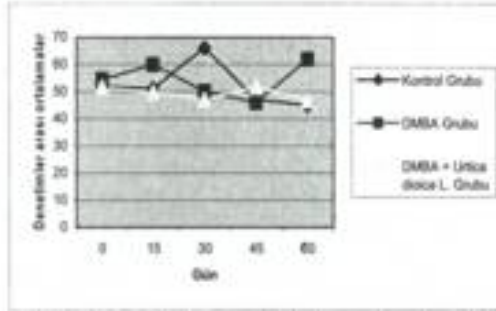
Bu çalışmada ısırgan otu'nun toksik etkili DMBA üzerine olan koruyucu etkileri, bazı hematolojik parametreler, biyokimyasal parametreler ve bazı tümör markırları düzeylerindeki değişimler değerlendirilerek yapıldı. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerden ile tümör markırlarından CA 19-9 ve AFP düzeylerindeki değişimler ve ayrıca tavşanların ağırlığındaki değişimlerin gruplara göre ortalamaları aşağıdaki şekillerde gösterildi.



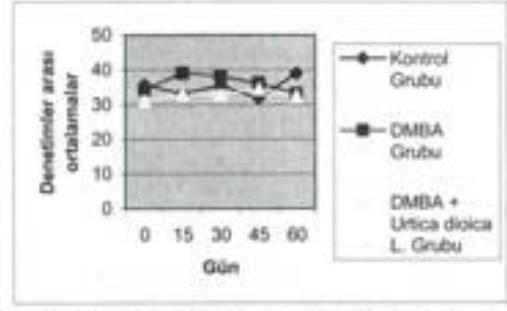
Şekil 1: Hemoglobin düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim.



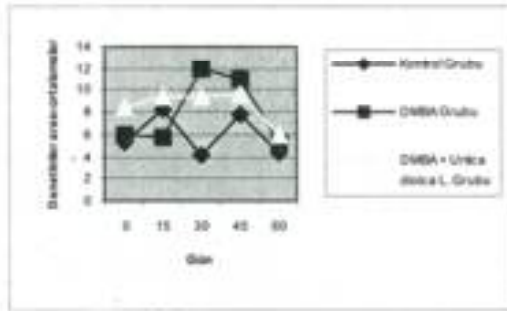
Şekil 2: Alyuvar düzeyi (Adet/mm3) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği



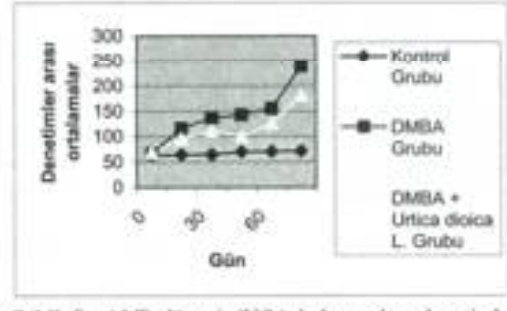
Şekil 3: Nötrofil düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



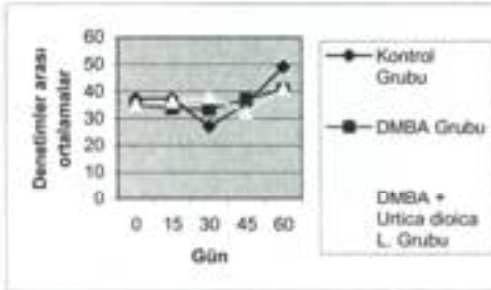
Şekil 7: Hematokrit değer düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



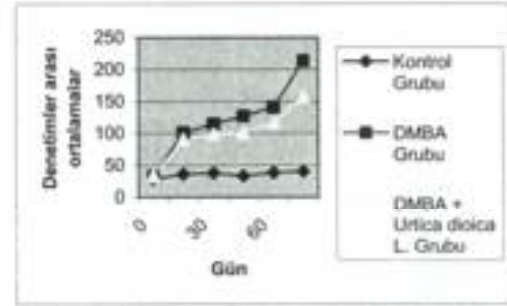
Şekil 4: Eosinofil düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



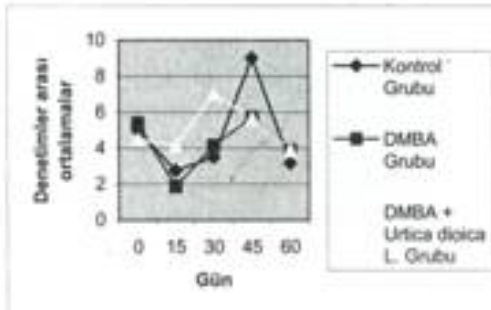
Şekil 8: ALT düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



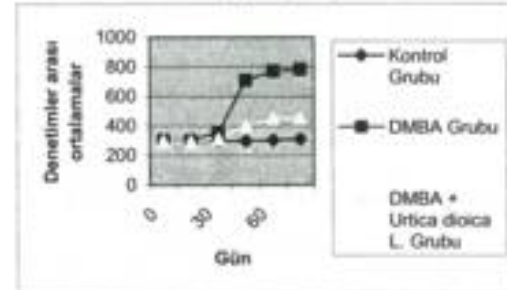
Şekil 5: Lenfosit düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



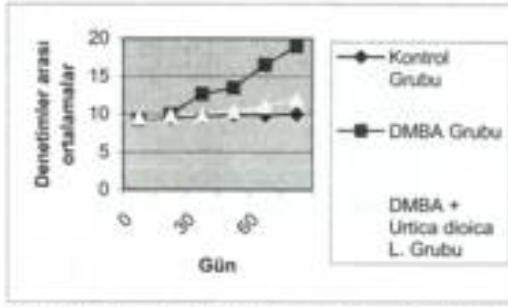
Şekil 9: AST düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



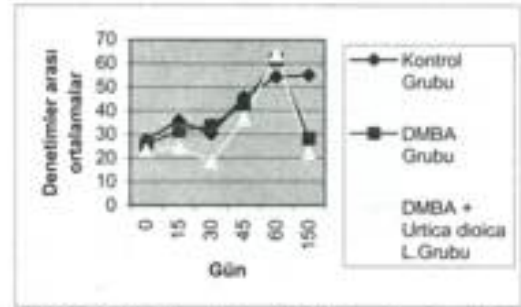
Şekil 6: Monosit düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



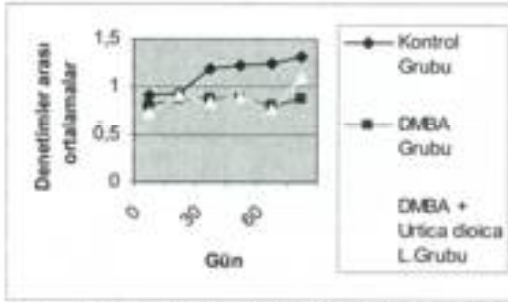
Şekil 10: LDH düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



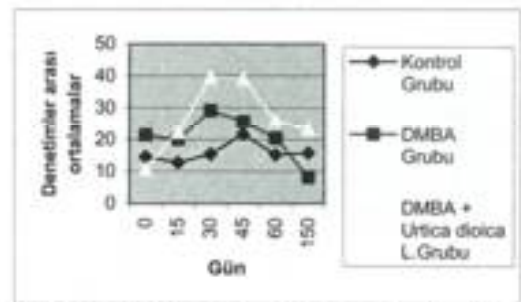
Şekil 11: Gamma Glutamil Transferaz düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



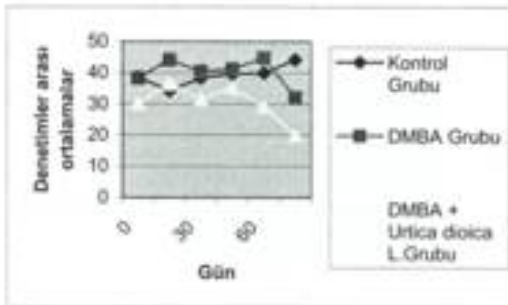
Şekil 15: HDL düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



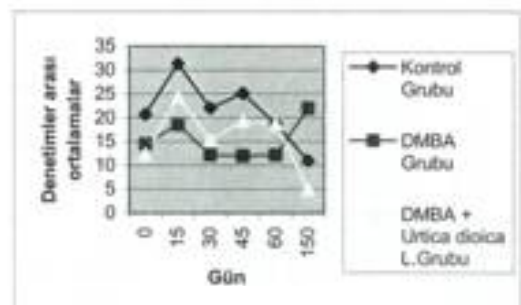
Şekil 12: Kreatinin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



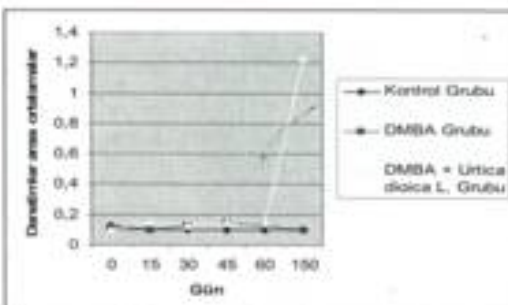
Şekil 16: VLDL düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



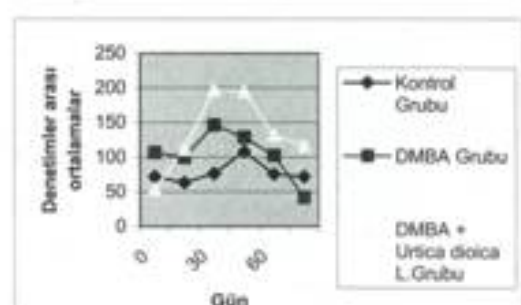
Şekil 13: URE düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



Şekil 17: LDL düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

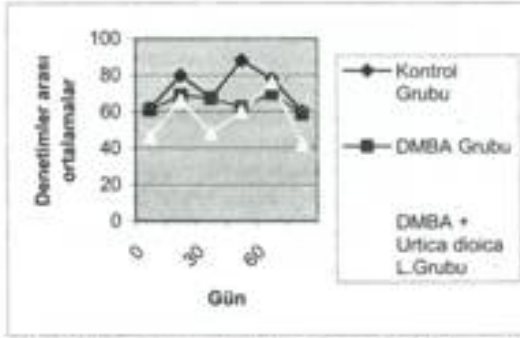


Şekil 14: Ürik asit düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

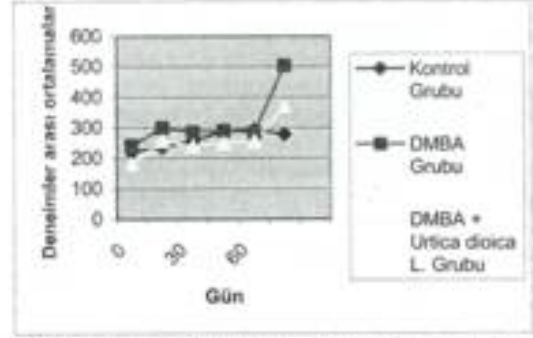


Şekil 18: Trigliserid düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

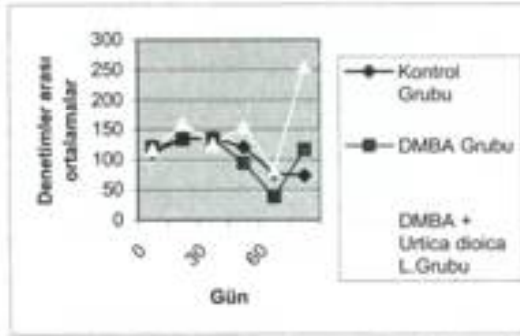
i.



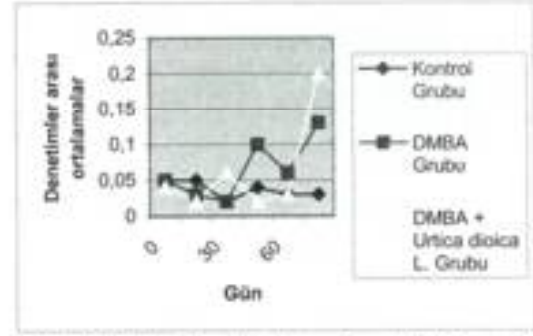
Şekil 19: Kolesterol düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



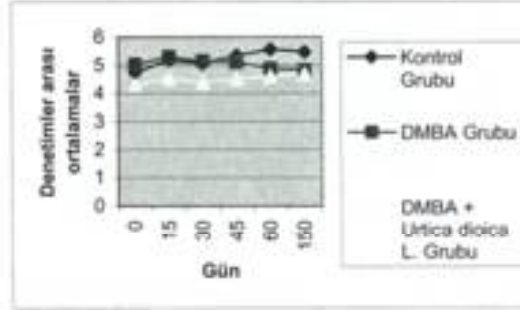
Şekil 23: Amilaz düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



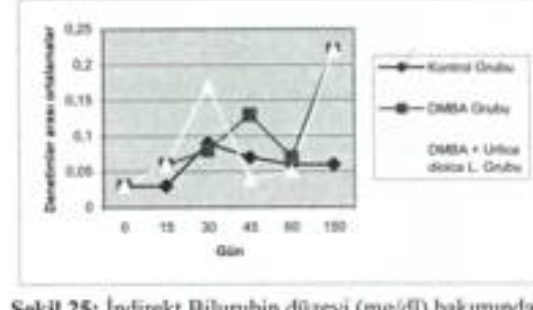
Şekil 20: Glukoz düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



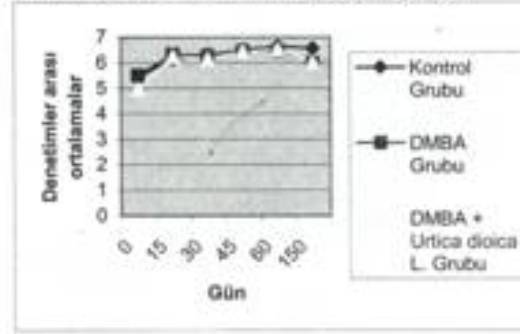
Şekil 24: Direkt Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



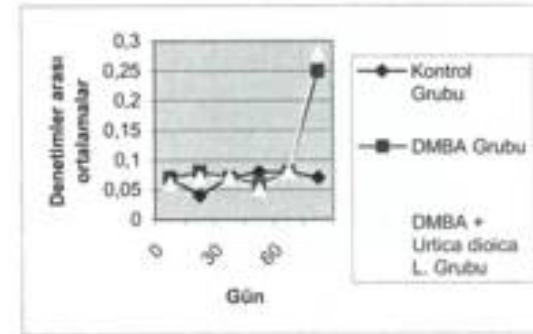
Şekil 21: Albumin düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



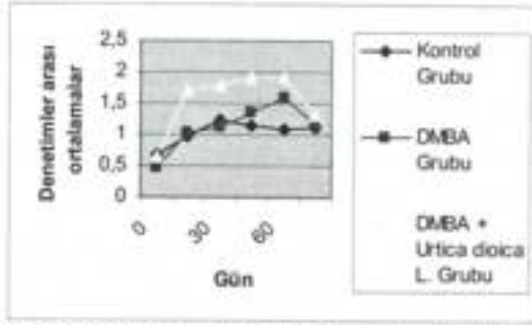
Şekil 25: İndirekt Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



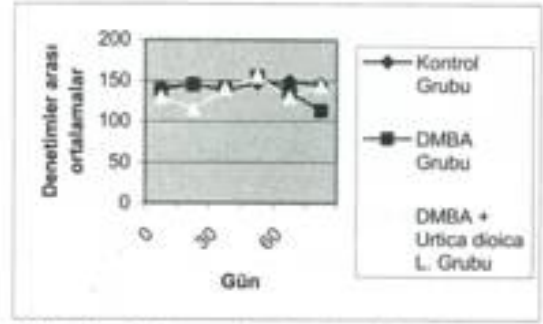
Şekil 22: Total Protein düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



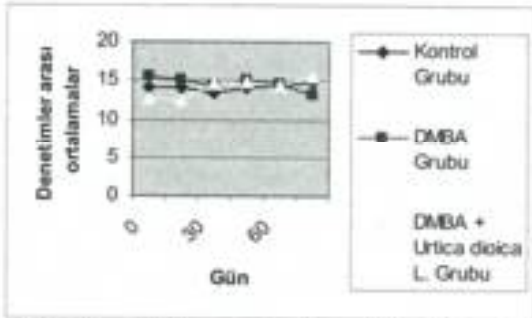
Şekil 26: Total Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



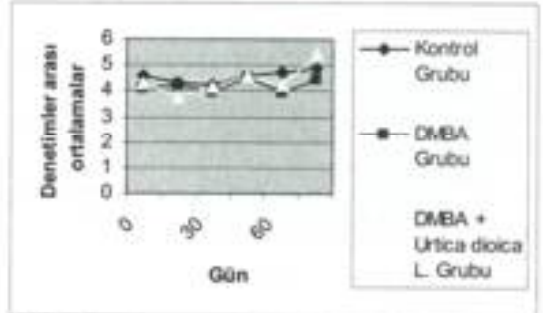
Şekil 27: GLOB düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



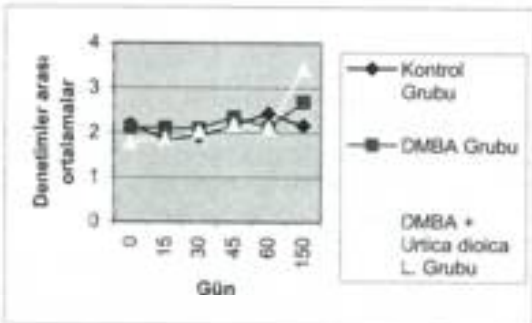
Şekil 31: Sodyum düzeyi (mmol/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



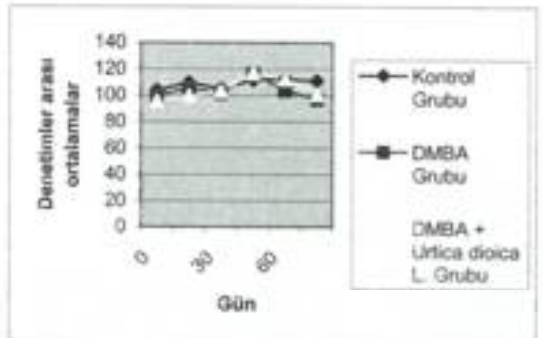
Şekil 28: Kalsiyum düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



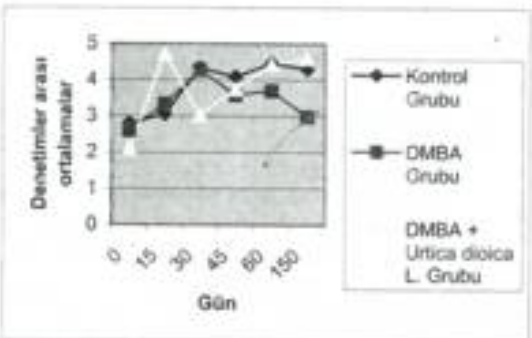
Şekil 32: Potasyum düzeyi (mmol/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



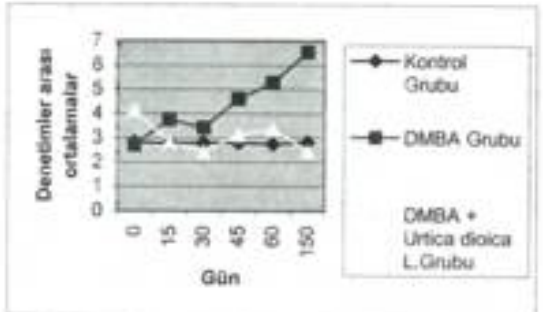
Şekil 29: Magnezyum düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



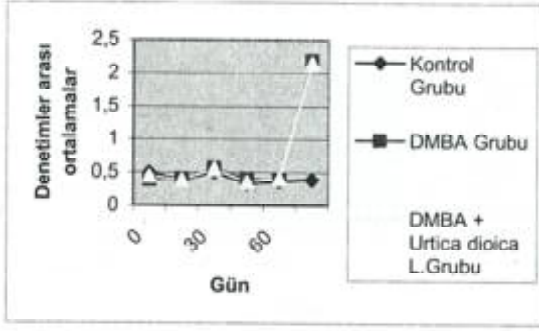
Şekil 33: Klor düzeyi (mmol/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



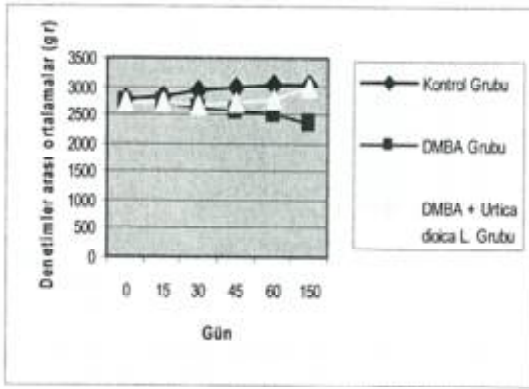
Şekil 30: Fosfor düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



Şekil 34: CA 19-9 düzeyi (U/ml) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.



Şekil 35: AFP düzeyi (U/ml) bakımından



Şekil 36: Tavşanların ağırlık düzeyleri bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çeşitli amaçlarla kullanılan kimyasal maddeler bir taraftan mesleki olarak fabrikalarda çalışanlar için zararlı olabilirken, diğer taraftan gerek endüstri atıkları ve gerekse endüstri dışında kullanımları sonucu havayı, suyu, toprağı, besinlerimizi kirleterek tüm canlılar için zararlı olmaktadır. Evlerde kullanılan temizlik maddeleri, tarımda kullanılan gübre ve ilaçlar başlıca su ve toprağı kirletirken; endüstri ve konut bacalarından, egsoz borularından çıkan yanma ürünleri de havayı kirletmektedir (8).

Çevre sorunu dünyanın pek çok yerinde, özellikle son 20 yılda güncel hayata girmiş, acilen çözüm bekleyen bir problemdir. Ormanların tahribatı ve erozyon, düzensiz şehirleşme ve yeşil alan azalması, kıyıların bozulması, sanayide kullanılan kimyasal maddelerin canlılar üzerindeki olumsuz etkileri, nükleer enerjili termik santraller ve polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) Tarın ekolojik dengede yapmış oldukları tahribatın sadece Türkiye'de değil, dünyada da çözümleri aranan sorunlar haline geldiği bildirilmektedir (9).

Çevrede ve endüstriyel alanlarda bulunan çok sayıda bileşik insanlarda genotoksik etkiler meydana getirmektedir. İnsan vücudu bu toksik etkileri çeşitli enzim

sistemleri aracılığıyla detoksifiye ederek önlemeye çalışmaktadır. Ancak bu tip kimyasallara maruziyetin süresinin artması durumunda kanserojenik ve mutajenik sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. DNA'da hasar olarak tanımlanan genotoksik etki kanser başlatıcı bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle geliştirilen çeşitli yöntemler ile DNA'daki hasarın saptanması ileride oluşacak kanser olaylarında riskin belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, yeşil sebze ve taze meyvelerin içerdikleri bileşiklerle oluşabilecek genotoksik etkilere karşı organizmayı koruduğunu göstermektedir (10). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar gıda maddelerinde ve çevrede bulunabilen toksik etkili ve kanserojen organik kimyasallardır (11, 12, 13, 14).

Kimyasal maddelere maruz kalan insan ve hayvanlarda biyotransformasyonu sağlayan enzimlerin aktivitesinde belirgin bir artış görülmektedir. Bu kimyasal maddeler pestisitler, ilaçlar, besin katkı maddeleri veya günlük yaşamımızda kullandığımız diğer maddeler olabilmektedir. Genelde enzim aktivitesinin artması, enzim sentezinin artması sonucu olduğundan bu olay enzim indüksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) enzim indükleyici maddelerdir ve sigara dumanı PAHTar gibi bir çok enzim indükleyicileri içermektedir (8). Otomobil gazları, soba dumanı, endüstriyel atıkların çoğu PAH kaynağıdır (15).

Polisiklik aromatik hidrokarbonların farklı dokularda kanser oluşumu, kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları, fertilité kaybı, immün sistemin baskılanması gibi toksik etkileri bulunmaktadır (15).

Birçok hastalığın teşhisinde, hastanın genel durumu hakkında bilimsel veriler toplayabilmek için istenilen kan tetkikleri, vücudumuzun genel durumu hakkında hekimle tıbbi dille bilgi veren en güvenilir araçlardır (16).

Bu çalışmada hemoglobin (şekil 1), alyuvar (şekil 2) , ve hematokrit (şekil 7) düzeylerindeki değişimler incelendiğinde, 60. günde kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresi uygulanan gruplarda istatistiksel olarak önemli düzeyde azalmaların olduğu tespit edildi (P<0.01).

Sağlıklı erişkinlerde beyaz kan hücrelerinin % 60-70'ini nötrofil (17, 18) % 1-4'ünü eosinofil (19), % 20-25'ini lenfosit (19), ve % 3-8'ini monositler (17, 18) oluşturmaktadır.

Bu çalışmada 60.günde nötrofil düzeyinde (Şekil kontrol grubuna göre DMBA uygulanan grupta istatistiksel olarak önemli (P<0.01) ölçüde yükselme gözlenirken, DMBA + ısırgan otu ekstresinde önemli bir yükselme gözlenmedi. Literatür bilgilerinde de belirtildiği gibi bu durumun ısırgan otu'nun vücudun savunma mekanizmasına olan etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (2, 20). Eozinofil (Şekil 4) ve monosit (Şekil 6) düzeylerinde kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinde istatistiksel olarak önemli görülmemesine rağmen (P>0.05) kontrol grubuna göre her iki grupta da artışlar tespit edildi.

Bu artışların, DMBA'nın doku ve organlarda oluşturmaya başladığı dejenerasyonlardan ileri gelebileceği düşünülmektedir. Lenfosit (Şekil 5) düzeyinde, kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinde istatistiksel olarak önemli ($P<0.01$) olan düşüşler tespit edildi. Bu düşüşlerin, literatürlerde Ward ve ark. (21), Mounho ve ark. (22) ve Holladay ve Smith (23)'in bildirdiği gibi DMBA'nın immun sistemi baskılamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer hastalıklarının tanısında en fazla kullanılan testlerden olan serum ALT ve AST düzeyleri hastalıkların klinik belirtileri görülmeden önce yükselmektedir. Tıkanmak karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde ise serum GGT seviyelerine bakılmaktadır (24, 25). Karaciğer hücre harabiyeti bulunan hemen bütün karaciğer hastalıklarında transaminazlar yükselirler. AST (SGOT) hem mitokondri hem de sitoplazmada bulunurken, ALT (SGPT) sadece sitoplazmada bulunmaktadır. Hafif bir selüler harabiyette ALT seviyeleri AST seviyelerinden daha fazla yükselmektedir. Ağır selüler harabiyet ve nekrozun bulunduğu durumlarda ise AST artışı daha fazla olmaktadır (26).

Bu çalışmada biyokimyasal parametrelerden ALT (şekil 8) ve AST (şekil 9) düzeyleri, kontrol grubuna göre DMBA uygulanan grupta ve DMBA + ısırgan otu metanol ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde ($P<0.01$) yüksek, LDH düzeyi (şekil 10) DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı gruba göre istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek; GGT düzeyinin ise (şekil 11) istatistiksel olarak önemsiz olduğu ($P>0.05$) tespit edildi. Sırasıyla Şekil 8 ve 9 incelendiğinde görülmektedir ki; DMBA + ısırgan otu metanol ekstresinin uygulandığı grupta özellikle ALT ve AST düzeyleri, DMBA grubuna göre 150. günde daha düşük düzeylerde tespit edildi ($P<0.01$). Bu da, ısırgan otu'nun toksik etkili olan DMBA'ya karşı karaciğeri kısmen koruduğunu göstermektedir.

Kreatinin, fosfokreatin tarzında kas kasılmasında önemli rol oynamaktadır (16, 26). Böbrek yetersizliği ve renal arter stenozlu hastalarda serum kreatinin düzeyi yükselmektedir (24, 25). Bu çalışmada serum kreatinin düzeyindeki değişim 150. günde kontrol grubuna göre DMBA uygulanan grupta belirgin bir azalma göstermesine rağmen, DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta değerlerin, kontrol grubu değerlerine yakın olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara göre gruplar/arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 12).

Bu çalışmada serum üre düzeyi, kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düşüşler gösterdi ($P<0.01$) (şekil 13). Serum ürik asit düzeyi ise 150. günde, kontrol grubu ve DMBA grubuna göre DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta önemli düzeyde yüksek tespit edildi ($P<0.01$) (şekil 14).

HDL kolesterol hem karaciğerde hem de barsakta sentezlenir ve HDL kolesterol'ün başlıca fonksiyonu dokulardan karaciğere kolesterol taşımaktır. (24, 26, 27). Bu olaya ters kolesterol taşınımı denilmektedir. Koroner kalp hastalıklarının gelişimi ile HDL arasında ters bir

oranlı bulunmaktadır (27). Özellikle karaciğer rahatsızlıklarında HDL kolesterol düzeyinin düştüğü bildirilmektedir (25). Yapılan bu çalışmada 150. günde serum HDL kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre DMBA uygulanan grupta ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli ($P<0.01$) (Şekil 45) bir düşüş tespit edildi. Bu da karaciğerde harabiyeti gösteren bir bulgudur (25). ısırgan otu uygulanan grupta HDL düzeyinin DMBA grubuna göre daha düşük çıkması ısırgan otunun uzun süreli kullanımından kaynaklanabileceğini

düşündürmektedir.

VLDL, karaciğerde sentezlenen endojen lipidlerdendir. Organizmada enerji yükü fazla olduğunda (fazla beslenme) VLDL sentezi artmaktadır (24, 26). Yağ dokusunun %95'ini oluşturan trigliseridler plazmada VLDL ile taşınmaktadır. Ancak küçük miktarlarda LDL ve HDL kolesterol ile de taşınmaktadır (24).

Bu çalışmada 150. günde serum VLDL düzeyindeki değişim kontrol grubuna göre DMBA uygulanan grupta azalırken DMBA + ısırgan otu metanol ekstresinin uygulandığı grupta artış göstermiş olup gruplar arası farkın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 16). Serum VLDL düzeyinin vücutta enerji yükünün fazlalığında artış gösterdiği literatür bilgisi olarak bildirilmişti (24, 26). VLDL düzeyinin DMBA grubunda düşük tespit edilmesi, enerji metabolizmasında görevli olan karaciğerin hasarını göstermektedir. DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta VLDL düzeyinin yüksek tespit edilmesi de ısırgan otu'nun besleyici etkisini göstermektedir.

LDL kolesterol, VLDL artışı olarak damar içinde sentezlenmektedir. Kolesterolce en zengin lipoprotein partikülüdür (24, 26). Ekstrahepatik dokularda ve karaciğerde reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlere bağlanarak katabolize edilirler. LDL kolesterol katabolizmasında reseptörler dışında da bazı yollar bulunmaktadır. Bunların başında LDL partiküllerinin makrofajlar tarafından endositozla alınarak katabolize edilmeleri gelmektedir. Bu yüzden plazmada LDL kolesterol düzeyinin arttığı durumlarda makrofajlar fazla miktarda kolesterol alarak yağ ile doymuş bir kesecik halini alırlar. Bu hücrelere köpük hücreleri (Foam cells) denir. Köpük hücre oluşumu da ateroskleroza sebep olmaktadır. Dolayısı ile LDL kolesterol düzeyinin artmasının organizmanın aleyhine bir durum olduğu bildirilmektedir (26).

Bu çalışmada, LDL kolesterol düzeyinde, grup içi denetimler arasında ortalama değerler arasında yükselmeler ve alçalmalar gözlenmiş olup, 150. günde

kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruba göre DMBA uygulanan grupta daha yüksek düzeyde LDL kolesterol düzeyi ölçülmüş olup değişimin istatistiksel açıdan da önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 17). DMBA'nın LDL kolesterol düzeyini önemli oranda artırdığı, ısırgan otu'nun ise bunu kısmen azalttığı ortaya çıkmaktadır.

Bu çalışmada serum trigliserid düzeyi, DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta, kontrol grubu ve DMBA grubuna göre önemli düzeyde yüksek tespit edildi. ($P<0.01$) (Şekil 18).

Kolesterol hem serbest kolesterol hem de kolesterol esterlerini kapsamaktadır. Her ikisinin ölçümü, total kolesterol olarak ifade edilmektedir (24). Bu çalışmada 150. günde serum kolesterol düzeyinin DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta, kontrol grubu ve DMBA grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu ve bu farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.05$) (Şekil 19).

Bu çalışmada, serum glukoz düzeylerinde, grup içi denetimler arasında ortalama değerlerde yükselmeler ve alçalmalar gözlenmesine karşın 150. günde kontrol grubuna göre DMBA uygulanan grup ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruplarda yükselme tespit edildi. Kontrol grubu ile DMBA uygulanan gruptaki glukoz değerleri arasındaki fark önemli bulunmazken kontrol grubuna göre DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yükselme olduğu tespit edildi ($P<0.01$), (Şekil 20). Özellikle DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta kan glukoz düzeyinin aşırı yüksek olması, literatür bilgilerine göre (3, 28, 29, 30, 31) ısırgan otu'nun antidiyabetik etkisi ile çelişmektedir. Bu araştırmacılar ısırgan otunun antidiyabetik etkisini; ısırgan otunun insülin sekresyonunu artırmasına ve barsaktan glukoz emiliminin azalmasına bağlamaktadırlar. Buna karşın diğer araştırmacılar (32, 33, 34, 35) yaptıkları çalışmalarda ısırgan otunun antidiyabetik etkisinin olmadığını bildirmektedirler. Bu çalışmada ise elde edilen bulgular, ısırgan otunun uzun süreli kullanımının kan glukoz düzeyini yükselttiğini göstermektedir. Diğer çalışmalarla çelişkili gibi görünen bu durumun izah edilebilmesi için daha detaylı çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmaktadır.

Kan albumin seviyesindeki değişiklik genelde azalma tarzındadır. Böyle bir azalma karaciğerin sentez fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir (25). Bu çalışmada 150. günde serum albumin ve total protein düzeylerinin, kontrol grubuna göre DMBA grubu ve DMBA 4- ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 21, 22). Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları ile birlikte değerlendirilecek olursa serum albumin düzeyindeki ve total protein düzeyindeki azalmanın karaciğerdeki dejenerasyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Amilaz, tükürük bezleri ve pankreas tarafından salgılanan bir enzimdir. (25). Bu çalışmada 150. günde serum amilaz düzeyinin, kontrol grubuna göre DMBA

grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 23). DMBA grubundaki artışın, DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruba göre daha yüksek olması, ısırgan otu'nun DMBA'nın toksik etkisini azaltmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada 150. günde serum direkt bilirubin (Şekil 24) ve indirekt bilirubin (Şekil 25) düzeylerinin, kontrol grubuna göre DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu, total bilirubin (Şekil 26) düzeylerinde ise yine yüksek olmasına rağmen bu farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Bilirubin düzeyindeki değişimin DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta karaciğer hasarının oluştuğunu ve karaciğer fonksiyon testlerine paralel seyretmesi de bu durumu desteklediğini göstermektedir.

Bu çalışmada 150. günde GLOB düzeyindeki değişimin kontrol grubuna göre, DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu metanol ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli olmadığı tespit edildi ($P>0.05$) (Şekil 27).

Vücuttaki kalsiyumun büyük bir kısmı (% 99) fosfat ile kombine olarak kemiklerde bulunmaktadır. Kalsiyumun geri kalan küçük miktarı (%1) plazma ve hücrelerin sitoplazmasında bulunur (24). Bu çalışmada, serum kalsiyum düzeylerinde, grup içi denetimler arasında ortalama değerler arasında yükselmeler ve alçalmalar gözlenmesine karşın 150. günde DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruba göre istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 28).

Intraselüler olarak bulunan magnezyum; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında gerekli olan birçok enzimin normal fonksiyonları için gereklidir. (24, 26). Vücuttaki 300'den fazla enzimin kofaktörüdür. Birçok enzim sistemlerinin aktivatörüdür, oksidatif fosforilasyonda glikolizis, hücre çoğalması, nükleotid metabolizması ve protein biyosentezinde önemlidir. Serum magnezyum seviyelerinin azalması, nöronlara kalsiyum girişini inhibe ettiği için nöromusküler eksitabilitenin artışına neden olur. Artmış doku yıkımı (rhabdomyolizis) durumlarında kandaki magnezyum düzeyi yükselmektedir (25). Bu çalışmada serum magnezyum düzeyi kontrol grubuna göre DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta yüksek tespit edildi ($P<0.01$), (Şekil 29).

Bu çalışmada serum fosfor düzeyi DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruba göre istatistiksel

olarak önemli düzeyde düşük tespit edildi ($P<0.01$), (Şekil 30).

Böbrek yetersizliği ve siroz durumlarında kandaki sodyum düzeyinde azalmalar meydana gelmektedir (25). Bu çalışmada 150. gün serum sodyum düzeyi DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu metanol ekstresinin uygulandığı gruplara göre daha düşük tespit edildi ve gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 31).

Hücre içi potasyum; protein sentezi ve hücre büyümesi için gerekli olduğu gibi aynı zamanda birçok enzimin aktivatörüdür (26). Bu çalışmada 150. gün serum potasyum düzeyi DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruplarına göre daha düşük tespit edilmesine karşın gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak önemsiz olduğu tespit edildi ($P>0.05$) (Şekil 32).

Klor, vücudun ekstrasellüler sıvılarının anyonu olup, bu sıvıların elektrik nötralitesini korumak için sodyum ile dengeye giren başlıca anyondur. Vücut sıvılarındaki klor ve sodyumdaki değişme aynı zamanda meydana gelmekte ve bazı şartlarda aynı istikamette olmaktadır. Plazmadaki klor eritrositlerdekini iki katıdır. Bu yüzden alınan kan bekletilirse klor plazmadan hücrelere geçmekte ve klor miktarında bir sapma meydana gelmektedir (26). Bu çalışmada 150. gün serum klor düzeyinin DMBA grubunda ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde saptandığı ve gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 33).

CA 19-9 sekrete edilen küçük molekül ağırlığına sahip tümör antijenlerindedir. (36). Gastrointestinal, pankreatik, karaciğer ve kolorektal malignitelerin takibinde kullanılmaktadır. Tüm gastrointestinal sistem kanserleri (pankreatik kanserler, kolanjiokarsinomlar, kolon kanserleri vb) ve diğer adenokarsinomlarda CA 19-9 düzeyi artmaktadır. Pankreatik kanserlerde sensitivitesi %70-80' dir. Kronik pankreatit, kolanjit ve siroz gibi bazı benign durumlarda da yükseklik görülebilmektedir (37). Bu çalışmada 150. gün serum CA 19-9 düzeyinin, DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı gruba göre daha yüksek olduğu ve gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 34). DMBA grubunda CA 19-9 düzeyinin DMBA + ısırgan otu metanol ekstresinin uygulandığı gruba göre yüksek olması, ısırgan otu'nun toksik etkili ve kanser oluşumuna neden olan DMBA'nın etkisini baskılamasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada 150. gün serum AFP düzeyinin, DMBA grubunda ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (Şekil 35). Karaciğer fonksiyon testleriyle de tutarlı olan bu sonuçlar, DMBA'nın karaciğer üzerine toksik etkisinin bulunabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular ısırgan otu'nun toksik maddelere karşı organizmayı kısmen koruyucu etkisinin ve ayrıca önemli bir kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Elde edilen bulgular

doğrultusunda ısırgan otu'nun lipid metabolizması üzerine olan etkilerinin detaylı şekilde araştırılması gerektiği sonucuna varılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Tanker M: Halk ilaçları, bitki folkloru, attariye ve drog kavramları üzerinde karşılaştırmalı bir araştırma. Kültür Bakanlığı Milli Folklor Araştırma Dairesi Yayınları: 110, Seminer, Kongre Bildirileri Dizisi: 27, Türk Halk Hekimliği Sempozyumu Bildirileri, Ankara, (1989).
2. Koç H: Doğrudan, doğadan bitkilerle sağlıklı yaşama. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla bitkileri Bölümü Öğretim Üyesi, Sayfa 189 - 192, (2002).
3. Bnouham M, Merhfouf FM, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A.: Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica Dioica*. *Fitoterapia*, 74: 677 - 681, (2003).
4. Penn A, Batastini G, Soloman J, Bums F, Albert R: Dose-dependent size increases of aortic lesions following chronic exposure to 7,12 - dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Research*, 41 (2): 588-592, (1981).
5. Bayazit V: Cytotoxic effects of some animal and vegetable extracts and some Chemicals on liver and colon carcinoma and myosarcoma. *Saudi Med J*, 25 (2): (2004).
6. Yılmaz M, Kemaloğlu YK, İnal E, Kul O, Yarım M Tavşanlarda Deneysel olarak oluşturulan yassı hücreli dil kanseri modeline selenyumun etkisi. Gazi Ü. Tıp Fak. KBB Hastalıkları Anabilim Dalı, 24. Ulusal Otorinolarenoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, (1997).
7. SAS: SAS / STAT Software: Hangen and Enhanced. SAS, Inst. Inc., USA. (2005).
8. Vural N: Kimyasal karsinogenezis, Toksikoloji kitabı, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Ankara Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları, 73: 129- 152, (1996).
9. Demir İ, Demirbağ Z: Polisiklik aromatik hidrokarbonların biyolojik olarak parçalanması, Tr. J. of Biology, 23: 293-302, (1999).
10. Gürbüz N: Antimutajenler ve Antikarsinojenler, *Türkiye Klinikleri Tıp Bil. Dergisi*, 26(3): (2006).
11. WHO / IPCS: Environmental Health Criteria 202. Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons, World Health Organization, Geneva, Switzerland, (1998).
12. ' Zedek MS: Polycyclic aromatic hydrocarbons: a review, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 3: 537-567, (1980).
13. http://www.cmo.org.tr/yayin/Feryal_Akbal_Polisiklik_aromatik_hidrokarbonların_çevresel_kanserojenler_olarak_önemi_17.12.2006.
14. Reynaud S, Deschaux P: The effects of polycyclic aromatic hydrocarbons on the immune system of fish: A review, *Aquatic Toxicology*, 77: 229-238, (2006).
15. Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jemstrorr. D, Johanson C: Cancer risk assessment, indicators and guidelines iör polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air, *Environ. Health Perspect.* 110,451,(2002).
16. <http://www.hekimce.com/konu.php7konul742-37k, 22.08.2006>.
17. <http://w20.uludag.edu.tr/~sahinas/kanhuceleri.doc., 10.11.2006>

18. [http://www.aof.edu.tr/kitap/EHSM/!](http://www.aof.edu.tr/kitap/EHSM/!219/unite05.pdf) 219/unite05.pdf., 10.11.2006
19. Yaylı G: İnfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler, *AN KEM Dergisi*, **19 (Ek2)**: 80-84, (2005).
20. <http://www.eklavye.Org/showthread.php?tid:1013>., 21.10.2006
21. Ward EC, Murray MJ, Lauer LD, House RV, Irons R, Dean JH: Immunosuppression following 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene exposure in B6C3F1 mice. I. Effects on humoral immunity and host resistance, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **75 (2)**: 299-308, (1984).
22. Mounho BJ, Davila DR, Burchiel S W: Characterization of intracellular calcium responses produced by polycyclic aromatic hydrocarbons in surface marker-defined human peripheral blood mononuclear cells, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **145**: 323-330, (1997).
23. Holladay SD, Smith BJ: Alterations in murine fetal thymus and liver hematopoietic cell populations following developmental exposure to 7,12 - dimethylbenz(a)anthracene, *Environmental Research*, **68 (2)**: 106-113, (2002).
24. Turgut K: Lipid Bozuklukları, Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis Kitabı, Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş. , ISBN 975-94595-1-5 , S. 472-487, (2000).
25. http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/biyokimya_diyetkorunma., 16.11.2006
26. Mehmetoğlu I (2004). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Yelken Basım - Yayım - Dağıtım, Yelken Ajans, ISBN : 975 - 92558-0-4, 271 -272.
27. Laker MF: Clinical biochemistry for medical student, Departman of Clinical Biochemistry and Metabolic Medicine, The Medical School, University of Newcastle upon Tyne "Çeviren" Ulukaya E, Tokullugil HA, Gür E (1996). Tümör markırları, Klinik Biyokimya, Sayfa 245. (1996).
28. Mbwambo ZH, Luyengi L, Kinghom AD Phytochemicals: a glimpse into their structural and biological variation. *International Journal of Pharmacognosy*, **34**: 335-343, (1996).
29. Wetherilt H: Isırgan otu yaprak ve tohumlarının besleyici özellikleri ve antitümoral Etkileri. PhD Thesis, (Turkish). Hacettepe Univ. Graduate Institute of Health Science, Ankara, Turkey. "Alındır" (1989). Aksu Mİ, Kaya M: Effect of usage *Urtica dioica* L. on microbiological properties of sucuk, a Turkish dry - fermented sausage. *Food Control*, **15**: 591-595, (2004).
30. Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin FJ, Khaghani SH: Induction of insulin secretion by a component of *Urtica dioica* leave extract in perfused Islets of Langerhans and its in vivo effects in normal and streptozotocin diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **89**: 47 - 53, (2003).
31. Petlevski R, Hadzija M, Slijepcevic M, Juretic D: *J Ethnopharmacol*, **75**: 181,(2001).
32. Swatson SK, Day C, Flatt PR, Gould BJ, Bailey CJ (2001). *Diabetes Res*, 1989; 10: 69. "Alındır" Bnouham M, Merfour FM, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A: Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *urtica dioica*. *Fitoterapia*, **74**: 677- 681. (2003).
33. Roman R, Alarcon F, Lara A, Flores JL: *Arch. Med. Res*, **23**: 59, (1992).
34. Gülçin İ, Küfrevioğlu Öi, Oktay M, Büyükkuroğlu ME: Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, **90**: 205-215. (2004).
35. Besedovsky HO, Normann S, Schardt M, Rey A: A reduction in blood insulin levels as a host endocrine response during tumor development. *International Journal of Immunopharmacology* **22**: 1113-1119. (2000).
36. Adam B, Göker Z and Ardıçoğlu Y: Tümör belirteçlerinin klinik tanıdaki önemi. Temel - Klinik Biyokimya Ders Kitabı, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti. (2003).
37. <http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/hormon>., 16.11.2006

***Yazışma Adresi:**

Yrd. Doç. Dr. Gökhan OTO
Van Health High School,
University of Yuzuncu Yil, 65080 Van, TURKEY

e-mail: g_oto@yyu.edu.tr

#: Doktora Tezinden özetlenmiş ve Y.Y.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından "2006-SBE- D50" no'lu proje olarak desteklenmiştir.