

URTICA PİLULİFERA L. SABİT YAĞI KARBOPLATİN'E BAĞLI

HEPATOTOKSİSİTEYE KARŞI KORUYUCU MU?*

Hanefi Özbek¹ @ Mustafa Kösem² Ender Erdoğan³
Nureddin Cengiz³ Fevzi Özgökçe⁴ Betül Sever⁵

ae Fixed Oils Of *Urtica Pilulifera* L. Protective Against Carboplatin-induced Hepatotoxicity?

Özet: Bu çalışmada karboplatinin sıçan karaciğerinde yaptığı toksisite üzerine *Urtica pilulifera* L. sabit yağının koruyucu etkisi araştırıldı. Sprague-Dawley ırkı sıçanlardan oluşturulan beş çalışma grubuna, sırayla serum fizyolojik (kontrol), karboplatin, karboplatin+ *Urtica pilulifera* L. (ısırgan otu) sabit yağı, karboplatin+vitamin C ve karboplatin+vitamin E uygulandı. Çalışma gruplarında karaciğerlere ait histopatolojik bulguya rastlanmadı. Serum alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz ve indirekt bilirubin seviyeleri karboplatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ve karboplatinin biyokimyasal enzimler düzeyinde karaciğer hasarı yaptığı şeklinde yorumlandı. Isırgan otu sabit yağının alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz ve indirekt bilirubin düzeyleri karboplatin grubundan anlamlı derecede düşüktü. Isırgan otu sabit yağı ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Vitamin C ve vitamin E uygulanan gruplarda belirlenen biyokimyasal değerler ise ısırgan otu sabit yağına benzer şekilde bulundu. Isırgan otu sabit yağı uygulamasının karboplatine bağlı karaciğer toksisitesini vitamin C ve E'ye eşit sayılabilecek derecede önleyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Urtica pilulifera* L., karboplatin, Vitamin C, Vitamin E, Hepatotoksisite

Summary : In this study effects of *Urtica pilulifera* L. extracts against carboplatin-induced hepatotoxicity were investigated in rats. Sprague-Dawley rats were divided into five study groups and given isotonic saline solution, carboplatin, carboplatin+fixed oil of *Urtica pilulifera* L., carboplatin+vitamin C and carboplatin+vitamin E respectively. In histological examination of liver sections none of the groups exhibited pathological changes. The liver injury is evidenced by rise of serum alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and indirect bilirubin levels in carboplatin group compared to the controls. The fixed oils of *Urtica pilulifera* L. group displayed significantly lower alanine aminotransferase, alkaline phosphatase and indirect bilirubin levels compared to the carboplatin group. Vitamin C and E displayed similar biochemical changes as fixed oils of *Urtica pilulifera* L. Fixed oils of *Urtica pilulifera* L. appears to be equally effective like vitamin C and vitamin E in alleviating carboplatin-induced hepatotoxicity.

Key Words: *Urtica pilulifera* L., Carboplatin, Vitamin C, Vitamin E, Hepatototoxicity

Giriş

Antineoplastik bir ajan olan karboplatin, bir platin analogudur. Sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahip olması nedeniyle sisplatinin bir alternatifi olarak da kullanılmaktadır (Katzung, 1995). Karboplatin'in endikasyon alanı kısıtlıdır. Genellikle önceden yapılan kemoterapiden sonra nükseden over kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (Kayaalp, 2002). Bunun dışında mesane kanseri tedavisi için gemsitabin ile kombinasyonunun (Carles ve ark., 2000), metastatik refrakter meme kanseri için ifosfamid ve etopozidle (Chang ve ark., 1999) ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde yine etopozidle kombinasyonunun (Shi ve Yan, 1994) iyi

bir seçenek olabileceği bildirilmektedir. Karboplatinin emetik etkisi, renal toksisitesi, ototoksitesi ve nörotoksitesi sisplatinde belirgin derecede daha düşük, fakat myelosupresif etkinliği daha fazladır. Kan hücrelerinden özellikle trombositlerin düzeyini düşürmektedir (Katzung, 1995; Kayaalp, 2002). Karboplatinin renal ve hepatik majör organ toksisitesi yapabileceği ayrıca periferik nörotoksisiteye sebep olabileceği de bildirilmektedir (Hardman ve ark., 1996). Ayrıca karboplatinin, hepatik venoklüziv hastalık (Jones ve ark., 1990; Ghalie ve ark., 1995; Holland ve ark., 1996), pulmoner toksisite (Ghalie ve ark., 1995), alopesi (Carles ve ark., 2000), mukozit (Jones ve ark., 1990; Welborn ve ark., 1995), halüsinasyon (Chu ve ark., 1993) ve hemorajik sistit (Ettinger ve

Geliş Tarihi : 20.01.2004 @:

* Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir.

1 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, VAN

2 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, VAN

3 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı, VAN

4 Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, VAN

5 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, ANKARA

ark., 1993) yapabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise karboplatinin hepatik ve/veya renal toksik etkisine rastlanmadığı belirtilmektedir (Bacha ve ark., 1986; Wiedemann ve ark., 1994; Chang ve ark., 1999). Ettinger ve arkadaşları (Ettinger ve ark., 1986); karboplatin verilen rekürren Akut Lenfositör Lösemili çocuklarda hepatik ve renal disfonksiyon bulgularının hafif ve nadiren görüldüğünü bildirirken, Welborn ve ark. (Welborn ve ark., 1995) refrakter Akut Miyelositer Lösemili 37 yetişkin hastaya karboplatin uygulaması sonucu bunlardan 12'sinde fatal düzeyde toksisite ortaya çıktığını, bu 12 hastadan dördünün intraserebral hemoraji, üçünün infeksiyon, beşinin ise karaciğer ve/veya böbrek toksisitesi nedeniyle öldüğünü bildirmişlerdir.

Isırgan tohumu, *Urtica pilulifera* L. türünün olgun meyveleridir. 30-100 cm yükseklikte, bir yıllık ve otsu bir bitkidir. Türkiye'de oldukça yaygın olarak bulunur. Yol ve duvar kenarları ile bahçelerde yetişir. Tohumlar (meyveler) 3 mm kadar uzunlukta, yumurta biçiminde, parlak esmer renkli ve keten tohumuna benzer taneler halindedir. Suyu konulduğunda üzerinde bir mûsilaj tabakası oluşur. Isırgan tohumları sabit yağ ve mûsilaj içerir. Anadolu'da Dioscorides döneminden beri halk arasında tedavi için kullanılmaktadır. Romatizma ağrılarını dindirici, idrar artırıcı, adet söktürücü, kurt ve ateş düşürücü etkilerinin bulunduğu ayrıca cinsel gücü artırıcı olduğuna inanılmaktadır. Halk arasında kansere karşı kullanıldığı da bilinmektedir (Baytop, 1999).

Yapılan literatür taramasında Isırgan otu sulu ekstresinin yükselmiş kan şekeri düşürdüğü (Bnouham ve ark., 2003), diüretik ve natriüretik etki gösterdiği (Tahri ve ark., 2000; Yarnell, 2002), immünomodülatör aktiviteye sahip olduğu (Akbaş ve ark., 2003), lipid peroksidasyonunu ve karaciğere özgü enzimlerin seviyesini azalttığı, antioksidan sistem aktivitesini artırdığı (Pieroni ve ark., 2002; Ozen ve ark., 2003; Kanter ve ark., 2003), antiinflamatuvar etki gösterdiği (Obertreis ve ark., 1996), benign prostat hiperplazisinde kullanılabileceği (Konrad ve ark., 2000; Dvorkin ve ark., 2002), alfa-1 adrenerjik reseptörleri aktive ederek izole aorta üzerinde vazokonstriksiyon yaptığı, ayrıca kalp üzerinde güçlü bradikardiye sebep olduğu (Legssyer ve ark., 2002) ve endotelial nitrik oksid aracılığıyla hipotansif aktivite gösterdiği (Testai ve ark., 2002) bildirilmiştir. Ayrıca ısırgan otu sabit yağının sıçanlarda karbon tetraklorürle oluşturulmuş karaciğer fibrozu modelinde anlamlı derecede karaciğeri koruyucu etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Türkdoğan ve ark., 2003).

Karboplatin gibi ilaçlar, karaciğer ve böbrek gibi

majör organlara farklı derecelerde zarar vermelerine rağmen kanser tedavisi için sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu durumda organ toksisitelerini en aza indirmeye çalışmak, tedavinin sağlıklı yürütülmesi ve hasta sağlığı açısından gereklidir. Vitamin C ve vitamin E gibi antioksidanların karboplatinle tedavi edilen over kanserli hastaların birinci adım tedavisine eklenmesinin kemoterapinin etkinliğini olumlu yönde artırdığı ve kemoterapiyi daha güvenilir kıldığı bildirilmiştir (Drisko ve ark., 2003). Bu çalışmada, karaciğeri koruyucu etkisi ortaya konmuş olan (Türkdoğan ve ark., 2003) ısırgan otu tohumunun, karboplatin hepatotoksitesi üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığı sıçanlarda C ve E vitaminleri ile karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bitki materyali

Urtica dioica L. tohumları Van'daki baharatçılardan temin edildi. Bitki meyveleri botanist Dr. Fevzi Özgökçe (Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi) tarafından identifiye edilerek referans için örnek bitki meyveleri laboratuvarında (örnek no B-06) saklandı.

Bitki materyallerinin ekstraksiyonu

Isırgan otu tohumları elektrikli değirmende öğütülüp, dietil eter içerisine iki saat süreyle konuldu. Filtre edildikten sonra rotary evaporatör cihazında (vakum altında, 40°C sıcaklıkta, iki saat süreyle) dietil eterden arındırılıp sabit yağ toplandı. Sabit yağ verimi % 24 olarak saptandı. Santrifüjde (4000 devir/dk) 15 dakika süreyle çevrilerek tüpün dibinde kalan tortulu kısım atıldı ve üstte kalan berrak kısım alınarak çalışmada kullanıldı.

Kimyasallar

Karboplatin (Carboplatin DBL® flakon, 450 mg/55 mL, ORNA, Australia), C vitamini (Redoxon® amp, Roche, İstanbul, Türkiye) ve E vitamini (Evi-gen® amp, Aksu-Farma, İstanbul, Türkiye) sağlandı.

Deney hayvanları

Bu çalışmada Sprague-Dawley ırkı 160-220 gram ağırlığında erkek ve dişi cinsiyette sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlar, 12 saat ışık 12 saat karanlık ritiminde ışıklandırılan, 22±2 °C'deki odalarda, çeşme suyu ve standart pelet yem (Van Yem Fabrikası) ile beslendi, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde (Değişim Ltd., İstanbul) barındırıldı. Çalışma yapılmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı (Karar sayısı: 2002/03-06).

Deney prosedürü

Her birinde altışar adet olacak şekilde, 15 haftalık sıçanlar, her iki cinsiyetten (3 erkek + 3 dişi) toplam 30 adet olacak şekilde beş gruba ayrıldı. I. gruba (kontrol grubu) 0.2 mL serum fizyolojik (SF), II. gruba 25 mg/kg karboplatin, III. gruba 25 mg/kg karboplatin+50 mg/kg vitamin C, IV. gruba 25 mg/kg karboplatin+50 mg/kg vitamin E ve V. gruba 25 mg/kg karboplatin+1.0 mL/kg ısırgan otu sabit yağı (ISY) çalışma süresince (beş gün), günde bir kez, intra peritoneal (i.p.) yolla uygulandı. Özbek ve ark. (2003) yapmış oldukları bir çalışmada ISY'nin 12.8 mL/kg dozunda bile letal etki göstermediğini tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu bilgiye ve Türkdoğan ve ark. (2003) dayanarak ISY dozu 1.0 mL/kg olarak belirlendi. Karboplatin dozu ve çalışma süresi Teicher ve ark. (1991)'nin çalışması, vitamin C ve vitamin E dozları Meier-Bratschi ve ark. (1983)'nin çalışması referans alınarak saptandı.

Hayvanlar, çalışma süresince günlük olarak gözlemlendi. Çalışmanın bitiminde (altıncı gün) hafif eter anestezisi altında sıçanlardan intrakardiyak yolla kan alınarak serumu ayrıldı; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve indirekt bilirubin değerlerine bakıldı. Sıçanlar çalışma süresince her gün tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi.

Karaciğer fonksiyonlarının ölçümü

Serum ALT, ALP, AST ve indirekt bilirubin konsantrasyonları, Roche Modular Autoanalizör cihazında (Tokyo, Japonya), Roche ticari kitlerle (Tokyo, Japonya) ölçüldü.

Karaciğerin histopatolojik incelemesi

Sıçanlara ait karaciğerler % 10'luk tamponlu formalin ile fikse edilip parafin bloklara gömüldü. Dört µm kalınlığında kesilerek Hematoxylin-eosin (HE) ile boyandı ve preparatlar histolog ve patolojik uzmanlar tarafından (birbirlerinden habersiz olarak) değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Grupların serum enzim seviyeleri ortalaması±standart sapma olarak ifade edildi. Verilere One-sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılım yönünden analizleri yapıldı. Buna göre istatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Bu testte anlamlı çıkan gruplara post-hoc Tukey HSD testi (Tukey's honestly significant difference test) uygulandı ve p<0.05 olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu, 1998).

Bulgular

Sıçan karaciğerlerinin makroskopik ve histopatolojik yönden incelenmesinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

Tablo 1. Çalışma gruplarına ait biyokimya sonuçları (Ortalama ± Standart sapma)

Gruplar*	ALT** (U/L)	ALP (U/L)	AST (U/L)	IB (mg/dL)
Serum fizyolojik (0.2 mL)	35.33 ± 8.52	274 ± 100	137 ± 14.92	0.017 ± 0.008
Karboplatin (25 mg/kg)	54.00 ± 9.56 a	829 ± 119 a	159 ± 18.47	0.085 ± 0.016 a
Vitamin C (50 mg/kg)+ karboplatin (25 mg/kg))	41.33 ± 5.53	368 ± 061 b	129 ± 18.73	0.060 ± 0.029 a
Vitamin E (50 mg/kg)+ karboplatin (25 mg/kg)	37.40 ± 8.73 b	346 ± 150 b	112 ± 20.36	0.028 ± 0.021 b
Isırgan Otu (1 mL/kg)+ karboplatin (25 mg/kg)	38.00 ± 7.23 b	348 ± 077 b	154 ± 52.43	0.043 ± 0.016 b

*Tüm uygulamalar periton içi yolla yapılmıştır.

**Aspartat aminotransferaz (AST).

**Alanin aminotransferaz (ALT).

**Alkalen fosfataz (ALP).

**IB: indirekt bilirubin.

a : Serum fizyolojik grubu ile karşılaştırma.

b : Karboplatin grubu ile karşılaştırma.

(Aynı sütündeki farklı harfler istatistiksel olarak önem arz eder p<0.05).

Çalışma gruplarının karaciğer fonksiyonları ile ilgili biyokimya sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Serum ALT seviyesinin vitamin C grubu hariç diğer gruplarda karboplatin grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Serum ALP seviyesi ise tüm gruplarda karboplatin grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak tespit edilmiştir. Serum AST seviyesinin vitamin E grubunda karboplatin ve ısırgan otu gruplarına göre düşük bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, serum indirek bilirubin seviyesinin vitamin C grubu hariç diğer çalışma gruplarında karboplatin grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu, vitamin C grubunda ise serum fizyolojik kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. İndirek bilirubin yönünden ısırgan otu grubunun karboplatin grubuna göre anlamlı derecede düşük değerde olması, kontrol grubuna göre ise istatistiksel yönden farksız bulunması dikkat çekicidir.

Çalışma gruplarındaki hayvanların vücut ağırlıkları çalışma süresince birbirine paralel seyretmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Yalnızca karboplatin verilen gruba ait histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde karboplatinin ışık mikroskobu düzeyinde belirgin bir organ ve doku toksisitesi yapmadığı, serum ALT, ALP ve indirek bilirubin düzeylerini ise anlamlı derecede yükselttiği görülmektedir. Karboplatin grubu serum AST değeri kontrol grubundan yüksek olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Serum ALT değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı olsa da ağır bir karaciğer hasarını gösterecek düzeylerde değildir. Histopatolojik yönden herhangi bir bulgunun olmaması da bu durumu desteklemektedir. Bu nedenle karboplatinin karaciğerde histopatolojik olarak saptanamayan ancak biyokimyasal yönden anlamlı seviyede enzim aktivitesinde artışa sebep olan minimal bir hasar yaptığı söylenebilir. Başka bir ifade ile çalışma gruplarına ait karaciğerlerin ışık mikroskobu ile incelenmesinde histopatolojik bir değişikliğin gözlenmemesi, fakat enzim düzeyinde anlamlı bulguların olması; karaciğer dokusundaki değişikliklerin ultrastrüktürel düzeye sınırlı kaldığı şeklinde yorumlanabilir. Çalışma sonuçları, benzer diğer araştırmalar ile paralellik göstermektedir (Bacha ve ark., 1986; Wiedemann ve ark., 1994; Chang ve ark., 1999).

Vitamin C ve E gruplarından elde edilen biyokimyasal veriler ise bunların karboplatine bağlı minimal karaciğer hasarını önlediği yönünde değerlendirilmiştir. Vitamin C ve E'nin karboplatin toksisitesine karşı karaciğer üzerindeki koruyucu et-

kisi, antioksidan özelliklerinden kaynaklanabilir (Slater, 1984; Yao ve ark., 1994; Helen ve ark., 2000).

Karboplatin grubuna ait ALP değerlerinin diğer çalışma gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu, Vitamini C, vitamin E ve ISY gruplarında ise kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu bulgular karboplatinin karaciğer hepatobiliyer yapısına zarar vermiş olabileceği, ancak diğerlerinin ise bu zararı önlemiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Murray ve ark., 2000). ISY grubuna ait serum ALT, ALP ve indirek bilirubin değerlerinin kontrol grubundan farksız, karboplatin grubundan anlamlı derecede düşük olması, vitamin C ve E'ye ait bulgularla paralellik arz etmiştir. Bu durum ISY'nin karboplatine bağlı minimal karaciğer hasarı üzerinde vitamin C ve E'ye denk sayılabilecek seviyede koruyucu etkiye sahip olduğu şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları bu yönüyle Tükdoğan ve ark. çalışmaları ile paralellik göstermiştir (2003). ISY'nin sıçanlar üzerinde karboplatine bağlı karaciğer toksisitesini önleyici etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Pieron ve ark., 2002; Özen ve ark., 2003; Kanter ve ark., 2003).

Sonuç olarak, deney hayvanlarına beş gün süreyle karboplatin uygulaması biyokimyasal veriler dikkate alındığında sıçan karaciğerinde minimal düzeyde hasara yol açmış, buna karşılık karboplatinle birlikte C vitamini, E vitamini ve ISY uygulaması karaciğer fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemiştir. Isırgan otu sabit yağının karaciğer üzerindeki koruyucu etkisi, birer antioksidan olan C ve E vitamini ile benzer seviyede bulunmuştur.

Kaynaklar

- Akbay, P., Basaran, A.A., Undeger, U., Basaran, N. (2003). In Vitro Immunomodulatory Activity of Flavonoid Glycosides from *Urtica dioica* L. *Phytother. Res.* 17(1), 34-37.
- Bacha, D.M., Caparros-Sison, B., Allen, J.A., Walker, R., Tan, C.T. (1986). Phase I Study of Carboplatin (CBDCA) in Children with Cancer. *Cancer Treat. Rep.* 70(7), 865-869.
- Baytop, T. (1999). *Bitkilerle Tedavi*. 2. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul Türkiye.
- Bnouham, M., Merhfour, F.Z., Ziyat, A., Mekhfi, H., Aziz, M., Legssyer, A. (2003). Antihyperglycemic Activity of The Aqueous Extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia* 74(7-8), 677-681.
- Carles, J., Nogue, M., Domenech, M., Perez, C., Saigi, E., Villadiego, K., et al. (2000). Carboplatin-Gemcitabine Treatment of Patients with Transitional Cell Carcinoma of The Bladder and Impaired Renal Function. *Oncology* 59(1), 24-27.

- Chang, A.Y., Hui, L., Asbury, R., Boros, L., Garrow, G., Rubins, J. (1999). Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) in Metastatic and Refractory Breast Cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 44 Suppl, 26-28.
- Chu, G., Mantin, R., Shen, Y.M., Baskett, G., Sussman, H. (1993). Massive Cisplatin Overdose by Accidental Substitution for Carboplatin. Toxicity and management. *Cancer* 72(12), 3707-3714.
- Drisko, J.A., Chapman, J., Hunter, V.J. (2003). The use of antioxidants with first-line chemotherapy in two cases of ovarian cancer. *J. Am. Coll. Nutr.* 22(2), 118-123.
- Dvorkin, L., Song, K.Y. (2002). Herbs for Benign Prostatic Hyperplasia. *Ann. Pharmacother.* 36(9), 1443-1452.
- Ettinger, L.J., Ivy, P., Gaynon, P.S., Ettinger, A.G., Liu-Mares, W., Krailo, M.D. (1986). A Phase II Study of Carboplatin as A Treatment for Children with Acute Leukemia Recurring in Bone Marrow: A Report of The Children's Cancer Group. *Cancer* 80(2), 311-316.
- Ettinger, L.J., Krailo, M.D., Gaynon, P.S., Hammond, G.D. (1993). A Phase I Study of Carboplatin in Children with Acute Leukemia in Bone Marrow Relapse. A Report From the Children's Cancer Group. *Cancer* 72(3), 917-922.
- Ghalie, R., Williams, S.F., Valentino, L.A., Feingold, J., Korenblit, A.D., Adler, S.S. (1995). Tandem Peripheral Blood Progenitor Cell Transplants as Initial Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1(1), 40-46.
- Hardman, G.J., Limbird Lee, E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W., Gilman, A.G. (1996). Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. In: Edited by Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA et al. Antineoplastic agents. 9th ed. International edition; The McGraw-Hill Companies, USA.
- Helen, A., Krishnakumar, K., Vijayammal, P.L., Augusti, K.T. (2000). Antioxidant Effect of Onion Oil (*Allium cepa* Linn) on The Damages Induced by Nicotine in Rats as Compared to Alpha-tocopherol. *Toxicol. Lett.* 116, 61-68.
- Holland, H.K., Dix, S.P., Geller, R.B., Devine, S.M., Heffner, L.T., Connaghan, D.G., et al. (1996). Minimal Toxicity and Mortality In High-Risk Breast Cancer Patients Receiving High-Dose Cyclophosphamide, Thiotepa, and Carboplatin Plus Autologous Marrow/Stem-cell Transplantation and Comprehensive Supportive Care. *J. Clin. Oncol.* 14(4), 1156-1164.
- Jones, R.B., Shpall, E.J., Ross, M., Coniglio, D., Afronti, Ö.M.L., Peters, W.P. (1990). High-dose Carboplatin, Cyclophosphamide, and BCNU with Autologous Bone Marrow Support: Excessive Hepatic Toxicity. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 26(2), 155-156.
- Kanter, M., Meral, I., Dede, S., Cemek, M., Özbek, H., Uygan, İ., Gündüz, H. (2003). Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzyme Systems and Sme Lver Enzymes in CCl4-treated Rats. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* Jun. 50(5), 264-268.
- Katzung, B.G. (1995). Basic & Clinical Pharmacology, In: Edited by Salmon SE, Sartorelli AC. *Cancer Chemotherapy*. 6th edition, Lebanon.
- Kayaalp, S.O. (2002) Antibiyotikler ve Diğer Kemoterapötikler, 405, Rasyonel tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Onuncu baskı, Hacettepe TAŞ, Ankara, Türkiye.
- Konrad, L., Muller, H.H., Lenz, C., Laubinger, H., Aumuller, G., Lichius, J.J. (2000). Antiproliferative Effect on Human Prostate Cancer Cells by A Stinging Nettle Root (*Urtica dioica*) Extract. *Planta Med.* 66(1), 44-47.
- Legssyer, A., Ziyat, A., Mekhfi, H., Bnouham, M., Tahri, A., Serhrouchni, M., Hoerter, J., Fischmeister, R. (2002). Cardiovascular Effects of *Urtica dioica* L. in Isolated Rat Heart and Aorta. *Phytother. Res.* 16(6), 503-507.
- Meier-Bratschi, A., Lutz, W.K., Schlatter, C. (1983). Methylation of Liver DNA of Rat and Mouse by N-nitrosodimethylamine Formed in Vivo From Dimethylamine and Nitrite. *Food Chem. Toxicol.* 21(3), 285-289.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. (2000). Harper's Biochemistry. In: Rodwell VW, Kennelly PJ. *Enzymes. General Properties*. 25th edition, USA.
- Obertreis, B., Giller, K., Teucher, T., Behnke, B., Schmitz, H. (1996). Anti-inflammatory Effect of *Urtica dioica* folia Extract in Comparison to Caffeic Malic Acid. *Arzneimittelforschung.* 46(1), 52-56.
- Özen, T., Korkmaz, H. (2003). Modulatory Effect of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) Leaf Extract on Biotransformation Enzyme Systems, Antioxidant Enzymes, Lactate Dehydrogenase and Lipid Peroxidation in Mice. *Phytomedicine* 10(5), 405-415.
- Özbek, H., Öztürk, M., Öztürk, A., Ceylan, E., Yener, Z. (2003). Determination of Lethal Doses of Volatile and Fixed Oils of Several Plants. *Proceedings of the 5th International Congress of Turkish Society of Toxicology, Antalya, Turkey.*
- Pieroni, A., Janiak, V., Durr, C.M., Ludeke, S., Trachsel, E., Heinrich M. (2002). In Vitro Antioxidant Activity of Non-cultivated Vegetables of Ethnic Albanians in Southern Italy. *Phytother. Res.* 16(5), 467-473.
- Shi, T.Z., Yan, J.L. (1994). Therapeutic Effect of Carboplatin and Etoposide Combinative Therapy on 123 Lung Cancer Cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 16(5), 384-386.
- Slater, T.F. (1984). Free Radical Mechanisms in Tissue Injury. *Biochem. J.* 222, 1-15.
- Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V. (1998). *Biyoistatistik*, 8. baskı, Ankara; Hatiboğlu Yayınevi.
- Tahri, A., Yamani, S., Legssyer, A., Aziz, M., Mekhfi, H., Bnouham, M., Ziyat, A. (2000). Acute Diuretic, Natriuretic and Hypotensive Effects of A Continuous Perfusion of Aqueous Extract of *Urtica dioica* in The Rat. *J. Ethnopharmacol.* 73(1-2), 95-100.
- Teicher, B.A., Holden, S.A., Herman, T.S., Epelbaum, S.,

Pardee, A.B., Dezube, B. (1991). Efficacy of Pentoxifylline as A Modulator of Alkylating Agent Activity in Vitro and in Vivo. *Anticancer Res.* 11(4), 1555-1560.

Testai, L., Chericoni, S., Calderone, V., Nencioni, G., Nieri, P., Morelli, I., Martinotti, E. (2002). Cardiovascular Effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) Roots Extracts: in Vitro and in Vivo Pharmacological Studies. *J. Ethnopharmacol.* 81(1), 105-109.

Türkdoğan, M.K., Özbek, H., Yener, Z., Tuncer, İ., Uygan, İ., Ceylan, E. (2003). The Role of *Urtica dioica* and *Nigella sativa* in The Prevention of Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats. *Phytother. Res.* 17(8), 942-946.

Welborn, J.L., Kopecky, K.J., Meyers, F.J., Veith, R., Shurafa, M., Doroshow, J.H., et al. (1995). Carboplatin Infusion in Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia—A Southwest Oncology Group Trial. *Leukemia* 9

(7), 1126-1129.

Wiedemann, G.J., d'Oleire, F., Knop, E., Eleftheriadis, S., Bucsky, P., Feddersen, S., et al. (1994). Ifosfamide and Carboplatin Combined with 41.8 Degrees C Whole-Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma and Malignant Teratoma. *Cancer Res.* 54(20), 5346-5350.

Yao, T., Esposti, S.D., Huang, L., Arnon, R., Spangenberg, A., Zern, M.A. (1994). Inhibition of Carbon Tetrachloride-induced Liver Injury by Liposomes Containing Vitamin E. *Am. J. Physiol.* 267(Gastrointest. Liver Physiol. 30), 476-484.

Yarnell, E. (2002). Botanical Medicines for The Urinary Tract. *World J. Urol.* 20(5), 285-293.