

T.C.
ARTVİN ÇORUH ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BAZI *HYPERICUM* TÜRLERİNİN SİKLOFOSFAMİD KAYNAKLI
HÜCRE TOKSİSİTESİNE KARŞI OLASI KORUYUCU ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Yeliz GÜNER KAMAR

**Danışman
Prof. Dr. Gökhan BAYRAMOĞLU**

Artvin-2021

TEZ BEYANNAMESİ

Artvin oruh Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsüne Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı *Hypericum* Türlerinin Siklofosfamid Kaynaklı Hücre Toksisitesine Karşı Olası Koruyucu Etkileri” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Gökhan BAYRAMOğLU’nun sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. .../.../2021

Yeliz GÜNER KAMAR

İmza

JÜRİ TEZ KABUL TUTANAĞI
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Prof. Dr. Gökhan BAYRAMOĞLU danışmanlığında, Yeliz GÜNER KAMAR tarafından hazırlanan çalışma 08/03/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Gökhan BAYRAMOĞLU **İmza:**

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK **İmza:**

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Suat ÇOLAK **İmza:**

Yukarıdaki imzalar adı geçen öğretim üyelerine aittir.

.... /...../

Doç. Dr. Hamit ŞAFAKCI

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

“Bazı *Hypericum* Türlerinin Siklofosfamid Kaynaklı Hücre Toksisitesine Karşı Olası Koruyucu Etkileri” konusunda yapılan bu çalışma; Artvin Çoruh Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Bu araştırma için beni yönlendiren, karşılaştığım zorlukları bilgi ve tecrübesi ile aşmamda yardımcı olan değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Gökhan BAYRAMOĞLU’na teşekkürlerimi sunarım. Bize laboratuvarını açıp her türlü desteği sağlayan Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK’e teşekkür ederim. Literatür araştırmalarımda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül BAYRAMOĞLU’na teşekkür ederim.

Elde edilen verilerinin istatistiksel analizlerinin yapılmasında ve yorumlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Doç. Dr. Mustafa Çağatay KORKMAZ’a, manevi yardımlarını esirgemeyen ablam Avukat Yeşim GÜNER olmak üzere eşim Salih KAMAR’a ve canım aileme teşekkür ederim.

Araştırmanın bilimsel ve teknik açıdan uygulayıcılara faydalı olmasını dilerim.

Yeliz GÜNER KAMAR

Artvin - 2021

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
SUMMARY	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1 GİRİŞ	1
1.1 Kanser	2
1.2 Siklofosfamid (CP*)	3
1.3 <i>Hypericum</i> (Hyp) Genel Bilgi.....	7
1.3.1 <i>Hypericum perforatum</i> L. (HP) Genel Bilgi.....	7
1.3.2 <i>Hypericum montbretii</i> Spach. (HM) Genel Bilgi	8
1.3.3 <i>Hypericum origanifolium</i> Willd. (HO) Genel Bilgi	8
1.3.4 <i>Hypericum</i> Türlerinin Artvin, Karadeniz ve Türkiye de Yayılışı.....	8
2 MATERYAL VE YÖNTEMLER	9
2.1 Materyal	9
2.1.1 Deney Hayvanları.....	9
2.2 Yöntem.....	9
2.2.1 Deney Grupları ve Doz Miktarları.....	9
2.2.2 Hyp Türlerine Ait Ekstratların Hazırlanması	10
2.3 Siklofosfamid ve <i>Hypericum</i> Uygulaması	11
2.4 Deney Hayvanlarından Çalışılacak Örneklerin Alınması.....	11
2.5 İstatistiksel Değerlendirmeler	12
2.5.1 Varyans Analizi Sonuçları.....	13
2.5.2 Kruskall Wallis Test Sonuçları.....	17
3 BULGULAR.....	19
3.1 Kemik İliği Çekirdekli Hücre Sayımına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler	19
3.2 Kan Parametrelerine Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler	19
3.2.1 Kanda ki Lökosit (WBC) Sayısına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme ...	19
3.2.2 Kandaki Eritrosit (RBC) Sayısına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme	20

3.2.3	Kandaki Trombosit (PLT) Sayısına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme..	21
4	TARTIŞMA	23
5	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	27
5.1	Sonuç.....	27
5.2	Öneriler	28
	KAYNAKLAR	29
	ÖZGEÇMİŞ.....	33



ÖZET

BAZI *HYPERICUM* TÜRLERİNİN SİKLOFOSFAMİD KAYNAKLI HÜCRE TOKSİSİTESİNE KARŞI OLASI KORUYUCU ETKİLERİ

Siklofosfamid (CP*) kanser tedavisinde kullanılan en yaygın ilaçlardan biri olmasına karşın, kanser hücrelerinin dışında özellikle Kemik iliği (Kİ), lökosit (WBC), eritrosit (RBC) ve trombosit (PLT) üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda CP* kaynaklı hücre hasarına karşı birçok bitki özütleri kullanılarak bu hasar giderilmeye çalışılmaktadır. Bu bilgiler ışığında; CP* kaynaklı hücre hasarına karşı bazı *Hypericum* L. (Hyp) türlerinin de etkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada; Sıçan Kİ'yi ve kanında, tek doz intraperitoneal (ip) olarak 50 mg/kg uygulanan CP* hasarına karşı antioksidan özelliği bilinen 3 farklı Hyp türüne ait (*H. perforatum* L. (HP), *H. origanifolium* Willd. (HO), *H. montbretii* Spach. (HM)) yaprak metanol ekstraktlarının (sırasıyla HPE, HOE ve HME) 50 mg/kg dozları oral olarak günde bir kez olmak koşulu ile 5 gün boyunca uygulanmıştır.

Sonuç olarak; CP* uygulamasından kaynaklanan özellikle Kİ'yi baskılanması (Myelosupresyon) ve kanda lökosit sayısında azalmaya (Lökopeni) karşı Hyp türlerine ait yaprak metanol ekstraktları (özellikle sırasıyla HOE, HME ve HPE) önemli etkileri bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Siklofosfamid, *Hypericum*, Kemik iliği, Kan hücreleri, Sıçan

SUMMARY

THE POSSIBLE PROTECTIVE EFFECTS OF SOME *HYPERICUM* SPECIES AGAINST CYCLOPHOSPHAMIDE BASED ON CELL TOXICITY

Although it is one of the most common drugs using in cancer treatment, cyclophosphamide (CP*) is known with its harmful effects on bone marrow (KI), leukocyte (WBC), erythrocyte (RBC) and thrombocyte (PLT). Recently, it has been used many plant extracts so that it can be eliminated the damages caused by CP* with the help of this information, It is thought that some *Hypericum* L. (Hyp) species may also be effective against CP* induced cell damage.

In this study; in rats KI and blood, 50 mg / kg given intraperitoneally (ip) as a single dose of CP* against 3 different Hyp species with known antioxidant properties (*H. perforatum* L. (HP), *H. organifolium* Willd. (HO) and *H. montbretii* Spach. (HM)) doses of 50 mg / kg of leaf metanol extracts (HPE, HOE and HME, respectively) were given orally once a day in 5 days.

As a conclusion; leaf metanol extracts belong to Hyp species (especially HOE, HME and HPE, respectively) were found to have crucial effects against the suppression of KI (Myelosuppression) and decrease in the number of leukocytes (Leucopenia) in the blood caused by the induced-CP*.

Key Words: Cyclophosphamide, *Hypericum*, Bone Marrow, Blood Cells, Rat

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Deney grupları ve doz miktarları	11
Tablo 2. Normallik varsayımı için “Kolmogorov-Smirnov” test sonuçları	12
Tablo 3. Varyansların homojenliği varsayımı için “Levene” testi sonuçları	12
Tablo 4. ANOVA analiz sonuçları	14
Tablo 5. Kİ değişkeni için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma test sonuçları ..	14
Tablo 6. PLT değişkeni için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma test sonuç- ları	15
Tablo 7. WBC değişkeni için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma test sonuç- ları	15
Tablo 8. Kruskal-Wallis test sonuçları	18
Tablo 9. Grup 1, 2, 3, 4 ve 5’e ait Kİ, WBC, RBC ve PLT düzeyleri ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. CP*; 2-bis (kloroetil) amino tetrahidro-2H-1,2,3-oksazofosforin 2-oksit ...	4
Şekil 2. CP*'nin kimyasal olarak gösterimi ve metabolitleri	5
Şekil 3. CP*'nin metabolizması.....	6
Şekil 4. Kİ değişkenine ait faktör ortalamaları	16
Şekil 5. PLT değişkenine ait faktör ortalamaları.	16
Şekil 6. WBC değişkenine ait faktör ortalamaları	17
Şekil 7. RBC değişkenine ait faktör ortalamaları.....	18

KISALTMALAR DİZİNİ

CAT	Katalaz
CP*	Siklofosamid (Cyclophosphamide)
FAM	Fosforamid mustard
GSH	Glutatyon
Hb	Hemoglobin
HCT	Hamatokrit
HM	<i>Hypericum montbretii</i> Spach.
HME	<i>Hypericum montbretii</i> metanol yaprak ekstratı
HO	<i>Hypericum origanifolium</i> Willd.
HOE	<i>Hypericum origanifolium</i> metanol yaprak ekstratı
HP	<i>Hypericum perforatum</i> L.
HPE	<i>Hypericum perforatum</i> metanol yaprak ekstratı
HTE	<i>Hypericum triquetrifolium</i> Turra. metanol tohum ekstratı
Hyp	<i>Hypericum</i> L.
ip	introperitonel
K/ μ L	$10^3/\mu\text{L} = 10^9/\text{L} = \text{litredeki } 10^9 \text{ adet hücre}$
kg	kilogram
Kİ	Kemik İliği (Bone Marrow)
M/ μ L	$10^6/\mu\text{L} = 10^{12}/\text{L} = \text{litredeki } 10^{12} \text{ adet hücre}$
MDA	Malondialdehit
mg	miligram
ml	mililitre
n	denek sayısı
OSI	Oksidatif stres indeksi
PLT	Trombosit (Kan Pulcukları) (Platalet)
RBC	Eritrosit (Alyuvar) (Red Blood Cell)
SOD	Süperoksit dismutaz
TOS	Toplam oksidan durum
WBC	Lökosit (Akyuvar) (White Blood Cell)

1 GİRİŞ

Antineoplastik ve kemoterapik ajan olan CP*; alkilleyici bir kimyasal ajandır ve en çok kullanılan antikanser ve immunosuppresant (başıklık sistemi baskılayıcısı) bir ilaçtır (Ayhancı ve ark., 2009; Yaghobi ve ark., 2017). CP*; kronik lösemi, meme kanseri, multityp myeloma, lenfoma, romatid artit tedavisinde ve Kİ nakillerinde sıklıkla kullanılan bir ilaçtır (Kumar ve ark., 2005; Sentikumar ve ark., 2006). Antineoplastik / kemoterapik ajanlar genelde bir ya da daha fazla hedef dokuda sitotoksik etki oluşturlar. CP*'nin yan etkileri ise başlıca; hematopoitik depresyon (Kİ baskılanması - Myelosupresyon), hemorajik sistit, renal toksisitedir (Bayramoğlu, 2007).

CP* normal hücrelerde metabolitleri sebebiyle toksisiteye neden olur. Alkilleyici bir ajan olan CP*'nin yüksek dozlarda kullanılması gereklidir (Sentikumar ve ark., 2006; Can ve ark., 2020). Ancak; bu yaklaşım, ürotoksisite, hepatotoksisite ve hematoksisite gibi yan etkilerden dolayı kullanımı sınırlıdır. Bu yan etkilerden korunmak için kanser tedavisi esnasında bazı antioksidan maddeler bu toksisiteyi engelleyebilir. CP* kaynaklı hematoksisite; özellikle Kİ baskılanması (supresyon), kanda WBC sayısının azalması olarak da bilinen lökopeni ve yine kanda RBC sayısının azalması olarak da bilinen eritropeniye sebep olmaktadır (Ayhancı ve ark., 2009; Yaghobi ve Mirazı, 2016).

Son zamanlarda antineoplastik ilaçların başında gelen CP*'nin sitotoksik etkilerini en az düzeye indirecek bitkisel kökenli ilaçlarla ilgili çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (Yıldız ve ark., 2018). Bu konuda klasik yöntem; bitki kökenli ilaçların immün sistemi koruma veya düzenlenmesine dayalıdır. Bu bitkisel kökenli ilaçların kullanılmasında antineoplastik ajanların toksik etkilerinin azaltılması veya ortadan

Hypericaceae'nin familyasının bir üyesi olan Hyp (Erkara ve Tokur, 2004; Uzbay ve ark., 2007), cinsine dâhil türler çok uzun zamandır diüretik, bakteri öldürücü, antiinflamatuvar, sakinleştirici ve yara iyileştirici gibi özelliklerinden dolayı tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır (Bayramoglu ve ark., 2014; Cırak ve Kurt, 2014).

Dünya üzerinde çok farklı coğrafik bölgelerde yayılış gösteren yaklaşık 500 Hyp türü bulunmaktadır. Ülkemizde mevcut yaklaşık 96 Hyp türü yetişir, bunlardan yaklaşık 46'sı endemiktir. Bu anlamda ülkemiz Hyp türleri bakımından önemli bir merkezdir. Bu türler; Kantaron, Binbirdelik Otu, Kan Otu, Kılıç Otu, Yara Otu ve Kuzu Kıran gibi yöresel adlarla anılır (Cırak ve Kurt, 2014). HP, Hyp türleri içerisinde en yaygın ve popüleridir. HP ile ilgili son yıllarda özellikle depresyon tedavisinde yoğun olmak üzere çok fazla çalışma vardır (Coskun ve ark., 2006; Ozturk ve ark., 2009; Ocak ve ark., 2009).

Bu bilgiler ışığında; planlanan bu çalışmada, bazı Hyp cinsine ait (HP, HO ve HM) bitkilerin yaprak metanol ekstratlarının CP* kaynaklı hematoksisite (özellikle Kİ supresyonu, lökopeni, eritropeni ve trombositopeni) üzerine ne gibi etkilerinin olabileceği araştırılmıştır.

1.1 Kanser

Kanser; giderek dünyada yayılan dünya genelinde insan ölümlerinin yaklaşık %13'ten sorumlu olan, en önemli sağlık sorunlarından biri olup (Ewald ve Ewald, 2015; Pınar ve ark., 2003), devletlerde yüksek sağlık giderine, kişilerde de maddi-manevi zarara neden olmakla birlikte (URL-1), son yıllarda birçok ülkede ölüm oranı kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir (Herrero ve ark., 2015).

Kanser; DNA hasarları ile gen mutasyonlarının gen ekspresyonunu değişime uğratması sonucu, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile meydana gelen hastalıktır (Ewald ve Ewald, 2015). Ayrıca; kanser, DNA molekülünde oluşan bir seri somatik değişimler sonucunda meydana gelen hücresel yönden kararsızlık olarak da tanımlanabilmektedir (Pienta ve ark. 1989; Alberts ve ark., 2002). Anormal hücreler kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde, herhangi bir doku veya organdan vücudun diğer bölgelerini istila etmek için orijinal yerlerinden göç edebilir (Jiramongkol ve ark., 2020).

Kanser için mevcut tedaviler arasında; cerrahi operasyon, radyoterapi, hormonal tedavi, immunoterapi, hedefe yönelik tedavi ve sitotoksik kemoterapi gibi sistematik tedavi yöntemleri bulunmaktadır (Biol, 2015).

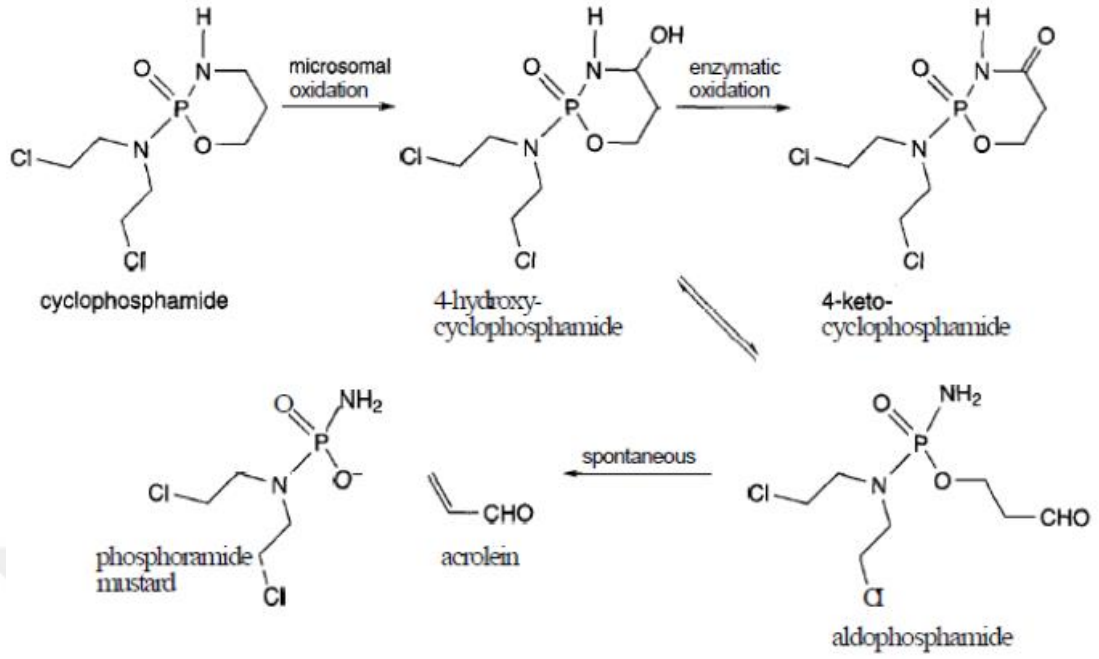
Şu anda kemoterapide kullanılan anti kanser ilaçlarının çoğu, normal hücrelere karşı yan etkilere sahiptir ve bu iyileştirici etkilerinden bağımsız olarak hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir. Kemoterapinin toksisitesini en iyi şekilde nasıl azaltacağına ve iyileştirici etkisinin nasıl artırılacağına dair birçok çalışmalar yapılmaktadır. Bu nedenle anti kanser ilaçlarının zararlı yan etkilerini azaltabilecek veya ortadan kaldıracak ilaçların araştırılması gereklidir (Wang ve ark., 2012).

Kanser tedavisinin amacı; kanser hücresi kitlesinin yok olmasına neden olmak veya en azından kitle büyüklüğündeki herhangi bir artışı sınırlamaktır (Alberts ve ark., 2002). Çeşitli kanser tedavileri olmasına rağmen; kanser önleme veya tedavi için Endoxan, Doksorubisin, Daunorubisin, Etoposid ve CP* gibi anti-kanser ajanları tercih edilmektedir (Chen ve ark., 2016).

1.2 Siklofosfamid (CP*)

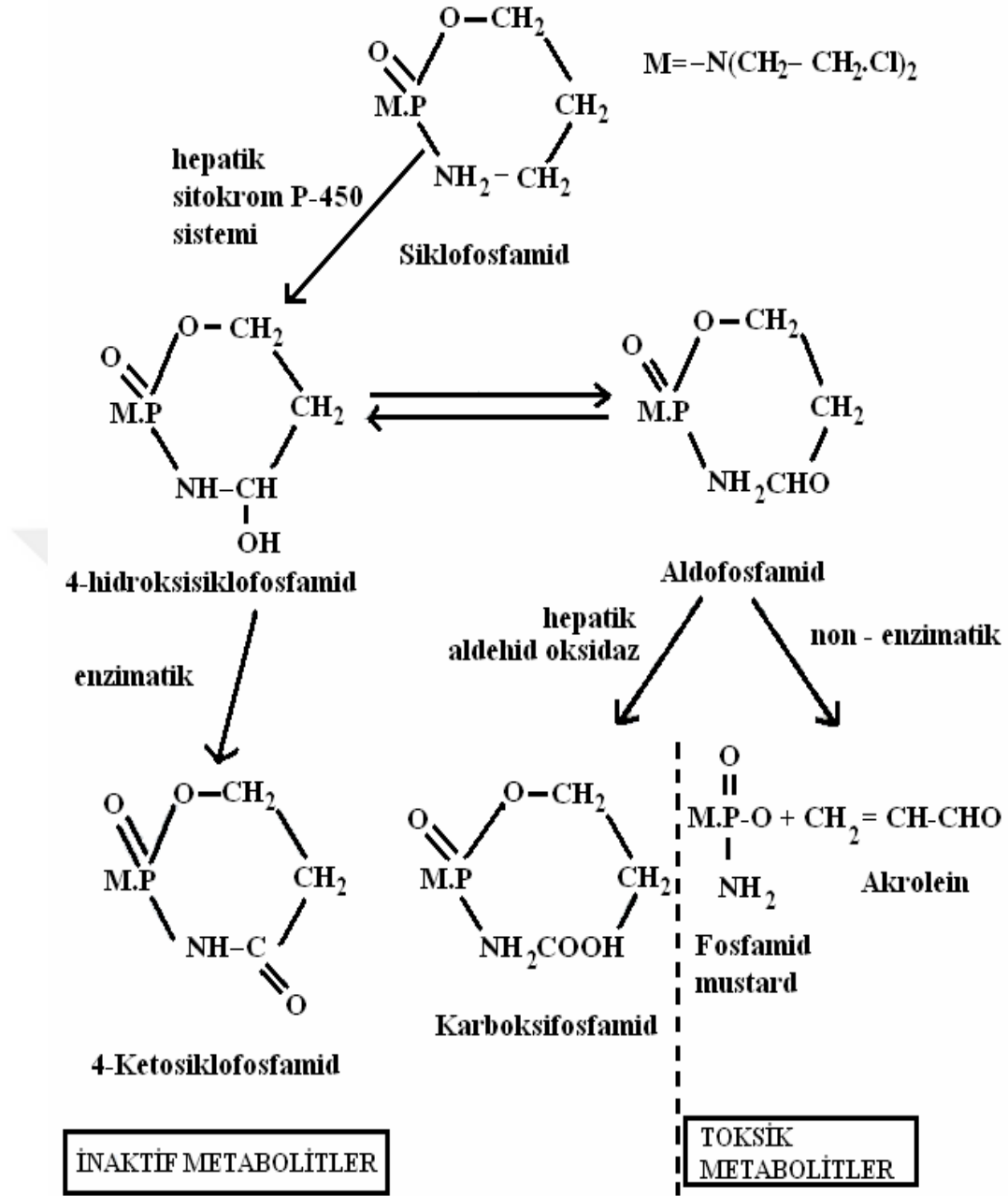
Sitotoksik immün baskılayıcı ilaçların en güçlüsü olarak kabul gören bir oksazofosforin olan CP*, kanser tedavisinde yoğun bir şekilde kullanılır (Fouad ve ark., 2016; Yaghobi ve ark., 2017). CP*; kokusuz, ince beyaz kristal toz halinde olup moleküler formülü $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ olup ilaç piyasasında Endoxan olarak da bilinir. Kloroform, dioksan ve glikoller içinde çözülür, benzen, karbon, tetraklorürde hafifçe çözünür, eter ve asetonunda ise yok denecek kadar az çözünür (Wang ve ark., 2009). CP*'nin kimyasal olarak gösterimi ve metabolitleri Şekil 2'de gösterilmiştir (Abraham, 2010).

İmmün sistem baskılayıcı ve antikanser nitelikte olan CP*'nin etkili olabilmesi için metabolizmada farklı formlara dönüştürülmesi gerekir (Ayhancı ve ark., 2009). CP*'nin hem kimyasal hem de hücrel savunmayı etkilediği bilinmektedir. CP*'nin kanser durdurucu aktivitesi fosforamid mustard (Hardal) (FAM) oluşumunu veren 'hepatik mikrozomal karma fonksiyon oksidaz' sistemi ile metabolizmasına bağlıdır (Kawabata, 1990). Kimyasal yapısı Şekil 1.'de gösterilmiştir (Ayhancı, 1997).



Şekil 2. CP*'nin kimyasal olarak gösterimi ve metabolitleri (Abraham, 2010)

Ayrıca; CP* kanser tedavisinde kullanılmasının dışında kuvvetli immünsupresyon etkisi göstermesi sebebi ile çocukların nefrotik sendromu, Behçet hastalığı, Romatoid artrit ve diğer bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de uygulanmaktadır. Bunlara ek olarak; CP*, gen mutasyonları, kromozom sapmaları, mikronüklei ve kardeş kromatid değişimleri ve ayrıca CP*, gastrointestinal bağırsak-mide sistemde ve özellikle kan hücreleri yapımında (esas olarak lökopeni ile temsil edilir) istenmeyen etkilere sebep olur (Ayhancı, 1997; Yıldız ve ark., 2018).



Şekil 3. CP*'nin metabolizması (Bayramoğlu, 2007)

CP*'nin DNA molekülü üzerinde çoğunlukla guaninin yedi sayılı azot atomuna bağlanır ve bu yerin alkilenmesi, DNA molekülünde üç önemli değişiklikten birine yol açar: İlk olarak guaninin yedinci azottan alkilenmesi, bu maddenin bir numaralı azot atomunun asiditesini arttırmaktadır (Maccubbin ve ark., 1991; Selvakumar ve ark., 2006).

CP* tedavisinde; CP* kaynaklı, belirgin miyelosupresyon gibi yan etkilere neden olur. CP*; hematopoietik sistem üzerinde iyi bilinen toksik etkilere sahiptir, ayrıca CP*

tedavisi WBC, PLT, RBC ve Kİ çekirdekli hücrelerini önemli ölçüde azaltır (Ayhancı, 2009; Yıldız ve ark., 2018).

Birçok sistemde; şiddetli toksik ve istenmeyen yan etkiler nedeniyle bu ilacın kanser kemoterapisi için kullanımında kademeli, ancak artan bir sınırlama vardır. Bu nedenle, kemoterapiye ihtiyaç duyan hastaların görülme sıklığının arttığı dünyada bu görünüşte sağlık açısından yararlı ilacın yan etkilerini en aza indirmeye yönelik stratejileri geliştirmek gerekmektedir (Wang ve ark., 2012). Bitkisel ilaç özlerinin, antioksidan, anti kanser, antiinflamatuvar, antimikrobiyal etkiler gibi yararlı terapötik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Antioksidanlar, kemoterapötik ajanların toksik yan etkilerini en aza indirebilir ve daha yüksek dozda anti kanser ilaçların kullanımına izin verebilir (Yıldız ve ark., 2018).

1.3 *Hypericum* (Hyp) Genel Bilgi

Hypericaceae'nin familyasının bir üyesi olan Hyp (Erkara ve Tokur, 2004; Uzbay ve ark., 2007), çiçekli bitkilerden oluşan bir cinstir ve neredeyse dünya çapında bir dağılıma sahiptir ve yaklaşık 500 tür içeren ve genellikle çok yıllık bir cinstir (Silva ve ark., 2021; Meirelles ve ark., 2019).

Hyp türleri; çok uzun zamandır sakinleştirici, yara iyileştirici, diüretik ve bakteri öldürücü etkilerinden dolayı sağlık alanında tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadırlar (Cırak ve Kurt, 2014; Bertoli ve ark., 2015).

1.3.1 *Hypericum perforatum* L. (HP) Genel Bilgi

Hyp cinsine ait olan bu tür dünyada bilinen ve yaygın olarak kullanılan HP, Anglosakson halk tıbbında “İngilizcede St. John’s Wort, Almancada Johanniskraut” isimleriyle, Ülkemizde ise “Sarı Kantaron, Kuzukıran, Binbirdelik Otu, Kanotu, Mayasılotu, Kılıç Otu, Yara Otu, Batof” yöresel isimleriyle de bilinen tıbbi bir bitkidir. Yerli halk tarafından, bazı türleri birçok ülkede (Avrupa ülkeleri, ABD vb.) farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Dünyada "St. John’s Wort" olarak bilinen HP günümüzde depresyon tedavisinde en sık kullanılan tıbbi bir bitki olup genellikle antidepresan bir ilaç olarak kullanılmaktadır (Akgöz, 2013; Ayan ve Cırak, 2008; Silva ve ark., 2021).

1.3.2 *Hypericum montbretii* Spach. (HM) Genel Bilgi

Çok yıllık bir bitki olup, Karadeniz bölgesinin yanı sıra Balkanlar, Suriye ve Gürcistan'da yaygın olarak dağılım gösterir. HM ekstratlarında Naftodiantronlar (Hiperisin, Psödohipisin vb.) Floroglukinol türevleri (Hiperforin, Adhyperforin), flavonoidler (Rutin, Kuersetin, Kueersitrin vb.) ksantonlar, biflavonoidler, klorojenik asit ve uçucu bileşikler tespit edilmiştir ve HM'nin antidepresan aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır (Can ve ark., 2011).

1.3.3 *Hypericum origanifolium* Willd. (HO) Genel Bilgi

HO, Türkiye, Ermenistan ve Gürcistan'a özgü Hyp cinsine ait bir türdür (Boran, 2018). Türkiye'de kayalık yamaçların veya bozkırların çimenli topluluklarında yetişen çok yıllık otsu bir bitkidir. Çiçekler çok sayıdadır ve altın sarısı renktedir, Tür, iyi belgelenmiş fenolik ve hiperisin içeriğiyle büyük bir farmasötik potansiyele sahiptir. (Çırak ve ark., 2006; Silva ve ark., 2021).

Fitokimyasal çalışmaların sonuçlarına göre, HO'nun hava kısımları Naftodiantronlar (Hiperisin, Psödohiperisin, Proto-Psödohipisin, Emodin Ve Frangulin), Flavonoidler (Rutin, Kersetin, Mirsetin, Hiperosid) ve Ksanton içerir (Ozturk ve ark., 2009).

HO antidepresan özellik göstermektedir (Yaşar ve ark., 2013). HO, son zamanlarda, hiperisin ve fenolik içeriği nedeniyle, HO son zamanlarda yeni ve değerli bir tür olarak kabul edildi ve bu tür, HP köklü AB pazar konumunun muhtemel bir ikamesine sahiptir (Bertoli ve ark., 2015; Boran, 2018; Silva ve ark., 2021).

1.3.4 *Hypericum* Türlerinin Artvin, Karadeniz ve Türkiye de Yayılışı

Ülkemizde mevcut yaklaşık 96 Hyp türü yetişir, bunlardan yaklaşık 46'sı endemiktir (Cırak ve Kurt, 2014). Çalışmamızda kullandığımız Hyp'nin 3 türü de (HP, HO ve HM) Karadeniz bölgesinde yayılım göstermektedir (Öztürk, 2020) Artvin de ise 8 Hyp türü yetişmektedir, HP ve HM'de bu türler arasında yer alır (Eminağaoğlu, 2015). HO ise Karadeniz bölgesinde Giresun'da yetişmektedir (Bertoli ve ark., 2015).

2 MATERYAL VE YÖNTEMLER

2.1 Materyal

2.1.1 Deney Hayvanları

Deneyisel çalışmamız; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Deney Hayvanları Laboratuvarı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nin 812/2020 kayıt numaralı izni ile yapılmıştır.

Deneyisel çalışmamızda; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden (TICAM) temin edilen, 200-220 gram ağırlıkta, sağlıklı, 3-4 aylık, Sprague-Dawley cinsi, 40 adet dişi albino sıçan kullanıldı. Deney hayvanları; deney süresince 12;12 (aydınlık; karanlık) ışıklandırması olan, ısı (22 ± 2 °C) ve nemi (%45- 50) otomatik olarak ayarlanmış odalarda yaşatıldı. Deney sürecinde tüm sıçanlar polikarbonat şeffaf kafeslerde standart sıçan yemi ile beslendi ve her gün taze çeşme suyu verildi.

2.2 Yöntem

2.2.1 Deney Grupları ve Doz Miktarları

Deney hayvanları arasından rastgele belirlenen her grupta 8 sıçan olmak koşulu ile toplam 5 grup oluşturuldu. Bu gruplar (Tablo 1);

C (Grup 1): Bu kontrol grubu deney hayvanlarına; sadece 5 gün boyunca, günde bir kez, oral olarak, 2 ml/kg hacimde, gastrik tüp kullanılarak SF uygulaması yapıldı.

CP (Grup 2): Bu hasta kontrol grubuna ait deney hayvanlarına; tek doz 50 mg/kg CP* (1 ml/kg hacimde Serum fizyolojik (SF)'de çözüldü), ip olarak uygulandıktan hemen sonra 5 gün boyunca günde bir kez oral olarak gastrik tüp kullanılarak SF uygulaması yapıldı.

CP+HPE (Grup 3): Bu ilk tedavi grubuna ait deney hayvanlarına; tek doz 50 mg/kg CP* (1 ml/kg hacimde SF'de çözöldü), ip olarak uygulandıktan hemen sonra günde bir kez oral olarak 5 gün boyunca 50 mg/kg HPE (2 ml/kg hacimde SF'de çözöldü) uygulaması gerçekleştirildi.

CP+HOE (Grup 4): Bu ikinci tedavi grubuna ait deney hayvanlarına; tek doz 50 mg/kg CP* (1 ml/kg hacimde SF'de çözöldü), ip olarak uygulandıktan hemen sonra günde bir kez oral olarak 5 gün boyunca 50 mg/kg HOE (2 ml/kg hacimde SF'de çözöldü) uygulaması gerçekleştirildi.

CP+HME (Grup 5): Bu üçüncü tedavi grubuna ait deney hayvanlarına; tek doz 50 mg/kg CP* (1 ml/kg hacimde SF'de çözöldü), ip olarak uygulandıktan hemen sonra günde bir kez oral olarak 5 gün boyunca 50 mg/kg HME (2 ml/kg hacimde SF'de çözöldü) uygulaması gerçekleştirildi.

Deney bitiminde; tüm gruplara ait deney hayvanlarının diseksiyonu, 10 mg/kg ksilazin ve 70 mg/kg ketamin anestezisi altında kalpten kan alındıktan sonra kalbe makas darbesi (Cardiac puncture) ile yaşamlarına son verildi. Deney hayvanlarından alınan Kİ ve kan örneklerinden, Hemavet 850 marka ve model kan sayım cihazı ile ticari kit kullanılarak ölçümleri yapıldı.

2.2.2 Hyp Türlerine Ait Ekstratların Hazırlanması

Deneyde kullanılan; HPE, HOE ve HME, Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (AÜBİBAM) temin edildi. Deneyimizde yaprak metanol ekstratları kullanılan ve AÜBİBAM temin edilen; Hyp türlerine ait olan HO, HM ve HP Eskişehir ili çevresinden toplanmıştır [HO; Sivrihisar Tekören köyü (1100 m, (OUFE 10334)), HM; Kalabak köyü (1300 m, (OUFE 10332)) ve HP; Türkmen Dağları Kalabak'ın üst kısımları (1300 m, (OUFE 10337))]. Türkiye Florası ve Doğu Ege Adalarına göre bitkiler tanımlandı (Ozturk ve ark., 2009). Ekstratların hazırlanışı kısaca şöyledir;

Soxhlet cihazında, petrol eteri kullanılarak, Hyp türlerine ait (HP, HO ve HM) kurutulmuş yaprakların ekstrasyonu gerçekleştirildi. Daha sonra; yağdan arındırılmış ve hava da kurutulmuş ekstratlar, 40 °C'de, dört kez, 30 dakika süre ile metanol: su

(70:30, hacim/hacim) karışımında özütü çıkartıldı. Hazırlanan bu ekstratlar kuruyana kadar vakumla konsantre edildikten sonra bu sulu çözeltinin liyofilizasyon işlemi gerçekleştirildi (Ozturk ve ark., 2009; Bayramoglu ve ark., 2014).

2.3 Siklofosfamid ve *Hypericum* Uygulaması

Deneyde 2, 3, 4 ve 5. gruplara uygulanan CP*, Sigma'dan temin edildi (CYCLOPHOSPHAMIDE Monohydrate Katalog No: C-7397). Deneyde 2, 3, 4 ve 5. gruplara uygulanan HPE, HOE ve HME ise AÜBIBAM'dan temin edildi.

Deney grupları ve doz miktarları

Tablo 1. Deney grupları ve doz miktarları

	CP* (50 mg/kg)	HPE (50 mg/kg)	HOE (50 mg/kg)	HME (50 mg/kg)
C (Grup1)				
CP (Grup 2)	(+)			
CP+HPE (Grup 3)	(+)	(+)		
CP+HOE (Grup 4)	(+)		(+)	
CP+HME (Grup 5)	(+)			(+)

2.4 Deney Hayvanlarından Çalışılacak Örneklerin Alınması

Deney hayvanlarından alınan kan örnekleri; hemen EDTA'lı tüplere koyularak, Hemavet 850 marka ve model kan sayım cihazının sıçan kalibrasyonunda sayımı gerçekleştirildi. Deney hayvanlarına ait femural Kİ ise; femurdan 5 ml SF ile çıkarılarak, pipetaj yoluyla dağılması sağlandı. Tüpler içindeki bu örnekler; 5 dakika, 3000 rpm devirde santrifüjlendi. Daha sonra; süpernatantının 3 ml'si alınarak atılıp, kalan kısmı ise çalkalanıp, yine Hemavet 850 marka ve model kan sayım cihazının

sıçan kalibrasyonunda Kİ'ye ait çekirdekli hücre sayımı gerçekleştirildi (Bayramoğlu, 2007; Ayhancı, 1997).

2.5 İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmalarımız sonucunda; sıçanlara ait kan ve kemik iliğinden elde edilen betimsel veriler, tablolarda “Ortalama $\pm$ Standart Hata (Standard Error)” şeklinde belirtilmiştir. Her bir değişkenin grup ortalamalarının karşılaştırılması için “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” ve parametrik olmayan “Kruskall-Wallis” testleri kullanılmıştır. Farklı görülen grup karşılaştırılmasının belirlenmesi için “Tukey” ve “Duncan” karşılaştırma yöntemleri kullanılmıştır. Bununla birlikte, tüm uygulanan testler için anlam düzeyi 0,05 (%5) alınarak gerekli istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Bütün istatistiksel hesaplamalar ise “SPSS 21,0” paket programı kullanılarak elde edilmiştir. Buna göre; bağımsız ikiden fazla grubun ortalamalarının, istatistiksel olarak karşılaştırılması yöntemi olan ANOVA için verilerin normal dağılımı ve grup varyanslarının homojen olması varsayımlarının aynı anda sağlanması gerekmektedir. Tablo 2 ve 3'te sırasıyla bu varsayımların sağlanıp sağlanmadığını gösteren analiz sonuçları verilmiştir.

Tablo 2. Normallik varsayımı için “Kolmogorov-Smirnov” test sonuçları

	Kİ	WBC	RBC	PLT
Kolmogorov-Smirnov Z	,944	1,021	,847	,581
Asymp. Sig. (2-tailed)	,335	,248	,471	,888

Tablo 3. Varyansların homojenliği varsayımı için “Levene” testi sonuçları

	Levene istatistiği	Sig.
Kİ	1,957	,123
WBC	1,876	,137
RBC	5,499	,002
PLT	1,021	,410

Tablo 2'ye göre;

H_0 : Değişkenler normal dağılış göstermektedir.

H_1 : Değişkenler normal dağılış göstermemektedir.

şeklinde oluşturulan hipotez testi için bütün değişkenlerin H_0 hipotezinin reddedilemeyeceğine karar verilmiştir ($p>0,05$). Yani bütün değişkenler normal dağılım göstermiştir.

Buna ilaveten; Tablo 3,

H_0 : Gruplar homojen dağılış göstermektedir.

H_1 : Gruplar homojen dağılış göstermemektedir.

şeklinde oluşturulan hipotez testinin sonuçlarını göstermektedir. Bu bilgiler ışığında; varyansların homojenliği varsayımı RBC değişkeni için sağlanmamıştır ($p<0,05$).

Diğer değişkenler için ise H_0 hipotezinin lehine karar verilmiştir. Yani varyansların homojenlik varsayımı Kİ, WBC ve PLT değişkenleri için sağlanmıştır ($p>0,05$). Bu yüzden Kİ, WBC ve PLT değişkenlerinin grup ortalaması karşılaştırılması için ANOVA testi, RBC değişkeni grup ortalaması karşılaştırılması için “Kruskall-Wallis” parametrik olmayan istatistiksel test kullanılması uygun görülmüştür.

2.5.1 Varyans Analizi Sonuçları

Kİ, WBC ve PLT değişkenlerinin grup ortalaması karşılaştırılması için uygulanan ANOVA testi sonuçları Tablo 4’te verilmiştir. Kİ, WBC ve PLT değişkenleri için;

H_0 : Bütün faktör ortalamaları eşittir ($\mu_C = \mu_{CP} = \mu_{CP+HPE} = \mu_{CP+HOE} = \mu_{HME}$)

H_1 : En az bir faktör ortalaması diğerinden farklıdır

şeklinde oluşturulan hipotez testi, ANOVA testlerinde elde edilen p değerlerinin anlam düzeyi olan 0,05 değerinden küçük olarak elde edildiklerinden dolayı, üç değişken için de H_0 hipotezinin reddedileceğine karar verilir. Buna göre ilgili değişkenlerin kendi içlerindeki faktörlerden en az birinin ortalamasının diğerlerinden farklı olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. ANOVA analiz sonuçları

		Karelerin toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F Hesap	Sig.
Kİ	Gruplar içi	884,916	4	221,229	11,808	,000
	Gruplar arası	655,766	35	18,736		
	Toplam	1540,682	39			
PLT	Gruplar içi	245333,303	4	61333,326	3,510	,016
	Gruplar arası	611534,472	35	17472,413		
	Toplam	856867,775	39			
WBC	Gruplar içi	70,930	4	17,732	10,830	,000
	Gruplar arası	57,308	35	1,637		
	Toplam	128,238	39			

Tablo 4’de de görüldüğü gibi faktör ortalamalarının arasında fark tespit edildiğine göre ($p<0,05$), değişkenler içindeki hangi faktörlerin farklı olduğunu anlamak için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma testleri kullanılmıştır. Tablo 5, 6 ve 7 bu testlerin sonuçlarını göstermektedir.

Tablo 5. Kİ değişkeni için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma test sonuçları

	Grup	n	Subset for alpha = 0,05		
			1	2	3
Tukey HSD	CP	8	4,6150		
	CP+HPE	8		8,5425	
	CP+HME	8		10,7175	
	CP+HOE	8		11,5013	
	C	8			18,9725
	Sig.		1,000	,945	1,000
Duncan	CP	8	4,6150		
	CP+HPE	8		8,5425	
	CP+HME	8		10,7175	
	CP+HOE	8		11,5013	
	C	8			18,9725
	Sig.		1,000	,906	1,000

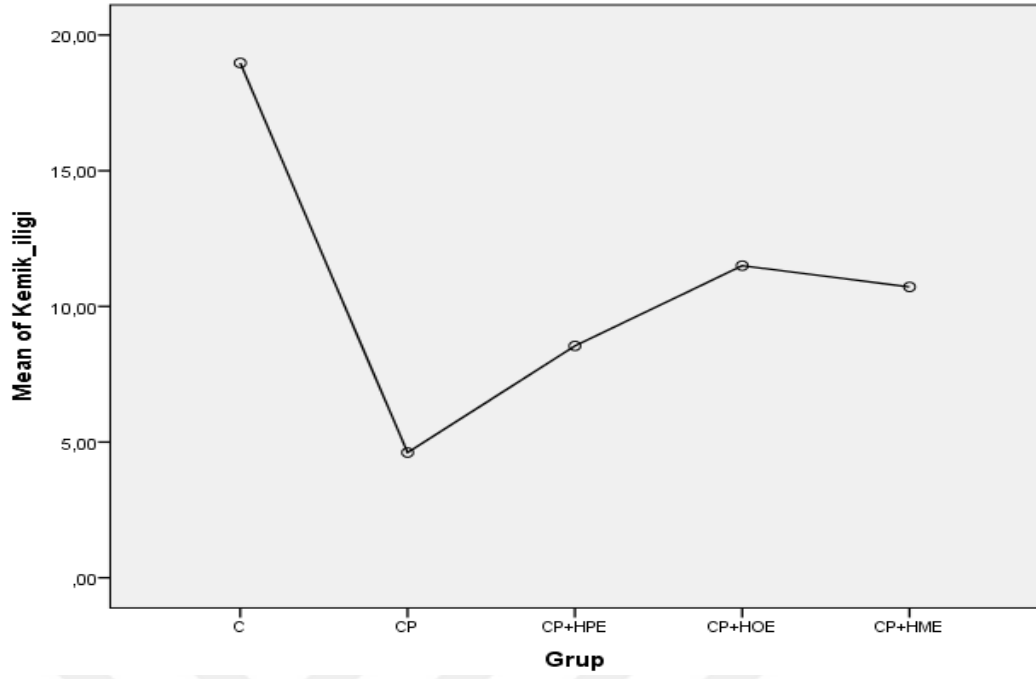
Tablo 6. PLT değişkeni için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma test sonuçları

	Grup	n	Subset for alpha = 0,05	
			1	2
Tukey HSD	CP	8	708,3075	925,1450 1,000
	CP+HPE	8	714,6838	
	CP+HME	8	766,0263	
	CP+HOE	8	781,4600	
	C	8		
	Sig.		,802	
Duncan	CP	8	708,3075	925,1450 1,000
	CP+HPE	8	714,6838	
	CP+HME	8	766,0263	
	CP+HOE	8	781,4600	
	C	8		
	Sig.		,772	

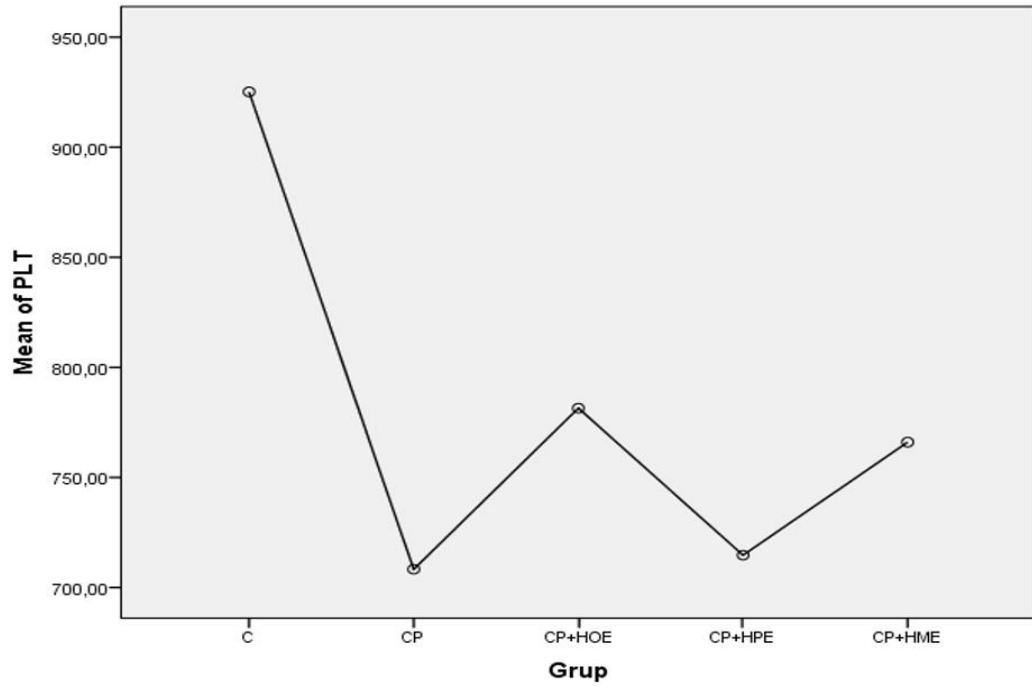
Tablo 7. WBC değişkeni için “Tukey” ve “Duncan” ikili karşılaştırma test sonuçları

	Grup	n	Subset for alpha = 0,05		
			1	2	3
Tukey HSD	CP	8	1,4184	3,3712 3,5885 3,5912 5,6218 1,000 ,997	1,000
	CP+HPE	8			
	CP+HME	8			
	CP+HOE	8			
	C	8			
	Sig.		1,000		
Duncan	CP	8	1,4184	3,3712 3,5885 3,5912 5,6218 1,000 ,749	1,000
	CP+HPE	8			
	CP+HME	8			
	CP+HOE	8			
	C	8			
	Sig.		1,000		

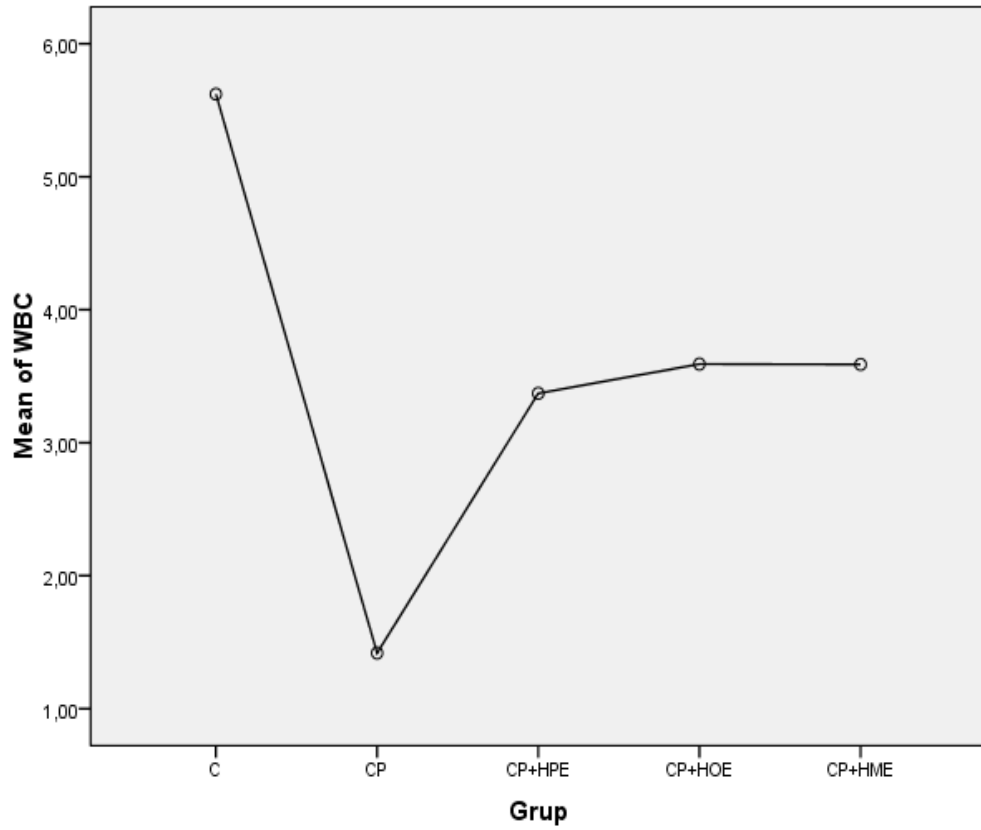
Ayrıca değişkenlere ait faktör ortalamalar grafiği Şekil 4, 5 ve 6’da verilmiştir. Varyans analizi ve ikili karşılaştırma sonuçlarının bu çizimler tarafından da aynı doğrultuda desteklendiği görülmektedir.



Şekil 4. Kİ değişkenine ait faktör ortalamaları



Şekil 5. PLT değişkenine ait faktör ortalamaları.



Şekil 6. WBC değişkenine ait faktör ortalamaları

2.5.2 Kruskall Wallis Test Sonuçları

RBC değişkenlerinin grup ortalaması karşılaştırılması için uygulanan Kruskall-Wallis testi sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. RBC değişkenleri için;

H_0 : Bütün faktör ortalamaları eşittir ($\mu_C = \mu_{CP} = \mu_{CP+HPE} = \mu_{CP+HOE} = \mu_{HME}$)

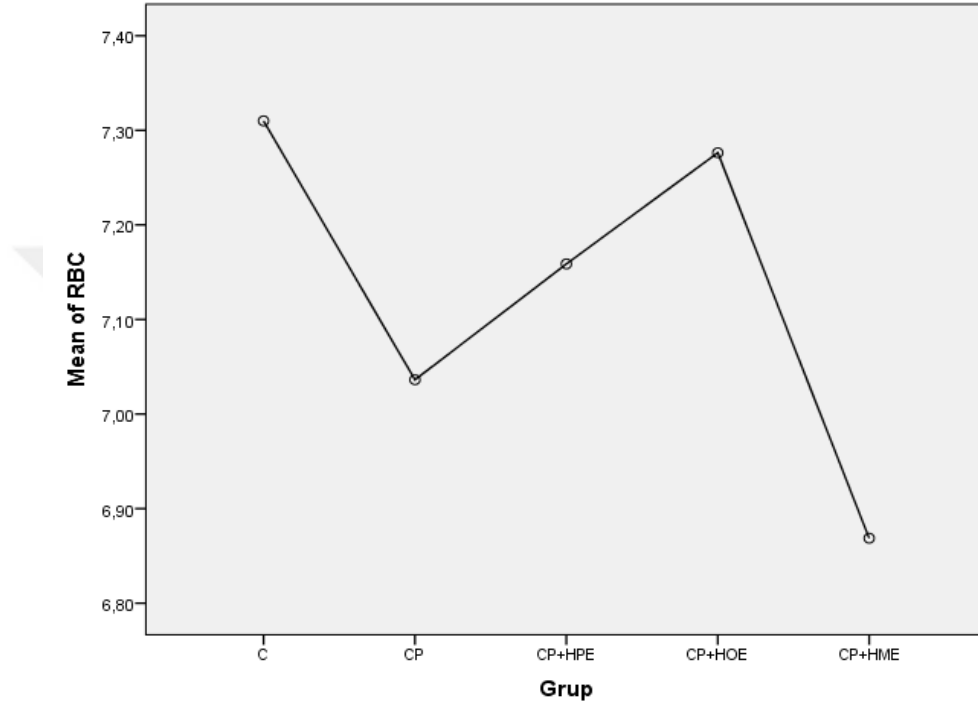
H_1 : En az bir faktör ortalaması diğerinden farklıdır

şeklinde oluşturulan hipotez testi, “Kruskall-Wallis” testinde elde edilen p değerinin anlam düzeyi olan 0,05 değerinden büyük olarak elde edildiğinden dolayı, bu değişken için H_0 hipotezinin reddedilemeyeceğine karar verilir. Buna göre bu değişkenin kendi içindeki grup ortalamalarının eşit olduğu tespit edilmiştir ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 8. Kruskal-Wallis test sonuçları

	RBC
Chi-Square	1,950
Asymp. Sig.	,745

Ayrıca RBC değişkeni gruplarına ait ortalamalar grafiği Şekil’7 de verilmiştir.



Şekil 7. RBC değişkenine ait faktör ortalamaları

3 BULGULAR

Yapılan bu çalışma sonunda elde edilen bulgular 2 kısımda sunulacaktır.

3.1 Kemik İliği Çekirdekli Hücre Sayımına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler

Grup 1 (C) ve Grup 2 (CP), Grup 3 (CP+HPE), Grup 4 (CP+HOE) ve Grup 5 (CP+HME) gruplarına ait Kİ çekirdekli hücre sayımları ve istatistiksel değerlendirmeleri, Tablo 5'deki bulgulara dayalı olarak Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre sırasıyla;

C:18,73±2,43, **CP:**4,70±1,02, **CP+HPE:**8,66±1,79, **CP+HOE:**11,06±1,27 ve **CP+HME:**10,43±2,02 olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında;

- Hasta kontrol (CP) ve Tedavi grupları olan Grup 3, 4 ve 5 (sırasıyla; CP+HPE, CP+HOE, CP+HME); Kontrol (C) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuç bize deney hayvanlarına uygulanan 50 mg/kg CP*'nin Kİ'ni baskıladığını (myelosupresyon) göstermektedir.
- Tedavi Grupları (Grup 3, 4 ve 5); Grup 2 (CP) ile karşılaştırıldığında Kİ çekirdekli hücre sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiş olup ($p<0,05$), bu artış maalesef Grup 1 (C) değerlerine ulaşamamıştır ($p<0,05$).
- Tedavi Grupları ise (Grup 3, 4 ve 5); kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, her ne kadar anlamlı bir fark bulunmasa da ($p>0,05$), kontrol grubu (Grup 1) verilerine en çok yaklaşan Grup 4 (CP+HOE) olmuştur.

3.2 Kan Parametrelerine Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirmeler

3.2.1 Kanda ki Lökosit (WBC) Sayısına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme

Grup 1 (C) ve Grup 2 (CP), Grup 3 (CP+HPE), Grup 4 (CP+HOE) ve Grup 5 (CP+HMO) gruplarına ait kandaki Lökosit (WBC) sayısı ve istatistiksel

değerlendirmeleri, Tablo 7'deki bulgulara dayalı olarak Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre sırasıyla;

C:5,62±0,67, **CP:**1,42±0,26, **CP+HPE:**3,37±0,39, **CP+HOE:**3,59±0,49 ve **CP+HME:** 3,58±0,32 olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında;

- Hasta kontrol (CP) ve Tedavi grupları olan Grup 3, 4 ve 5 (sırasıyla; CP+HPE, CP+HOE, CP+HME); Kontrol (C) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuç bize deney hayvanlarına uygulanan 50 mg/kg CP*'nin lökopeniye (kanda lökosit sayısının düşmesi) yol açtığını göstermektedir.
- Tedavi Grupları (Grup 3, 4 ve 5); Grup 2 (CP) ile karşılaştırıldığında kanda WBC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiş olup ($p<0,05$), bu artış maalesef Grup 1 (C) değerlerine ulaşamamıştır ($p<0,05$).
- Tedavi Grupları ise (Grup 3, 4 ve 5); kendi aralarında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, her ne kadar anlamlı bir fark bulunmasa da ($p>0,05$), kontrol grubu (Grup 1) verilerine yine en çok yaklaşan Grup 4 (CP+HOE) olmuştur.

3.2.2 Kandaki Eritrosit (RBC) Sayısına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme

Grup 1 (C) ve Grup 2 (CP), Grup 3 (CP+HPE), Grup 4 (CP+HOE) ve Grup 5 (CP+HMO) gruplarına ait kandaki eritrosit (RBC) sayısı ve istatistiksel değerlendirmesi, Tablo 8'deki bulgulara dayalı olarak Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre sırasıyla;

C:7,50±0,20, **CP:**7,15±0,79, **CP+HPE:**7,18±0,29, **CP+HOE:**7,29±0,33 ve **CP+HME:**6,83±0,52 olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında;

- Tüm Gruplar (Grup 1, 2, 3, 4 ve 5) kendi içlerinde istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuçlar bize deney hayvanlarına uygulanan 50 mg/kg CP*'nin eritropeniye (kanda eritrosit sayısının düşmesi) yol açmadığını göstermiştir.

3.2.3 Kandaki Trombosit (PLT) Sayısına Ait Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme

Grup 1 (C) ve Grup 2 (CP), Grup 3 (CP+HPE), Grup 4 (CP+HOE) ve Grup 5 (CP+HMO) gruplarına ait; kandaki Trombosit (PLT) sayıları ve istatistiksel değerlendirmeleri, Tablo 6'daki bulgulara dayalı olarak Tablo 9'da verilmiştir. Buna göre sırasıyla;

C:926,26±33,03, **CP:**707,20±22,46, **CP+HPE:**719±118,03, **CP+HOE:**780,75±58,50 ve **CP+HME:**771,25±63,33 olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında;

- Hasta kontrol (CP) ve Tedavi grupları olan Grup 3, 4 ve 5 (sırasıyla; CP+HPE, CP+HOE, CP+HME); Grup 1 (C) ile karşılaştırıldığında da PLT düzeyinde istatistiksel olarak azalış gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu sonuç bize deney hayvanlarına uygulanan 50 mg/kg CP*'nin trombositopeniye (kanda trombosit sayısının düşmesi) yol açtığını göstermektedir.
- Hasta kontrol (CP); Tedavi grupları olan Grup 3, 4 ve 5 (sırasıyla; CP+HPE, CP+HOE, CP+HME) ile karşılaştırıldığında PLT düzeyinde istatistiksel olarak herhangi bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bu sonuç ise; 50 mg/kg CP*'nin yol açtığı trombositopeniye karşı *Hypericum* ekstratlarının olumlu ya da olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir.
- Trombositopeni açısından her ne kadar *Hypericum* ekstratları etkili olmasa bile kontrol grubu (Grup 1) verilerine yine en çok yaklaşan Grup 4 (CP+HOE) olmuştur.

Tablo 9. Grup 1, 2, 3, 4 ve 5'e ait Kİ, WBC, RBC ve PLT düzeyleri ve istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

GRUPLAR	KEMİK İLİĞİ K/ μ L (Ort $\pm$ Std. Hata) n=8	WBC K/ μ L (Ort $\pm$ Std. Hata) n=8	RBC M/ μ L (Ort $\pm$ Std. Hata) n=8	PLT K/ μ L (Ort $\pm$ Std. Hata) n=8
Grup 1 (C)	18,73 $\pm$ 2,43 ²³⁴⁵	5,62 $\pm$ 0,67 ²³⁴⁵	7,50 $\pm$ 0,20	926,26 $\pm$ 33,03 ²³⁴⁵
Grup 2 (CP)	4,70 $\pm$ 1,02 ¹³⁴⁵	1,42 $\pm$ 0,26 ¹³⁴⁵	7,15 $\pm$ 0,79	707,20 $\pm$ 22,46 ¹
Grup 3 (CP+HPE)	8,66 $\pm$ 1,79 ¹²	3,37 $\pm$ 0,39 ¹²	7,18 $\pm$ 0,29	719 $\pm$ 118,03 ¹
Grup 4 (CP+HOE)	11,06 $\pm$ 1,27 ¹²	3,59 $\pm$ 0,49 ¹²	7,29 $\pm$ 0,33	780,75 $\pm$ 58,50 ¹
Grup 5 (CP+HME)	10,43 $\pm$ 2,02 ¹²	3,58 $\pm$ 0,32 ¹²	6,83 $\pm$ 0,52	771,25 $\pm$ 63,33 ¹

¹: Grup 1 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark önemlidir (p<0,05).

²: Grup 2 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark önemlidir (p<0,05).

³: Grup 3 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark önemlidir (p<0,05).

⁴: Grup 4 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark önemlidir (p<0,05).

⁵: Grup 5 ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark önemlidir (p<0,05).

4 TARTIŞMA

Kanser dünya nüfusunu ilgilendiren önemli bir sağlık problemini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün paylaştığı veriler değerlendirildiğinde kanser ölüm sebepleri arasında ikinci sırada olup, 2015 yılı içerisinde 8.8 milyon kişi kanser nedeniyle kaybedilmiştir. Bugün için her altı ölümden birinin nedeninin kanser olduğu belirlenmiştir. Kanser; DNA hasarları sebebi ile gen mutasyonlarının gen ekspresyonunu değişime uğratması sonucunda, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile meydana gelen önemli bir hastalıktır (Ewald, 2015).

Günümüzde kanser tedavisinde en çok kullanılan ve ciddi yan etkilere yol açtığı da bilinen ağır kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi girişimleri içermektedir. Kanser kemoterapisinde en çok kullanılan ve oldukça fazla yan etkisi olduğu bilinen siklofosfamid, alkilleyici kimyasal bir ajan olup bağışıklık sistemini baskılamaktadır (Ayhancı ve ark., 2009; Yıldız ve ark., 2019; Bayramoğlu, 2007). CP*'nin en önemli yan etkileri Kİ baskılanması sonucu gelişen lökopeni ve trombositopenidir (Bayramoğlu, 2007; Yıldız ve ark., 2018).

CP*, neredeyse yarım asırdır klinik kullanımda olan kemoterapik bir ilaç olup başta kronik lenfositik lösemi, lenfoma, yumuşak doku ve osteojenik sarkom ve solid tümörler olmak üzere, otoimmün ve immün aracılı pek çok hastalığın tedavisi için kullanımı konusunda çok fazla deneyim mevcuttur. Maalesef CP* kullanımı ile karaciğer, böbrek, mesane, testis, beyin gibi birden fazla doku ve organda oluşan sitotoksositeye yönelik etkiler bulunmaktadır. Bu yan etkileri düzeltmeye ya da önlemeye yönelik yaklaşımlar sınırlıdır. CP*'nin sitotoksik yan etkilerinden korunmak için bazı antioksidan özelliği bilinen ajanlar kullanılabilir (Ayhancı ve ark., 2008). Son zamanlarda doğal fenolik bileşiklerin metabolizmada oynadıkları rolün anlaşılması için yapılan birçok deneysel ve klinik çalışmalar mevcuttur. Abiodun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada *Amaranthus viridis* (Linn.) yaprak özütünün, CP* ile indüklenen nöro-endokrin disfonksiyon ve üreme toksisitesi üzerine olumlu etkiler gösterdiğini bildirmişlerdir (Abiodun ve ark., 2016).

2018 yılında Cengiz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma da deneysel olarak CP* ile oluşturulmuş hematoksisitede uçucu yağların temel bileşeni olan ve antioksidan özellikleri bilinen Karvakrolün kan ve Kİ'nin de olası koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada; Karvakrolün 5 ve 10 mg/kg dozları, lökosit, trombosit ve Kİ çekirdekli hücre sayılarının sadece CP* verilen gruplara göre önemli bir oranda arttığını göstermişlerdir (Cengiz ve ark., 2018). Ayhancı ve arkadaşları da, uygun konsantrasyonda Seleno-L-metiyoninin CP*'den kaynaklı hasarın tedavisinde potansiyel olarak etkili bir ilaç olabileceğini ve CP* toksisitesinin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabileceğini söylemişlerdir (Ayhancı ve ark., 2008). Acar, 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada ise; CP* kaynaklı hepatotoksitenin önlenmesinde, hücre koruyucu özellikleri ve güçlü antioksidan olduğu bilinen Selenyumun farklı iki dozlarda deneyerek (0.5 ve 1 mg/kg) olası koruyucu etkisi araştırmıştır çalışma sonunda selenyumun CP* kaynaklı hasarın giderilmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir (Acar, 2015). Patra ve ark. 2012'de CP*'nin neden olduğu miyelosupresyonu ve oksidatif stres hasarına karşı Sinnamik asitin etkili olabileceğini göstermişlerdir (Patra ve ark., 2012).

Russo ve ark. yaptıkları çalışmada HP'nin hafif dereceli depresyon tedavisinde halihazırda kullanılan bazı antidepresan ilaçlarla karşılaştırılabilir bir antidepresan etkinliğe sahip olduğunu söylemişlerdir (Russo ve ark., 2013).

Gamboa-Gómez ve arkadaşları 2015'te yaptıkları çalışmada HP için obezite önleyici etki mekanizmalarının olduğunu bu mekanizmalardan biri olan, sinaptozomlar içinde bulunan ve artan serotonin sinaptozomal alımını inhibe eden serotonin miktarı ve serotonin seviyesi gıda alımını azalttığını ve iştahı önlediğini, ayrıca HP obezite ile ilişkili olan komplikasyonlara karşı da etki gösterdiğini söylemişlerdir (Gamboa-Gómez ve ark., 2015).

Senturk ve ark. 2012 yılında sıçanlarda renal (böbrek) iskemi/reperfüzyon modeli ile oluşturulmuş serbest radikal hasarına karşı HO yapraklarına ait ekstreler deneyerek, HO renoprotektif (böbrek koruyucu) etkisini çeşitli parametreler ile ortaya koymuşlardır (Senturk ve ark., 2012).

Bayramoglu ve ark. 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada ise; Hepatik (karaciğer) iskemi-reperfüzyon modeli ile oluşturulan oksidatif stres hasarına karşı, antioksidan

özelliği bilinen HP'nin hepatoprotektif (karaciğer koruyucu) etkilerini ortaya koymuşlardır (Bayramoglu ve ark., 2014).

Yıldız ve ark., 2018 yılında yaptıkları çalışmada; zengin fenolik içeriğe sahip ve antioksidan özelliği bilinen *Hypericum triquetrifolium Turra.*'nin, CP* kaynaklı kardiyotoksisite üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (Yıldız ve ark., 2018).

Can ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada; 150 mg/kg tek doz CP*'nin ip olarak uygulandıktan sonra, testis dokusundaki hasara karşı tek doz 100 mg/kg *Hypericum triquetrifolium Turra.* metanol tohum ekstrelerini (HTE) ip olarak verip, CP* kaynaklı testis dokusu hasarına karşı muhtemel etkilerini araştırmışlardır. Bu amaçla kan ve serum ölçümlerin yanı sıra testis dokusunda Apoptatik indeks, Kaspaz-3, TOS, MDA, OSI, SOD, CAT, GSH ve TAC'a (bakınız kısaltmalar dizini) bakılmış aynı zamanda testis dokusunun histopatolojik skorlanması yapılmıştır. Bu bilgiler ışığında; antioksidatif ve antiapoptatik özelliği bilinen, HTE'nin CP* kaynaklı testis hasarının önlenmesinde yardımcı olabileceği fikrini öne sürmüşlerdir (Can ve ark., 2020).

Yaghobi ve Mirazı, 2016 yılında yaptıkları çalışmada; CP*'nin 15 mg/kg/gün dozunu ip olarak uygulayıp CP* hasarına karşı, HP'a ait hidroetanolik yaprak ekstrelerinin üç farklı dozunu (100, 200, 400 mg/kg/gün ip olarak) uygulayarak bazı kan parametreleri üzerine (RBC, WBC, HCT, Hb ve PLT) etkilerini araştırmışlardır. Bu parametreler ışığında HP'nin hidroetanolik yaprak ekstrelerinin içeriğinde bulunan antioksidan ve flavonoid bileşikler sayesinde CP* hasarına karşı Kİ'yi koruyabileceğini öne sürmüşlerdir (Yaghobi ve Mirazı, 2016).

Yine Yaghobi ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmada; CP*'nin 15 mg/kg dozunu ip olarak uygulayıp CP*'nin hasarına karşı, HP'a ait hidroetanolik yaprak ekstrelerinin üç farklı dozunu (100, 200, 400 mg/kg/ ip olarak) uygulayarak bazı anemi ve serum-demir (RBC, HCT, Hb ve Demir) seviyesine etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak; Hyp ekstratlarının CP*'nin Kİ hasarına karşı koruyabileceğini ve kan parametreleri ile serum-demir seviyesini normal seviyelere çektiğini göstermiştir (Yaghobi ve ark., 2017).

Yıldız ve ark. 2019 yılında Wistar cinsi albino sıçanlarda yaptıkları çalışmada; CP*’nin 150 mg/kg tek dozunu ip olarak uygulayıp CP* hasarına karşı; HTE 25, 50, 100 mg/kg dozlarını ip olarak 6 gün boyunca uygulayıp HTE’nin CP* hasarına karşı olası koruyucu etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada; HTE’nin güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu 25, 50 mg/kg HTE’nin serum ALT, ALP ve LDH düzeyinde CP* hasarına karşı koruduğunu ve HTE’nin yüksek antioksidan kapasitesi sebebi ile kan, Kİ ve karaciğer dokusunda dozdan bağımsız olarak CP* hasarına karşı etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada; 150 mg/kg CP* dozu Kİ çekirdekli hücre sayısında istatistiksel olarak ileri derecede düşüşe yol açtığını fakat özellikle 50 mg/kg HTE’nin CP* hasarına karşı Kİ’ni koruduğu istatistiksel olarak göstermişlerdir, bu yönü ile bu çalışma Kİ çekirdekli hücre sayısı açısından çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada kandaki WBC sayısında 150 mg/kg CP* etkisine karşı 50 mg/kg HTE’nin etkili olduğunu söylemişlerdir ve Kİ çekirdekli hücre sayısındaki bu durum RBC ve PLT’de ki hücre sayımlarında da gözlenmiştir (Yıldız ve ark., 2019).

Bu literatür bilgileri ışığında; yaptığımız bu deneysel çalışmada, öncelikle kanser başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılan CP* yüksek dozlarda kullanılabilmesine olanak sağlamak ve CP*’nin yan etkilerinin azaltılması noktasında antioksidan özelliği bilinen Hyp türlerinden HP, HM ve HO’un yaprak metanol ekstreleri (HPE, HME ve HOE) kullanıldı.

5 SONUÇ VE ÖNERİLER

5.1 Sonuç

Yapılan bu çalışmada sonuç olarak;

1. CP* sitotoksitesinde; Hyp türlerine ait yaprak metanol ekstratlarının (HPE, HOE ve HME); Kİ, WBC, RBC ve PLT hücreleri sayısı üzerine etkileri belirlendi.
2. Kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda Kİ çekirdekli hücre sayısında azalış gözlemlendi.
3. Tedavi gruplar (3, 4 ve 5) Grup 2 (Hasta Kontrol) ile karşılaştırıldığında Kİ çekirdekli hücre sayısı açısından istatistiksel olarak önemli artış gözlenmiş olup bu artış kontrol değerlerine ulaşmasa da en yüksek değerler Grup 4’de (CP+HOM) gözlenmiştir.
4. Kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda WBC sayısında azalış gözlemlendi.
5. Tedavi gruplar (3, 4 ve 5) Grup 2 (Hasta Kontrol) ile karşılaştırıldığında WBC sayısı açısından istatistiksel olarak önemli artış gözlenmiş olup bu artış kontrol değerlerine ulaşmasa da en yüksek değerler Grup 4’de (CP+HOM) gözlenmiştir.
6. Tüm gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında RBC düzeyinde istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi.
7. Tedavi grupları (3, 4 ve 5) Grup 2 (Hasta Kontrol) ile karşılaştırıldığında PLT düzeyinde istatistiksel olarak her ne kadar bir fark gözlenmemiş ise de en yüksek değerler Grup 4’de (CP+HOM) gözlenmiştir.

Sonuç olarak; Kİ çekirdekli hücre sayısı ve kanda WBC sayısının bakımından, Tedavi Grupları (Grup 3, 4 ve 5) Hasta Kontrol Grubuyla (Grup 2) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli derecede artış olmasına rağmen gözlenen bu artış kontrol grubu (Grup 1) değerlerine yaklaştıramasa da en yüksek değerler Grup 4’de (CP+HOM) gözlenmiştir. CP* kullanımının yan etkilerinden olan Kİ ve PLT baskılanmasının çalışmamızda kullanılan 3 farklı *Hypericum* türleri ile (*H. perforatum*, *H. montbretii*, *H. origanifolium*) kısmen de olsa düzeltilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca; Kİ, WBC ve PLT değerleri göz önünde tutulduğunda, CP*

hasarına karşı, istatistiksel olarak olmasa da en yüksek korumanın sırası ile HOE > HME > HPE olduğu gözlenmiştir.

5.2 Öneriler

Bu bulguların ışığında, öncelikle kanser başta olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılan CP*'nin yüksek dozlarda uygulanabilmesi ve yan etkilerinin azaltılmasında Hyp türlerinin tedaviye destek olarak kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Kİ, WBC ve PLT değerleri göz önün de tutulduğun da, CP* hasarına karşı, istatistiksel olarak olmasa da en yüksek korumanın sırası ile HOE > HME > HPE olduğu söyleyebiliriz. Dünya da Hyp türleri arasında en çok bilinen tür HP olmasına rağmen HO ve HM'nin de benzer hatta daha fazla etkili olabileceği düşüncesindeyiz. Bunun yanı sıra; bu çalışmada kullanılan Hyp türlerine (HP, HO ve HM) ait yaprak metanol ekstratlarının (HPE, HOE ve HME) farklı sürelerde ve dozlarda kullanılarak, ya da farklı deneysel modellerde de daha kapsamlı araştırmalar da denenmesine gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

- Abiodun, A.O., Esther, O.O., Hristiyan, E.I., Aderonke, A.K. ve Ayowole, İ., 2016. Neuro-endocrine effects of aqueous extract of *Amaranthus viridis* (Linn.) leaf in male Wistar rat model of cyclophosphamide-induced reproductive toxicity, *Toxicology Reports*, 608-619.
- Acar, Ö., 2015. Sıçanlarda siklofosfamid nedenli hepatotoksistide oksidatif stres ve karaciğer hasarına karşı selenyumun koruyucu etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Akgöz, Y. ve Toker, Z., 2013. Antioxidant and antimicrobial effects of the *Hypericum retusum* Aucher plants extracts prepared in various solvents. *Fresenius Environmental Bulletin*, 22: 493-1-499.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. ve Watson, J., 2002. Molecular biology of the cell, Garland Science, New York, 0-8153-3218-1.
- Ayan, A. K. ve Çırak, C., 2008. Hypericin and Pseudohypericin Contents in Some *Hypericum*. Species Growing in Turkey, *Pharmaceutical Biology*, 46(4): 288-291.
- Ayhancı, A., 1997. Siklofosfamid sitotoksitesinin çinko ile etkilesimi, Doktora tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Ayhancı, A., Uyar, R., Aral, E., Kabadere, S. ve Appak, S., 2008. Protective effect of zinc on cyclophosphamide-induced hematotoxicity and urotoxicity, *Biological Trace Element Research*, 126(3): 186-193.
- Ayhancı, A., Yaman, S., Appak, S. ve Gunes, S., 2009. Hematoprotective effect of Seleno-L-Methionine on cyclophosphamide toxicity in rats, *Drug and Chemical Toxicology*, 32(4): 424-428.
- Bayramoglu, G., Bayramoglu, A., Engur, S., Senturk, H., Ozturk, N. ve Colak, S., 2014. The hepatoprotective effects of *Hypericum perforatum* L. on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats, *Cytotechnology*, 66:443-448
- Bayramoğlu, G., 2007. Sıçanlarda siklofosfamid ile oluşturulmuş oksidatif strese karşı silmarinin olası koruyucu etkileri, Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Bertoli, A., Cırak, C. ve Seyis, F., 2015. *Hypericum organifolium* Willd.: The essential oil composition of a new valuable species, *Industrial Crops and Products*, 77:676-679.
- Bertram, G., 2012. Basic Clinical Pharmacology. 12th Edition, 956 s.
- Biol, S. C., 2015. A Broad-spectrum integrative design for cancer prevention and therapy, *HHS Public Access*, 35:S276-S304.
- Boran, R., 2018. Investigations of anti-aging potential of *Hypericum organifolium* Willd. for skincare formulations, *Industrial Crops & Products*, 118: 290-295.
- Can, Ö. D., İsmail, İ. B., Öztürk, Y., Öztürk, N., Potoğlu-Erkara, İ., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S. ve Maggi, F., 2011. New antidepressant drug candidate: *Hypericum montbretti* extract, *Natural Product Research* 25:15, 1469-1472.
- Can, S., Yıldız, C.S., Keskin, C., Sahintürk, V., Cengiz, M., Başköy, S.A., Ayhancı, A. ve Akıncı, G., 2020. Investigation into the protective effects of *Hypericum*

- Triquetrifolium Turra* seed against cyclophosphamide-induced testicular injury in Sprague Dawley rats, *Drug and Chemical Toxicology*, doi:10.1080/01480545.2020.1856130, (makale basımda).
- Chen, S. S., Zhang, Y., Lu, Q. L., Lin, Z. ve Zhao, Y., 2016. Preventive effects of cedrol against alopecia incyclophosphamide-treated mice, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 46: 270–276.
- Cırak, C. ve Kurt, D., 2014. Önemli tıbbi bitkiler olarak *Hypericum* türleri, *Anadolu Journal of Aegean Agricultural Research Institute*, 24 (1): 42 - 58.
- Cırak, C., Radusiene, J., Ivanauskas, L. ve Janulis, V., 2006. Variation of bioactive secondary metabolites in *Hypericum organifolium* during its phenological cycle, *Acta Physiologiae Plantarum*, 29:197–203
- Coskun, I., Tayfun, Uzbay, I., Ozturk, N. ve Ozturk, Y., 2006. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in wistar rats. *Fundam Clin Pharmacol* 20:481–488.
- Eminağaoğlu, Ö., 2015. Artvin’ın doğal bitkileri. Esenyurt İstanbul, 285 s.
- Erkara, I. ve Tokur, S., 2004. Morphological and anatomical investigations on some *Hypericum L. species* growing naturally in and around Eskisehir, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2): 97-105.
- Ewald, P.W. ve Ewald, H.A., 2015. Infection and cancer in multicellular organisms, *Philosophical Transactions B*, 370: 20140224.
- Fouad, A. A., Qutub, H. O. ve Al-Melhim, W. N. 2016. Punicalagin alleviates hepatotoxicity in rats challenged withcyclophosphamide, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 45 158–162.
- Gamboa-Gómez, C.I., Rocha-Guzmán, N.E., Gallegos-Infante, J.A., Martha, R. Moreno-Jiménez, M.R., Vázquez-Cabral, B.D. ve González-Laredo, R.F., 2015. Plants with potential use on obesity and its complications, *EXCLI Journal Experimental and Clinical Sciences*,14: 809-31.
- Jiramongkol, Y. ve Lam, E., 2020. FOXO transcription factor family in cancer and metastasis, *Cancer and Metastasis Reviews*, 39:681–709.
- Kawabata, T.T., Chapman, M.Y., Kim, D.H., Stevens, W.D. ve Holsapple, M.P., 1990. Mechanism of in vitro immunosuppression by hepatocyte generated cyclophosphamide metabolites and 4-hydroxi cyclophosphamide, *Biochemical Pharmacology*, 40(5): 927-935.
- Kumar, K.B.H. ve Kuttan, R., 2005. Chemoprotective activity of an extract of *Phyllanthus amarus* against cyclophosphamide induced toxicity in mice, *Phytomedicine*, 12, 494-500.
- Maccubbin, A.E., Caballes, L., Riordan, J.M., Huang, D.H. ve Gurtoo, H.I., 1991. A cyclophosphamide/DNA phosphoester adduct formed in vitro and in vivo, *Cancer Research*, 51(3), 886-92.
- Meirelles, G. C., Bridi, H., Poser, G. L. ve Nemitz, M. C., 2019. *Hypericum species*: an analysis on the patent technologies, *Fitoterapia*, 139 – 104363.
- Ocak, A., Savaroglu, F., Erkara, İ. ve Koyuncu, O., 2009. *Hypericum sechmenii* (Hypericaceae), a new species from central Anatolia, Turkey, *Annales Botanici Fennici*, 46(6):591-594.
- Ozturk, N., Tunçel, M. ve Erkara, I., 2009. Phenolic compounds and antioxidant activities of some *Hypericum* ssp.: A comparative study with *H. perforatum*. *Pharmaceutical Biology*, 47(2):120–127.
- Öztürk, H., 2020. Doğadaki Hazine. Altındağ Ankara, 85, 86 s.

- Patra, K., Bose, S., Sarka, S., Rakshit, J., Jana, S., Mukherjee, A., Roy, A., Manda, D. P. ve Bhattacharjee, S., 2012. Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid, *Chemico-Biological Interactions*, 195:231-239.
- Peraz –Herrero, E. ve Fernandez-Mederde, A., 2015. Advance targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 93:52-79.
- Pınar, R., Salepci, T. ve Afşar, F., 2003. Assessment of quality of life in Turkish patients with cancer, *Turkish Journal of Cancer*, 33(2):96-101.
- Russo, E., Scicchitano, F., Whalley, B.J., Mazzitello, C., Ciriaco, M., Esposito, S., Patanè, M., Upton, R., Pugliese, M., Chimirri, S., Mammi, M., Palleria, C. ve Sarro, G.D., 2014. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug–drug interactions, *Phytotherapy Research*, 28 (5): 643-55.
- Senthilkumar, S., Yogeeta, S. K., Subashini, R. ve Devaki, T., 2006. Attenuation of cyclophosphamide induced toxicity by squalene in experimental rats, *Chemico-Biological Interactions* 160, 252-260.
- Senturk, H., Kabay, S., Ozden, H., Bayramoglu, G., Ustuner, M.C., Ozturk, N., Güven, G., Kutlu, A., Bilgi, G., Ustuner, D. ve Gunes H.V., 2012. The protective effect of *Hypericum origanifolium* in experimental renal ischemia/reperfusion injury in rats, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 7(33) 2306-2312.
- Silva, A.R., Taofiq, O., Ferreira, I. ve Barros, L., 2021. *Hypericum* genus cosmeceutical application – A decade comprehensive review on its multifunctional biological properties, *Industrial Crops & Products*, 159: 113053.
- URL-1. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığının resmi internet sitesi, <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/> Erişim (27.01.2021 23.03).
- Uzbay, I. T., Coskun, I., Kayir, H., Ozturk, N. ve Ozturk, Y., 2007. Extract of *Hypericum perforatum* blocks caffeine-induced locomotor activity in mice: a possible role of nitric oxide. *Phytother*, 21:415–419.
- Wang, J., Tong, X., Li, P., Cao, H. ve Su, W., 2012. Immuno-enhancement effects of Shenqi Fuzheng Injection on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 139 (2012)788-795.
- Wang, L., Albasi, C., Faucet-Marquis, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Dorandeu, C., Marion, B. ve Causserand, C., 2009. Cyclophosphamide removal from water by nanofiltration and reverse osmosis membrane. *Water Research*, 43(17): 4115-22.
- Yaghobi, L. ve Mirazı, N. 2016. the effect of hydro-alcoholic extract of *Hypericum perforatum* L. on some blood parameters in male rats treated with cyclophosphamide, *Armaghan Danesh*, 21(2): 135-147.
- Yaghobi, L., Mirazı, N. ve Gholami, M., 2017. Study of *Hypericum perforatum* hydroethanolic leaf's extract on anemia & serum iron in male rats induced with cyclophosphamide, *medical journal tabriz university of medical sciences and health services*. 39(4):86-94.
- Yaşar, Ş. N., Can, Ö. D., Öztürk, N., Ricciutelli, M., Vittori, S. ve Maggi, F., 2013. Central nervous system activities of *Hypericum origanifolium* extract via gabaergic and opioidergic mechanisms, *Phytotherapy Research*, 27(6):877-884.

- Yıldız, C.S., Keskin, C., Sahintürk, C. ve Ayhancı, A., 2019. A histopathological, immunohistochemical and biochemical investigation on the *in vitro* antioxidant, myeloprotective, hematoprotective and hepatoprotective effects of *hypericum triquetrifolium* seed extract against cyclophosphamide-induced toxicity, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, doi.org/10.1590/1678-4324-2019180345 (makale basımda).
- Yıldız, S., Keskin, C., Şahintürk, V. ve Ayhancı, A., 2018. Cardioprotective effects of *Hypericum triquetrifolium* Turra. against cyclophosphamide related cardiotoxicity in rats, *Marmara Pharmaceutical Journal*, 22 (3): 374-385.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı:	Yeliz GÜNER KAMAR			Fotoğraf
Doğum Yeri:				
Doğum Tarihi:				
Medeni Durumu:	EVLİ			
Öğrenim Durumu				
Derece	Okulun Adı	Program	Yer	Yıl
İlköğretim	Cumhuriyet İlköğretim Okulu		Ardanuç	2005
Ortaöğretim	Cumhuriyet Ortaöğretim Okulu		Ardanuç	2008
Lise	İskender Paşa Anadolu Lisesi		Ardanuç	2012
Lisans	Artvin Çoruh Üniversitesi	Fen Bilimleri Öğretmeni	Artvin	2017
İş Deneyimi:	MEB’de Fen Bilimleri Öğretmeni			