

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ISIRGAN OTU (*Urtica dioica* L.)’NUN
DİMETİLBENZANTRASEN (DMBA) UYGULANAN TAVŞANLARDA
BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE BAZI
TÜMÖR MARKIRLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Gökhan OTO
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İdris TÜREL

VAN-2007

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ISIRGAN OTU (*Urtica dioica L.*)’NUN
DİMETİLBENZANTRASEN (DMBA) UYGULANAN TAVŞANLARDA
BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE BAZI
TÜMÖR MARKIRLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Gökhan OTO
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. İdris TÜREL

VAN-2007

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2006 SBE D50 nolu proje ile desteklenmektedir.

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ISIRGAN OTU (*Urtica dioica* L.)’NUN
DİMETİLBENZANTRASEN (DMBA) UYGULANAN TAVŞANLARDA
BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK PARAMETRELER VE BAZI
TÜMÖR MARKIRLARI ÜZERİNE ETKİSİ**

Veteriner Hekim Gökhan OTO
FARMAKOLOJİ ve TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Orhan YILMAZ

Üye
Prof.Dr. Gürdal DAĞOĞLU

Üye
Prof.Dr. Ramazan ŞEKEROĞLU

Üye
Doç.Dr. İdris TÜREL

Üye
Doç.Dr. Ali ŞAHİN

TEZ KABUL TARİHİ

12 / 01 / 2007

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında destek ve katkılarda bulunan danışman hocam sayın Doç. Dr. İdris TÜREL'e, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Orhan YILMAZ'a, Doç Dr. Ali ŞAHİN'e, Doç.Dr. Ali ERTEKİN'e, tezin istatistik hesaplamalarını yapan Yrd. Doç.Dr. Abdullah YEŞİLOVA'ya, tezin kan analizlerinde yardımcı olan Araş.Gör.Leyla ASLAN ve Araş. Gör. Bahat COMBA'ya; tezin uygulama aşamasında desteklerinden dolayı Merkezi Laboratuvar Müdürlüğü çalışanlarına ve YYÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, tezimize maddi destek sağlayan Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
Teşekkür.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VI
Şekiller ve Tablolar Dizini.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tıbbi bitkiler.....	3
2.1.1.Bitkilerle tedavide bilinmesi gereken bazı kavramlar.....	3
2.1.2. Bitkisel ilaçlar.....	5
2.1.3. Isırgan otu (<i>Urtica dioica L.</i>).....	6
2.2. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve DMBA.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Gereçler.....	17
3.1.1. Canlı gereçler.....	17
3.1.2. Kimyasal gereçler.....	17
3.1.3. Diğer gereçler.....	17
3.2. Yöntem.....	17
3.2.1. Deney hayvanlarının seçilmesi ve hazırlanması.....	17
3.2.2.Çalışma yeri ve şartları.....	18
3.2.3. Bitki ekstraksiyonu.....	18
3.2.4. Toksik madde.....	19
3.2.5. Uygulama.....	19
3.3. İstatistiksel analizler.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65
ÖZET.....	76
SUMMARY.....	77
KAYNAKLAR.....	78
ÖZGEÇMİŞ.....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR

M.Ö.	: Milattan önce
WHO	: Dünya Sağlık Teşkilatı
DMBA	: 7,12 Dimetilbenz[a]antrasen
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
NF-Kappa B	: Nükleer faktör kappa B
KCl	: Potasyum klorür
DNA	: Deoksiribonükleik asit
PAH	: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
3-MC	: 3-metilkolantren
CA	: Kanser antijen
AFP	: Alfa Feto Protein
ALP	: Alkalen Fosfataz
BHT	: Bütillenmiş hidroksi toluen
PG	: Propil gallate
TBHQ	: tert – butilhidroquinon
SOD	: Süperoksitdismutaz
GSH	: Glutatyon
BHA	: tert-bütil hidroksianisol
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
GGT	: Gamma Glutamil Transpeptidaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoproteinler
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoproteinler
GLOB	: Globülin
Ca	: Kalsiyum

Mg	: Magnezyum
P	: Fosfor
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor

ÇİZELGELER

Çizelge 1. Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 0. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları	22
Çizelge 2. Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 15. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.....	23
Çizelge 3. Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 30. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları	24
Çizelge 4. Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 45. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları	25
Çizelge 5. Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 60. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları	26
Çizelge 6. Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 150. gün'de bazı biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları	27
Çizelge 7. Hemoglobin düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	28
Çizelge 8. Alyuvar düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	29
Çizelge 9. Nötrofil düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	30
Çizelge 10. Eosinofil düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	31
Çizelge 11. Lenfosit düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	32
Çizelge 12. Monosit düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	33

Çizelge 13. Hematokrit değeri düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	34
Çizelge 14. ALT düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	35
Çizelge 15. AST düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	36
Çizelge 16. LDH düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	37
Çizelge 17. Gamma Glutamil Transferaz enzimi düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	38
Çizelge 18. Kreatinin düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	39
Çizelge 19. URE düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	40
Çizelge 20. Ürik Asit düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	41
Çizelge 21. HDL düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	42
Çizelge 22. VLDL düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	43
Çizelge 23. LDL düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	44
Çizelge 24. Trigliserid düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	45
Çizelge 25. Kolesterol düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	46
Çizelge 26. Glukoz düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	47
Çizelge 27. Albumin düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	48

Çizelge 28. Total Protein düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	49
Çizelge 29. Amilaz düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	50
Çizelge 30. Direkt Bilurubin düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	51
Çizelge 31. İndirekt Bilurubin düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	52
Çizelge 32. Total Bilurubin düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	53
Çizelge 33. GLOB düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	54
Çizelge 34. Kalsiyum düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	55
Çizelge 35. Magnezyum düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	56
Çizelge 36. Fosfor düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	57
Çizelge 37. Sodyum düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	58
Çizelge 38. Potasyum düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	59
Çizelge 39. Klor düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	60
Çizelge 40. CA 19-9 düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	61
Çizelge 41. AFP düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	62
Çizelge 42. Tavşanlardaki denetimler arası kilo değişimlerine ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.....	63

Çizelge 43. Tavşanların ağırlık düzeyleri bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.....	63
--	----

ŞEKİLLER

Şekil 1. Hemoglobin düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	28
Şekil 2. Alyuvar düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.	29
Şekil 3. Nötrofil düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	30
Şekil 4. Eosinofil düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği	31
Şekil 5. Lenfosit düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.	32
Şekil 6. Monosit düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	33
Şekil 7. Hematokrit değer düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	34
Şekil 8. ALT düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	35
Şekil 9. AST düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	36
Şekil 10. LDH düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	37
Şekil 11. Gamma Glutamil Transferaz düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	38
Şekil 12. Kreatinin düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	39
Şekil 13. URE düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	40

Şekil 14. Ürik asit düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	41
Şekil 15. HDL düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	42
Şekil 16. VLDL düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	43
Şekil 17. LDL düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	44
Şekil 18. Trigliserid düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	45
Şekil 19. Kolesterol düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	46
Şekil 20. Glukoz düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	47
Şekil 21. Albumin düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	48
Şekil 22. Total Protein düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	49
Şekil 23. Amilaz düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	50
Şekil 24. Direkt Bilurubin düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	51
Şekil 25. İndirekt Bilurubin düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	52
Şekil 26. Total Bilurubin düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	53
Şekil 27. GLOB düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	54
Şekil 28. Kalsiyum düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	55
Şekil 29. Magnezyum düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	56

Şekil 30. Fosfor düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	57
Şekil 31. Sodyum düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	58
Şekil 32. Potasyum düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.	59
Şekil 33. Klor düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	60
Şekil 34. CA 19-9 düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	61
Şekil 35. AFP düzeyi bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	62
Şekil 36. Tavşanların ağırlık düzeyleri bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.....	64

1. 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 ulaşıldı.

Tıbbi bitkilerin kullanımına ait kabul edilen veriler sadece kayıtlı tarihin başlangıcından itibaren oluşturulmuştur. M.Ö. 2500 yıllarına ait Sümer Yazıtları'nda tıbbi bitkilerden olan afyon hakkında bilgiler bulunduğu; fakat, bitkilerin tedavide kullanımına ait gerçek kayıtların ilk olarak M.Ö. 1770 yıllarında Babil Krallığı'na ait önemli tabletlerden olan Hammurabi Yasaları'ndan alındığı bildirilmektedir. Bu tabletlerde ismi geçen henbone (ban otu), licorice (meyan kökü) ve mint (nane) günümüzde de tıbbi bitkiler olarak kullanılmaktadır. Daha sonra, Mısırlılar'a ait toplam 700'ün üzerinde tedavi edici formüllerin bulunduğu Ebers Papirusu (M.Ö. 1550) ve tapınak duvarları üzerinde yazılı halde olan hastalıklar ve tedavilerine yönelik bulgulara ait kayıtlar bulunduğu bildirilmektedir. Yunanlılar'ın altın çağı, tıp ve biyoloji alanlarında büyük ilerlemelerin olduğu zamandır ve M.Ö. 460 – 377 yıllarında tıbbın babası olarak anılan Hipokrat, hastalıklar ve tedavilerine yönelik rasyonel yolları arayan ilk araştırmacı olarak bilinmektedir. Hipokrat'ın, ataları gibi hastalıkların kötü ruhlardan kaynaklandığına değil, bedensel sorunlardan kaynaklandığına inandığı ve bu sebepten dolayı belli hastalıklar için (purgatif, nutrisyonel) bitkisel ilaçlarla ilgili reçeteler yazdığı bildirilmektedir (Simpson, 1995).

Günümüzde bu konudaki araştırmaların çokluğu konuya ilginin arttığının açık bir göstergesidir. Dünya'da 800 000, Türkiye'de ise 9 000 civarında bitki türü bulunmaktadır. Gıda elde etmek amacıyla kültürü yapılan bitki türü 3 000 civarında olmasına karşın, aynı amaçla kullanılan yabani bitkilerin sayısı 10 000'in üzerindedir. Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) bitkisel drogların sayısını 1900 olarak bildirmektedir. Halbuki tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin sayısının 20 000 civarında olduğu ve bunların 600 kadarının da Türkiye'de yetiştiği bildirilmektedir (Öztürk ve ark., 1991).

Bilindiği gibi farmakognozi; ilaç ve ilaç hammaddesi olarak kullanılan doğal ürünleri inceleyen bir bilim dalıdır. Şifalı bitkilerden faydalanılarak hazırlanan halk ilaçlarının değerlendirilmeleri, ancak farmakognozik incelemelerle mümkün olmaktadır. Aktarlarda satılan ve şifalı olduğu iddia edilen ürünler de, farmakognozi bilgileri içinde değerlendirilirse bir kıymet ifade eder. Droglar bu bilim dalının ana konusudur. Hangi ürünler drog kavramı içindedir? İnceleme yöntemleri nelerdir? Sorularının cevaplarının son yüzyılda yapılan araştırmalar ve yayınlarla açıkça verilebildiği bildirilmektedir (Tanker, 1989).

Hangi amaçla olursa olsun bir bitkiden istifade edebilmek için o bitkinin iyi tanınması gerekmektedir. Aksi halde kolayca yanlışlanabilmekte ve bu yanlışma bazen ölümlerle sonuçlanabilmektedir. Yanlış bitki yediklerinden dolayı zehirlenip ölenlerin sayısı her yıl önemli bir yekün teşkil etmektedir (Öztürk ve ark., 1991).

Halk hekimliği çerçevesi içinde bitkilerin doğrudan kullanımı, dünya çapında önemli bir alternatif sistem olarak ortaya atılmaktadır. Günümüzde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nın 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 (Tanker, 1989).

Bu çalışmada, halk arasında bazı besinlerde (mangalda pişirilen ürünler, organik yakıt olan tezekte pişirilen tandır ekmeği, yakıt olarak petrol ürünleri kullanan fırınlarda pişirilen ekmekler) ve tütün ürünlerinde fazla miktarda bulunan ve toksik etkileri bilinen polisiklik aromatik hidrokarbonlardan 7,12 dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)'ın deneysel olarak uygulandığı tavşanlarda hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırları üzerine tıbbi bitkilerden olan ve vücuttaki zararlı maddelerin atılmasında etkili olduğu bildirilen (Koç, 2002) ısırgan otu (*Urtica dioica* L.)'nun koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tıbbi Bitkiler

Batı ülkelerinde bir çok kişinin, piyasaya sürülen yeni ilaçların yan etkilerinden endişelenmeleri, bir alternatif sistem olarak bitkilerle tedaviye ilgiyi artırmaktadır. Eczacılar, bu konuda gerekli bilgi donanımına sahip olduklarından dolayı insanlara bitkilerle tedavinin fayda ve zararlarını aktarma (yol göstericilik ve zararlardan koruma) görevini yüklenmişlerdir. Dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi Türkiye’de de bitkilerle doğrudan tedaviye gittikçe artan bir ilgi bulunmaktadır. Ancak, bu ilginin sağlıklı yürütülebilmesi için aşağıda belirtilen bazı kavramların iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (Tanker, 1989).

2.1.1. Bitkilerle tedavide bilinmesi gereken bazı kavramlar

2.1.1.1.Halk ilaçları:

Halk arasında “kocakarı ilacı” diye tanınan bitkisel, hayvansal ve madensel maddelerle hazırlanan halk ilaçları, halk hekimleri tarafından hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Halk hekimlerinin çoğu tedaviyi evlerinde gerçekleştirirken, bazıları da hastaneleri hatırlatan bağımsız birimlerde, yani "halk hastanesi" diyebileceğimiz yerlerde hastalarını yatırarak, bir süre tedavi uygulamaktadır. Halk ilaçlarının hazırlanmasında ise çoğunlukla çevrede yetişen bitkilerden yararlanılmaktadır. "Şifalı bitkiler" denen bu tür bitkilerin ülkemizde yoğun bir kullanımı vardır. Bunların bir kısmı halk arasında oldukça tanınmakta ve bazı hastalıklarda sıkça kullanılmakta iken, bazıları ise sadece halk hekimleri tarafından tanınabilmektedir. Bu tür bitkiler ve hastalıkları tedavideki etkileri ile ilgili olarak Eczacılık Fakültelerinde de çeşitli araştırmalar yapılmakta ve bu araştırmalar yayınlanmaktadır (www.kultur.gov.tr).

Halk ilaçları üzerinde çeşitli derleme çalışmaları yapılmaktadır. Bu araştırmalarda yurdumuzun değişik yörelerine gidilerek, ilaç uygulayıcılarıyla temasa geçilmekte ve kullanılmakta olan ilaçlar tesbit edilmeye çalışılmaktadır. Bu şekilde kullanılan ilaçların çoğunu bitkisel ürünler teşkil etmektedir. Bu araştırmalar incelendiğinde görülmektedir ki; halk ilacı olarak kullanıldığı saptanan ilaçlardan ancak % 14 – 23 gibi küçük bir

kısımının bilimsel açıklaması yapılabilmektedir. Bitkinin ilaç olarak hazırlanma şekli ve uygulama dozu da dikkate alınır, yukarıdaki oranların daha da düşeceği muhakkaktır. O halde, halk ilacını, bir yörede kullanılıyor diye mutlak etkili saymak mümkün değildir. Arada tutarlı olanlar mevcut olsa da, bunlardan ilaç hazırlama yöntemleri ile uygulanan dozunun da incelenerek, ancak etki sağlayabilecek olanlardan yararlanılabileceği unutulmamalıdır. Halk ilaçlarının tesbitinin asıl önemi, etnofarmakognozi açısından ve bu ilaçların, halk arasında bilinen endikasyona uygun bir etken madde taşıyıp taşımadığının araştırılabilmesi için bir veri teşkil etmesidir (Tanker, 1989).

2.1.1.2. Bitki folkloru :

Bitki folkloru araştırmalarında, bitkinin yalnız ilaç olarak kullanılışı değil, çok yönlü incelenmesi sözkonusudur. Örneğin bitki folklorü açısından bir bitki; isim olarak (farklı bitkilerin adı, hastalık adı, köy adı veya aile adı), kullanım şekillerine göre (yemek çeşidi, ev aracı, yün boyama, halk ilacı olarak) ve toplum yaşantısı olarak (türküler, halk oyunlarına konu olabilir) incelenebilmektedir. Etnofarmakognozi açısından iyi yapılmış bitki folklorü araştırmaları, halk ilaçlarının tesbiti çalışmalarında daha net bilgi birikimi sağlamaktadır. Çünkü bu araştırmalarda, hangi bitkiden söz edildiği, (bitki ile ilgili diğer hususlar da incelendiğinden) kesin olarak bellidir. Sadece halk ilaçlarının tesbiti çalışmalarında, bitkinin adı bakımından bazı belirsizlikler söz konusudur. Bu önemli sakıncayı ortadan kaldırmak için, sözü edilen bitkiyi, mutlaka toplamak ve bir uzmana tayin ettirmek gerekmektedir (Tanker, 1989).

2.1.1.3. Attariye :

Bitkilerle doğrudan tedavinin en yaygın uygulandığı attar (aktar) dükkanları yolu ile. Burada satılan bitkisel ürünlerin bir kısmı, yılların getirdiği bir deneyim sonucu olarak kullanılıyorsa da, büyük bir kısmı ticari amaçla bulundurulmuş ürünlerdir. Bu dükkanlarda, satılan ürünün tanıtımından ve isminden başlayarak, muhafaza şekli ve kullanım biçimine kadar “Farmasötik gereklere ve kurallara uygunluk” hiç te önemsenmeyen bir husus olarak görülmemektedir. Her şeyden evvel, bu ürünlerin tanıtımı büyük bir çoğunlukla orta çağda yazılmış ve ancak tarihi değeri olan bazı kitapların yanlış tercümelerine dayanılarak yapılmaktadır (Tanker, 1989).

2.1.1.4. Drog :

Tıbbi bir bitkinin etken madde ihtiva eden kısmı, kurutma işlemine tabi tutularak saklanabilir bir hale getirilirse, istenilen yerde ve zamanda kullanılmaya hazır bir drog haline gelmiş demektir. Droglardan da hareket ederek ilaçlar hazırlanmaktadır. O halde drog, ilaçların hazırlanmasında kullanılan bitkisel veya hayvansal menşeli ilkel maddelerdir. Örneğin bir bitkinin çiçekleri toplanıp kurutuluyor ve bu çiçeklerden hazırlanan enfüzyon ilaç olarak kullanılıyorsa, kurutulmuş bu çiçekler bir drogdur (Baytop, 1983).

2.1.2. Bitkisel ilaçlar

Bir bitkisel ürünün ilaç olarak kullanılması, yani drog karakteri kazanabilmesi için; etken maddesinin, etki tarzının, yan etkilerinin, gerekli dozunun ve başka bitkilerle etkileşimleri'nin bilinmesi gerekmektedir (Tanker, 1989; www.ctf.edu.tr). Doğrudan bitkilerle tedavi, eczacılıkta fitoterapi adını almaktadır (Tanker, 1989; Gürün, 2004). Fitoterapide bir bitkiden yararlanabilmek için o bitkinin; doğru kaynaktan toplanması, toplama zamanının, kurutma ve saklama usullerinin, analiz sonuçlarının ve etki tarzının bilinmesi gerekmektedir (Tanker, 1989; www.doktordoga.com). Bir bitkinin fitoterapide kullanılabilmesi için, bu bitki hakkında mutlaka bilinmesi gerekli hususlar vardır ve bu hususların, bitki pazarlanırken mutlaka etiketinde kayıtlı olması gerekmektedir. Bitki etiketinde şu bilgilerin bulunması gerekmektedir (Tanker, 1989; Gürün, 2004);

- Bitkinin bilimsel adı ve toplanan kısmı,
- Droğun elde edildiği ülke ve mıntıka
- Drog, kültür bitkisinden mi, yabani bitkiden mi elde edilmektedir?
- Bitkinin toplama tarihi,
- Droğun saflığı,
- Kurutma ve stabilizasyon metodu,
- Etken madde miktarı,
- Pestisit ve konservan miktarı,
- Bitki hakkında dikkat edilecek hususlar,
- Diğer ilaçlarla etkileşimleri,
- Tavsiye edilen saklama koşulları,

- Etkileri,
- Yan etkileri.

Bitkisel ilaçlar hakkında birçok kişi genel olarak ‘‘bunlar doğal ürünlerdir, o nedenle güvenlidir’’ görüşünü benimsemektedir. Bu görüş tüm dünyada bu ürünlerin kullanımının hızla artmasına neden olmuştur. Sadece ABD’de bitkisel ilaç kullanımının 1990-1997 yılları arasında % 380 oranında arttığı bildirilmektedir. Bununla birlikte ‘‘doğaldır, o halde zararsızdır’’ fikrinin doğru olmadığını yapılan klinik çalışmalar açık bir şekilde göstermektedir. Kişilerin özellikle hekim veya eczacı kontrolü olmadan kendi kendilerine veya uzman olmayan kişilerin tavsiyeleri ile kullandıkları bitkisel ilaçlar ve ürünler yaşamı tehdit edebilecek ölçüde ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bitkisel tıbbın modern tıp içerisinde gerçek anlamda yer alamamasındaki en önemli engel ise bu ilaçlarla ilgili yeterli klinik farmakolojik bilgilerin olmamasıdır. Bitkisel tıp ve modern tıbbın geçerli bir entegrasyona kavuşabilmesi için klinik ve farmakolojik çalışmalar birlikte yürütülmeli ve yan etkiler özellikle ilaç etkileşimleri dikkatli bir şekilde gösterilmelidir. Bu şekilde, etkili olduğu düşünülen bitkisel ilaçların, modern tıp ile entegrasyonu güvenli ve bilimsel bir şekilde gerçekleştirilebileceği bildirilmektedir (Gürün, 2004).

Bitkilerin biyoaktif unsurlarına ait çalışmalar yeni ilaçların geliştirilmesi için ümit verici yaklaşımlar sunmaktadır. Geleneksel halk hekimliğinde çare olarak görülen bitki araştırmalarının, 250 000’den daha fazla bitki türünde çeşitli biyolojik aktif moleküllerin tesbiti için faydalı bir araç olabileceği bildirilmektedir (Mbawambo ve ark., 1996).

Tanker’e göre (Tanker, 1989), bilimsel açıklamaları bulunmayan, yarar – zarar etkileri bilinmeyen ürünler kullanılmamalı ve bitki folklorü çalışmaları, bilimsel ölçüler içinde genişletilmeli, halk ilacı olarak kullanıldığı tesbit edilenler, laboratuvar çalışmalarıyla değerlendirilmelidir.

2.1.3. Isırgan otu (*Urtica dioica* L.)

Urtica dioica L.’nin popüler adı ısırgan otudur ve Urticaceae familyasındandır (Wetherilt, 1989). Diğer adları: Acı Isırgan Otu, Büyük Isırgan Otu, Ağdalak, Daladiken, Cımbır, Cızlangaç, Cızgan, Geznik, Gendişken, Çinçar, Sırgan Otu ve Dalagan’dır (Koç,

2002; Treben, 2001; Erdemir, 2001). Son yıllarda, Isırgan otu. Türkiye’de ve dünyanın bir çok yerinde insan sağlığı üzerine olan etkisi nedeniyle tedavi edici bir bitki olarak kabul edilmektedir (Wetherilt, 1989).

Isırgan otu, dünyanın her yerinde yaygın bir dağılıma sahiptir. Ilıman bölgelerde, duvar dipleri, harabelikler ve otluk alanlarda, kültür bitkileri arasında, yol ve su arkları kenarında yetişir. Azotça zengin, verimli topraklarda bol miktarda bulunmaktadır. Bitki besin maddelerince zengin, aydınlık yerleri, sıcak ve ılıman iklimi sevmektedir (Koç, 2002; Tanker ve ark., 1993; Zeybek ve ark., 1994; Bnouham ve ark., 2003).

Tropik ve subtropik bölgelerde yetişen, monoik veya dioik, çoğunlukla otsu bitkilerin bulunduğu Isırgangiller (Urticaceae) familyasında bazen çalı veya küçük ağaçlara da rastlanılmaktadır. Çok zengin bir familya olan Urticaceae familyasında toplam 42 cins bulunmaktadır (Tanker ve ark., 1993).

2.1.3.1. Isırgan otu’nun yapısı

Isırgan otu; çok yıllık, 50-150 cm ve bazen de 250 cm boylanabilen, 4 köşeli sapa sahip bir bitkidir (Öztürk ve ark., 1991; Mbwanbo ve ark., 1996; Tutin ve ark., 1964). Rizomlu kökleri çok dallanmaktadır. Yapraklar, 2–4 cm uzunlukta, gövdedeki boğumlarda karşılıklı bulunur; eşkenar, yürek-mızrak şeklinde ve dişlidir. Saplarda ve yapraklarda yakıcı tüyler bulunmaktadır (Zeybek ve ark., 1994; Baytop, 1999). Isırgan otu’nun deride meydana getirdiği yakıcı etkinin, tüylerde bulunan histamin ve asetilkolinden kaynaklandığı bildirilmektedir (Baytop, 1999). Yakıcı tüyün tepesindeki yuvarlak kısım hafif bir değme ile kopar, uçta sivri ve enjektör iğnesi gibi eğik şekilde kesilmiş kalan kısmı deriye batar ve tüyün tabanında bulunan sıvı vücuda geçer; bu sıvı histaminik bir maddenin oluşmasına yol açtığından dolayı ısırganın dağladığı yerde kızarma, kaşıntı ve kabartı meydana gelmektedir. Bu etkisine dayanarak bitki romatizma ve siyatik ağrıları gidermede kullanılmaktadır (Tanker ve ark., 1993). Çiçekleri, küçük yeşil renkli, uç yaprakların koltuklarından püskül gibi toplu olarak çıkmakta ve demet halinde sarmaktadır. Isırgan otu, Mayıs-Eylül ayına kadar çiçek açabilmektedir. Meyveleri kuru ve tek tohumludur (Koç, 2002; Tanker ve ark., 1993; Zeybek ve ark., 1994).

Isırgan otu'nun kuru maddesi % 18 protein, % 14.5-17.0 albüminli maddeler, % 2.5 yağlı maddeler ihtiva etmektedir. 1 kg taze bitki 130 mg C vitamini, 730 mg karoten ve oksalat ihtiva etmektedir. Yakıcı tüylerinin içerisinde karınca asidi, asetilkolin, histamin ve formik asit bulunmaktadır. Bitkinin yaprakları; vitamin K, vitamin B₁, provitamin A, urtisin glükoziti, sistosterin, sepi maddeleri, ksantofil yanında aynı zamanda 14.4 mg/100 gr α -tokoferol, 0.23 mg/100 g riboflavin, 13 mg/100 g demir, 0.95 mg/100 g çinko, 873 mg/100 g kalsiyum, 75 mg/100 g fosfor ve 532 mg/100 g potasyum içermektedir, külü ise % 6.3 demirtrioksit, silisyum, magnezyum, potasyum ve kalsiyum içermektedir (Wetherilt, 1989; Koç, 2002; Öngün, 2002). Droğun bileşiminde bunların dışında musilaj ve tanen de bulunduğu bildirilmektedir (Erdemir, 2001).

Isırgan otu'nun özelliklerinden yararlanmak için bitkinin yaprak, kök, çiçek ve tohumları kullanılmaktadır (Öngün, 2002). Yaprakları çiçek açma zamanında (Nisan–Haziran döneminde) saplarından sıyrılarak toplanmakta, kökleri ise ilkbahar ve sonbaharda sökülerek yıkanmakta, gölgede ve havadar ortamda kurutulduktan sonra ince ince kıyılmakta ve kavanozlarda saklanmaktadır (Koç, 2002; Öngün, 2002).

2.1.3.2. Isırgan otu'nun tedavi edici etkileri

Isırgan Otu yapraklarının bitkisel materyallerle karıştırılarak böbrek fonksiyonlarının artırılmasında (www.herbmed.com, www.populervedikal.com, www.rain-tree.com, www.purplesage.org), yaprak ve köklerin dahilen kan temizleyici (Koç, 2002; www.rain-tree.com), idrar artırıcı (www.rain-tree.com, www.purplesage.org, Cetinus ve ark., 2005), iştah açıcı (Koç, 2002; www.herbmed.com), adale hastalığı (www.purplesage.org, www.remedyfind.com), terleme (Koç, 2002), kansızlık (Koç, 2002; www.rain-tree.com), kaşıntı (Koç, 2002) ve ergenlik sivilcellerinde (Koç, 2002; www.populervedikal.com) kullanıldığı bildirilmektedir. Halk hekimliğinde; burun, basur ve rahim kanamalarında (Erdemir, 2001; www.infoherb.com), kan tükürme, baş dönmesi ve gut hastalığında (Koç, 2002), hipertansiyon (Cetinus ve ark., 2005), nefes darlığı, karaciğer ve safra kesesi (Koç, 2002; www.populervedikal.com) ile romatizma ve siyatik ağrılarında (Tanker ve ark., 1993), emzikli hanımlarda süt artırıcı olarak kullanıldığı (Koç, 2002; www.rain-tree.com) ayrıca ısırgan otunun antioksidan etkisinin olduğu bildirilmektedir (Cetinus ve ark., 2005). Halk hekimliğinde Herba Urticae çayı

şeker hastalığında (Mbwapbo ve ark.; Wetherilt, 1989), tohumları (Semen Urticae) kanser (www.rasayana.com; www.bugday.org) tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda Isırgan Otu'nun prostat üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Cetinus ve ark., 2005; Lichius ve ark., 1997). Herba veya kök (radix) ekstresinden prostat ilaçları (Prostaherb-N, vd.) yapılmaktadır (Zeybek ve ark., 1994).

Isırgan otu kökleri haşlanmış olarak kalbi kuvvetlendirmede (Koç, 2002), prostat büyümesinde (www.eklavye.org), romatizmada (www.geocities.com), sirkeli tentürü saç büyümesi ve kepeklenmelerde (Koç, 2002; www.popularmedikal.com), tohumları müshil ve idrar söktürücü (Koç, 2002; www.rasayana.com.tr), ateş düşürücü (Koç, 2002), barsak parazitlerine karşı (Koç, 2002; www.rasayana.com.tr), böbreklerde ürik asit çözücüsü olarak, yoğurt ile karıştırılarak şeker hastalığında (Koç, 2002), çörek otu ile birlikte vücut direncinin (Koç, 2002; www.eklavye.org); bal ile karıştırılarak cinsel gücün artırılmasında (Koç, 2002), doğumun kolaylaştırılmasında (Koç, 2002), döğölüp yenilerek böbrek ve mesane taşlarının düşürülmesinde (www.kultur.gov.tr; Koç, 2002; www.bitkisel tedavi.com); Isırgan otunun üzüm suyu ile kaynatılarak içilmesi cinsel gücün artırılmasında (Koç, 2002) ve balgam söktürücü olarak (<http://biyoloji-genetik/yararlibitkiler>; www.bitkisel tedavi.org), sade lapası cilt kanseri ile rahim düşüklükleri ve rahim kokusunun giderilmesinde (Koç, 2002); tuzlu lapası ise iltihaplı yaralar ve çıbanlar ve mafsallarda romatizmaları (www.msxlab.org), deri veremi ve adale rahatsızlıklarında (Koç, 2002; www.akmb.gov.tr), köpek ısırıklarında (Koç, 2002); yapraklarının kaynatılmasıyla elde edilen suyun bal ile karıştırılarak içilmesinin nefes darlığında (www.webnaturel.com; www.bitkiterapi.tripod.com), böbrek sancılarının giderilmesinde ve barsak gazının çıkarılmasında (Koç, 2002), kabızlığın giderilmesinde (<http://ekolojikurunler.com>); ter, idrar ve kadınlarda adet söktürücü (Koç, 2002; www.bugday.org), vücuttaki zararlı maddelerin atılması ve yorgunluğun giderilmesinde (Koç, 2002); yapraklarından hazırlanan tozun burun kanamalarında kan durdurucu olarak (<http://www.realist.web.tr>) kullanıldığı bildirilmektedir. Öngün (Öngün, 2002) yaptığı araştırmada ısırgan otunun herhangi bir yan etkisinin bulunmadığını bildirmektedir. Ancak, Töngel ve arkadaşları (Töngel ve ark., 2005) ısırgan otunu, yapısında bulunan urtikosit ve nitrattan dolayı hayvanların sağlığına zararlı bitkiler sınıfında değerlendirmektedir.

Isırgan otu sıcak çayının 4 hafta kullanılmasıyla karaciğer ve safra hastalıkları, nefes yolları ve mide iltihaplanmaları, dalak rahatsızlıkları veya tümörü, akciğer rahatsızlıkları ile mide-barsak tümörleri ve kramplarını engellediği bildirilmektedir (Treben, 2001).

Bütün bitkilerde olduğu gibi, ısırgan otu da ilaç olarak önerilmemekte fakat bazı hastalıkların tedavisinde faydalı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Öngün, 2002). Isırgan otundan drog hazırlandığı gibi yiyecek olarak da faydalanılmaktadır. Isırgan otu, fazla miktarda demir ve magnezyum ihtiva etmesi nedeniyle de kıymetli bir gıda bitkisidir (<http://www.realist.web.tr>; <http://gencbilim.com>). Yemeklerde tüketildiği gibi konserve yapımında da kullanılmaktadır. Aynı zamanda koyun, inek, kümes hayvanları için yem olarak değerlendirilmekte ve yaprakları da ipek böceklerinin beslenmesinde, içerdiği çakmak taşı maddesi nedeniyle ağaç ve madeni eşyaları parlatmada, sanayide klorofil ve sarı renkli boya maddesi elde edilmesinde kullanılmaktadır (Koç, 2002). Isırgan otunun yeşil yapraklarından sebze olarak faydalanılmakta ve yörelere göre değişik yemekler yapılmaktadır (Öngün, 2002; <http://gencbilim.com>). Yemeklik olarak ısırgan otu, hasat edildikten 10-12 saat sonra değerlendirilmektedir (Koç, 2002).

Farzami ve arkadaşları (Farzami ve ark, 2003) tarafından, şifalı bir bitki olan ısırgan otu'nun kandaki glikoz düzeyini düşürdüğüne dair bilgilerin İbni Sina'nın yazılı eserlerinde bulunduğu bildirilmektedir. Bu araştırmacılar, ısırgan otunun antidiyabetik etki mekanizması üzerine yaptıkları araştırmada, ısırgan otunun kan glikoz düzeyini düşürücü etkisinin, ısırgan otunda bulunan aktif komponentlerin langerhans adacıklarındaki insülin sekresyonunu artırmasından kaynaklandığını tesbit etmişlerdir. Benzer şekilde Bnouham ve arkadaşları (Bnouham ve ark., 2003) tarafından yapılan bir çalışmada Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) ile glikoz uygulanmasından 30 dakika önce ısırgan otu su ekstraktının 250 mg/kg dozunda uygulanmasıyla güçlü bir glikoz düşürücü etki gözlemlendiği ve bu durumun 3 saat boyunca ısrarlı şekilde devam ettiği; aksine, alloxan ile diabet oluşturulmuş ratlarda hipoglisemik etkinin oluşmadığı ve ısırgan otunun bu etkisinin intestinal glikoz emiliminin azalmasından kaynaklanabileceği bildirilmektedir. Petlevski ve arkadaşları (Petlevski ve ark., 2001) da ısırgan otunun antidiyabetik etkiye sahip olduğunu bildirmektedir. Buna karşın Swatson ve arkadaşları (Swatson ve ark., 2001), Roman ve arkadaşları (Roman ve ark., 1992) ve Gülçin ve

arkadaşları (Gülçin ve ark., 2004)'nın bildirdiğine göre ısırgan otunun hipoglisemik etkisi bulunmamaktadır.

NF-Kappa B (Nuclear Factor Kapa B), tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörüdür. Stoplazma içinde inaktif halde bulunmakta ve aktive olduğunda çekirdeğe taşınmaktadır (<http://tr.wikipedia.org>). Proinflammatory transcription factor NF – KB (Nuklear Faktor Kappa B)'nin bir çok iltihabik rahatsızlıklarda bir tanımlayıcı faktör olarak yükseldiği ve yangıya neden olan gen üretiminin artırılmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Isırgan otu'nun romatizmal arthritisteki antiinflamatuvar etkisinin; proinflamatuvar gen üretiminden sorumlu olan NF – KB'nin aktivasyonunun engellenmesinden kaynaklanabileceği bildirilmektedir (Baeuerle ve ark., 1994; Obertreis ve ark., 1996).

Tahri ve arkadaşları (Tahri ve ark., 2000) tarafından ratlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, furosemid ile oluşturulan arteriyel kan basıncı artışı üzerine, ısırgan otunun hava ile temas eden kısımları (toprak üstü) sulu ekstrelerinin etkisinin incelendiği, elde edilen bulgulara göre kardiyovasküler sistem üzerine direkt etkisi saptanan ısırgan otu'nun akut hipotansif etkisinin olduğu bildirilmektedir. Wagner ve arkadaşları (Wagner ve ark., 1989)'nın bildirdiğine göre, bu bitkinin, insan lenfositlerinin proliferasyonunun uyarılmasında etkilerinin olduğu bildirilmektedir.

Testai ve arkadaşları (Testai ve ark., 2002) tarafından yapılan bir çalışmada ısırgan otu'nun kardiyovasküler sistem üzerine olan etki mekanizmasının araştırıldığı; KCl veya norepinefrinle önceden kasılmış olan, sağlam ve fonksiyonel halde bulunan aortun endotelyal tabakası üzerine, ısırgan otu bitki köklerinin hem sulu hem de metanol ekstrelerinin vazodilatatör etkisinin olduğunu, bu etkinin de endotelyal nitrik oksitin serbest kalması, potasyum kanallarının açılması ve negatif inotropik etki nedeniyle vazorelaksan etki oluşturarak hipotansif etki oluşturduğu bildirilmektedir.

Aksu ve arkadaşları (Aksu ve ark., 2004) tarafından yapılan bir çalışmada, ısırgan otu bitkisinin kurutulmuş ve fermentasyona uğratılmış Türk sucuklarının mikrobiyolojik yapıları üzerine etkisinin incelendiği ve sonuçlara göre Enterobakterler, maya ve küf miktarlarında azalma meydana geldiği bildirilmektedir.

Kanter ve arkadaşları (Kanter ve ark., 2003)'nın bildirdiğine göre ısırgan otu tohumları, Türkiye'nin birçok bölgesinde özellikle ilerlemiş kanser hastalarının tedavisinde halk hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Baytop (Baytop, 1999), halk arasında ısırgan otu tohumunun kansere karşı kullanılmakta olduğunu, ancak bu tohumun kanser tedavisinde etkili olduğunu gösteren hiçbir bilimsel yayının bulunmadığını bildirmektedir.

Aydın ve arkadaşları'nın (Aydın ve ark., 2006), oral yolla gıda alamayan ösefagus kanserli bir hasta üzerinde yaptıkları incelemelerde bu hastanın tıbbi tedavi yöntemlerini reddederek altı ay boyunca günde 1500 cc kaynatılmış ısırgan otu suyu tükettiği, altı ay sonunda yapılan incelemelerde hastanın, artık rahatça oral yolla gıda tüketebildiği bu sebeple ısırgan otunun kanser üzerindeki etkilerinin deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi gerektiği bildirilmektedir.

Son yıllarda, kanserin profilaktik tedavisinde kullanıldığı için ünlenen ısırgan otu'nun çok eski dönemlerde de faydalı bir bitki olarak çeşitli hastalıkların tedavisinde de kullanıldığı bildirilmektedir. Hatta M.Ö. 1. yüzyılda Latin şairi Ovidius'un “Ars Amatoria” adlı eserinde ısırgan otu içeren kuvvet macunu reçetesinin hazırlandığı bildirilmektedir (Öngün, 2002).

Çevre, bir yaşamı sürdürme ve sağlama sistemidir. Su, yiyecek ve barınak bu sistemin en önemli öğelerini oluşturmaktadır. Çevrede sağlığı doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyen önemli etkenler bulunmaktadır. Hastalığa neden olabilen bu etkenler; bünyesel ve çevresel etkenler olarak iki grupta incelenmektedir. Bünyesel etkenler; gen, hormon ve metabolik kaynaklı olabilmektedir. Bazı bünyesel etkenler bazı hastalıklara daha büyük oranda yakalanmaya yol açabilmektedir. Bunlar canlının iç ortamı ile ilişkili bir durumdur. Çevresel nedenlerden birincisi fiziksel (sıcak, soğuk, iklim, ışın, travma, hava ve su kirliliği), ikincisi canlının yaşamsal olaylarını devam ettirebilmesi için dışarıdan alınması gereken temel madde eksiklikleridir. Çevresel nedenlerden üçüncüsü kimyasal nedenlerdir. Bunlar; zehirler ve kanser oluşumuna neden olabilen maddelerdir (Güler, 1994).

2.2. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) ve DMBA

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar kömür katranından elde edilen kuvvetli karsinogenik maddelerdir. Çevrede yaygın olarak bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), karbon ve hidrojen içeren organik maddelerin pirolizi veya tam olmayan yanmalar sonucu oluşan 3 veya daha fazla aromatik halkalı bileşiklerdir (Erer ve ark., 2000; Vardı ve ark., 2001). Molekül formülleri bakımından doymamışlık gösteren fakat genellikle doymamış bileşikler için karakteristik olan katılma reaksiyonlarını vermeyen bileşikler olan PAH'lar halkalı (siklik) yapıda olan düzlemsel (veya hemen hemen düzlemsel) moleküllerdir. Aromatik halkalar genelde 5, 6, 7 üyeden oluşmuşlardır ve oksidasyona dayanıklı bileşiklerdir (www.ekimya.com).

Bilinen en güçlü karsinogenler olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar, değişik dokularda ve hayvan türlerinde tümör meydana getirmektedirler (Erer ve ark., 2000; Vardı ve ark., 2001; Davila ve ark., 1997). Deriye sürüldüklerinde papillom ve deri kanserleri, deri altına enjekte edildiklerinde sarkomlar, oral yolla alındıklarında bağırsak karsinomları ve bazı organ tümörlerini meydana getirmektedirler. Özetle PAH'lar tümör başlatıcı, geliştirici ve ilerletici özellikleri olan potent karsinogenlerdir. Aynı zamanda deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda bu maddelerin immun sistemi baskılayıcı oldukları gösterilmektedir. Karsinogenik potansiyellerinin yüksek oluşu da immünotoksik etkilerine bağlanmaktadır (Davila ve ark., 1997). Bu grupta deneysel onkolojide en çok kullanılan karsinogenler; dibenzantrasen, 3-metilkolantren ve 7,12-dimetilbenz(a)antrasen'dir (Erer ve ark., 2000). PAH'lar hem hücrel ve hem de hümmoral immüniteyi inhibe etmektedirler. Özellikle 3-metilkolantren (3-MC) ve 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)'ın, in vivo olarak hayvan modellerinde ve insan periferel kan hücreleri ile yapılan in vitro testlerde çok yüksek derecede immünotoksik etkilerinin saptandığı bildirilmektedir (Davila ve ark., 1997).

Polisiklik aromatik hidrokarbonlardan olan 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) kullanılarak, özellikle Sprague Dawley ırkı sıçanlarda tek doz uygulama ile meme bezine spesifik tümörler oluşturulduğu bildirilmektedir (Zeybek, 2003; Yılmaz ve ark., 2005).

Borman ve arkadaşlarının (Borman ve ark., 2000) bildirdiğine göre DMBA güçlü bir ovaryum toksikantı olup DMBA, 3-metilkolantren (3-MC) ve benzo(a)pyrene (BaP) arasında en güçlü toksik etkiyi DMBA göstermektedir. DMBA'nın bir defalık yüksek dozda uygulanmasına göre düşük miktarlarda uzun süreli alımının daha fazla toksik etki yarattığı da bildirilmektedir.

Vinggaard ve arkadaşları (Vinggaard ve ark., 2000) tarafından, PAH'ların invitro insan androjen reseptörleri üzerindeki etkilerine yönelik yapılan bir çalışmada benz(a)anthracene (B(a)A), benzo(a)pyrene (B(a)P), fluoranthene, chrysene ve DMBA'nın çok güçlü antiandrojenler olduklarını tespit ettiklerini bildirmektedirler.

Vücutta serbest radikallerin oluşumu birçok hastalık sürecinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir. Serbest radikal oluşumu serbest radikal süpürücülerin veya antioksidanların yok olması, çevresel faktörlere (duman, ultraviyole radyasyonu ve kirleticiler) aşırı maruz kalma, hipoksi ve doku zararları sonucu gerçekleşebilmektedir (Yılmaz ve ark., 2005). Serbest radikal kökenli hasarın, çoğu patolojik ve toksikolojik olayda önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bazı kimyasal maddeler serbest radikal oluşumuna yol açabilmektedir ve bu kimyasal maddelerden biri de 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA)'dir (Özdemir ve ark., 2005).

Lipit peroksidasyonu yiyeceklerin saklanması ve işlenmesi esnasında gelişen önemli bir bozulma reaksiyonudur. Bu durumun sadece yiyecek kalitesinde bir kayba sebep olmadığı, aynı zamanda kanserojenik, mutajenik, yaşlanma ve arteriosikleroz gibi bazı hastalıklara da sebep olabileceği düşünülmektedir (Yagi, 1987). Doku hasarı oluşan benzer hastalıklar içinde aktif oksijen ve serbest radikallerin rolünün olduğu gün geçtikçe onay bulmaktadır (Halliwell, 1984). Kanser, emphysema, siroz, arteriosikleroz ve arthritis, oksidatif hasarlarla ilişkili olarak oluşmaktadır. İster süperoksit ($O_2^{\bullet -}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($OH^{\bullet}$), isterse yalnız oksijen (1O_2) formunda bulunan aktif oksijen normal metabolizma ürünüdür ve hücre ve doku hasarına yol açan biyolojik olarak aktif moleküllerdir. Sigara içmek, iyon radyasyonuna maruz kalma, belirli kirleticiler, organik çözücüler ve pestisitler gibi eksojen faktörler ve normal aerobik solunum, polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların uyarılması ve peroksidomlar gibi endojen faktörlerden dolayı antioksidan korunma mekanizmalarında bir dengesizlik olduğu zaman yukarıda bahsedilen hastalıklar ile hızlı yaşlanma oluşabilmektedir

(Halliwell, 1984). Bununla birlikte antioksidan maddeler ya da antioksidan yönüyle zengin yiyecekler, serbest radikaller ve aktif oksijen tarafından oluşturulan insan vücudunda oluşabilecek oksidatif hasarı azaltmada yardımcı olarak kullanılabilirler (Halliwell, 1984; Mau ve ark., 2001; Gülçin ve ark., 2003). Son zamanlarda farklı bitki kimyasalları ve onların sağlık üzerine etkileri; özellikle çay, baharat ve bitkiler gibi doğal antioksidanlar tarafından aktif oksijen türlerinin baskılanması üzerinde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (Ho ve ark., 1994). Günümüzde en yaygın olarak kullanılan antioksidanlar: butylated hidroksitoluen (BHT), propil gallate (PG) ve tert – butilhidroquinon (TBHQ)'dur (Sherwin, 1990). Bununla birlikte onların, laboratuvar hayvanlarında karaciğer hasarı ve kanser için güvenilirliğinden şüphe edilmektedir (Grice, 1986; Wichi,1988). Bu yüzden daha etkili doğal orjinli antioksidanların geliştirilmesi ve kullanılması tasarlanmaktadır (Gülçin ve ark., 2002; Oktay ve ark., 2003).

Antioksidan vitaminler (A, C ve E vitaminleri), süperoksitdismutaz (SOD), katalaz, glutatyon (GSH), seruloplazmin ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan sistemler çoğu patolojik oluşumların temeli olan lipid peroksidasyonuna karşı hücreyi korumaktadır (Williams, 1984; Bray 1990).

Hocman (Hocman, 1988)'ın bildirdiğine göre sentetik antioksidanların (örneğin BHT; 3,5-di-tert-bütil-4-hidroksitoluen, BHA; (3)-tert-bütil-4-hidroksianisol) insan ve hayvan gıdalarına ilave edilmesiyle kimyasal bileşikler tarafından oluşturulan zararlı etkilerin insidansının azaldığı ve organizmanın ömrünün daha uzun olabildiği bildirilmektedir. Diğer taraftan onlar, akciğer hasarına neden olabildikleri için (BHT) yada bazı kanserojenlerin etkisini artırabildikleri için tam anlamıyla zararsız olmayabilirler. Fenolik antioksidanlar; zararlı serbest radikalleri engelleyen, detoksifikasyonda görevli olan enzimleri aktive eden, kanserojen metabolitlerinin oluşumunu ve onların DNA'ya bağlanmasını engelleyen ve organizmanın immun yanıtını artırarak kanser oluşumunu engelleyen bileşikler olarak hareket etmelidir. Fenolik antioksidanların etkisini; onların kimyasal yapısı, kanserojen maddenin bileşimi, deney hayvanlarının soy, cinsiyet ve yaşı, onların etki ettikleri varsayılan doku ve kanserojen maddelerin alım zamanına bağlı olarak fenolik antioksidanların uygulanma zamanı etkilemektedir. Fenolik antioksidanlar karaciğer ve böbrek gibi yağlı dokularda

birirmektedir ve 1 ile 10 saat arasında idrarla atılmaktadır. Fenolik antioksidanlar, tümör oluşumunu ilerletebilmesine rağmen açıkça toksik oldukları düşünülemez çünkü onların önemli bir kısmının kimyasal kanserojenlere karşı koruyucu (kemoprotektif) etkilerinin olduğu bildirilmektedir.

Li ve arkadaşları (Li ve ark., 2002) tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, oral yolla 7,12 dimetilbenz{a}antrasen verilen hamsterlerde, yeşil çay ve curcumin'in etkilerinin incelendiği, sonuç olarak; gerek yalnız ve gerekse kombine halde uygulanan yeşil çay ve curcumin bitkilerinin, anjiyogenezisin engellenmesi, apoptozisin indüksiyonu ve hücre proliferasyonunun baskılanmasıyla ilişkili olarak zararlı etkilerin engellendiğini tespit ettikleri bildirilmektedir.

Gülçin ve arkadaşları (Gülçin ve ark., 2004) tarafından yapılan bir çalışmada ısırgan otu'nun su ile hazırlanmış ekstrelerinin antioksidan, antiülser, antimikrobiyel ve analjezik özelliklerinin araştırıldığı bildirilmektedir. Isırgan otu'nun antioksidan özellikleri; azalan etki, serbest radikalden arınma, süperoksit anyon radikallerinden arınma, hidrojen peroksit'ten arınma ve metal şelat aktivitelerini içeren farklı antioksidan testlerinin kullanılmasıyla değerlendirilmektedir. Sonuçlara göre ısırgan otu'nun yüksek düzeyde antioksidan etkinliğinin tesbit edildiği bildirilmektedir. 60 µg/ml Alfa – tokoferol, lipit peroksidasyonu üzerine sadece % 30 düzeyinde inhibisyon etki gösterirken, ısırgan otu'nun ise 50, 100 ve 250 µg'lık miktarları sırasıyla % 39, 66 ve 98 düzeylerinde inhibisyon etki oluşturduğunun saptandığı bildirilmektedir. Ayrıca ısırgan otu'nun; serbest radikallerden arınma, süperoksit anyon radikalinden arınma, hidrojen peroksit'ten arınma ve metal şelasyon aktiviteleri üzerine düşük düzeyde bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Isırgan otu'nun aynı zamanda; *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter koseri*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Micrococcuscus luteus* ve *Staphylococcus epidermidis* bakterileri üzerine antimikrobiyel, ülserogenezis meydana getiren etanole karşı antiülser ve stres meydana getiren asetik asite karşı analjezik etki gösterdiği bildirilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Canlı gereçler :

Bu çalışma 24 adet dişi Yeni Zelanda tavşanı üzerinde yapıldı. Yeni Zelanda ırkı tavşanlar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden temin edildi.

Bu çalışmada kullanılan bitki materyalini oluşturan ısırgan otu bitkisi, Van'ın Edremit İlçesi'nden 2005 Mayıs – Haziran aylarında toplandı.

3.1.2. Kimyasal gereçler :

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.

3.1.3. Diğer gereçler :

Rotary evaporatör cihazı, soksalet cihazı, elektrikli değirmen, distile su cihazı, santrifüj cihazı, benmari, etüv, hassas terazi, balon joje, beher, süzgeç kağıdı, mezür, plastik enjektör, otomatik pipet, otomatik pipet ucu, EDTA'lı tüp, jelli biyokimya tüpü, intraket, portüp, nonsteril eldiven ve tavşan kafesleri çalışmada kullanılan alet ve malzemeleri oluşturdu.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney hayvanlarının seçimi ve hazırlanması:

Çalışma grubuna alınan tavşanların hepsi, araştırmadan 15 gün önce bakıma alındı. Bu çerçevede, araştırma için alınan hayvanlara ilk olarak deri hastalıkları yönünden, daha sonra da paraziter hastalıklar yönünden gerekli muayeneler yapıldı, hastalıklı olan hayvanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada kullanılan tavşanların hepsi

oda koşullarında barındırıldı, şehir şebeke suyu ve Van Yem A.Ş'den temin edilen standart pellet sanayi yemi ile beslendi.

3.2.2. Çalışma yeri ve şartları :

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'na ait laboratuarlarda yapıldı. Çalışma süresince DMBA'nın çevreye zarar vermemesi için gerekli tedbirler alındı. Bu maksatla, DMBA'nın uygulanması sırasında özel kıyafet ve örtüler kullanıldı ve her uygulamadan sonra örtü ve kıyafetler imha edildi. Hayvanların barındırıldığı bakım ünitesi düzenli olarak havalandırıldı, ortam ısısı oda koşullarına uygun olarak düzenlendi.

3.2.3. Bitki ekstraksiyonu :

Bu çalışmada kullanılan bitki materyalini oluşturan ısırgan otu bitkisi, Van'ın Edremit İlçesi'nden 2005 Mayıs – Haziran aylarında toplandı. Gölgede kurutulan ısırgan otu bitkisinin kurutulmuş toprak üstü kısımları elektrikli değirmende öğütülüp 0,4 mm'lik elekten geçirildi, sonra renkli cam kavanozlara ağzı hava almayacak şekilde kapatıldı ve güneş ışığına maruz kalmayacağı karanlık bir ortamda kullanıma hazır halde bekletildi.

3.2.3.1 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 jojede biriken ekstrakt, rotary evaporatör cihazında metanol'ü ayrıştırma işlemine tabi tutuldu. Önceden darası alınmış balon joje'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 (Bnouham ve ark., 2003)).

3.2.4. Toksik madde:

Bu çalışmada 7,12 dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) maddesi, literatürde belirtildiği gibi (Penn ve ark., 1981) % 10'luk DMSO'da çözündürüldü ve uygulandı.

3.2.5. 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 çözündürülen DMBA 0.5 ml/kg/gün dozunda i.m. olarak, 3. gruba ise % 10'luk DMSO'da çözündürülen DMBA i.m. olarak 0,5 ml/kg/gün ve % 2'lik Tween 80 solüsyonunda çözündürülen 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 (Bayazit, 2004) 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 markırı düzeyleri ise "IMMULITE 2000" cihazında, "IMMULITE 2000" kanser kitleri ile belirlendi. Bu dönemde ölen

hayvanların dokuları üzerinde yapılan makroskopik incelemelerde doku hasarı tespit edilemediğinden dolayı yine literatür bilgilerine (Penn ve ark., 1981; Yılmaz ve ark., 1997) 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.

3.3. İstatistiksel analizler

Bu çalışmada gerekli analizler SAS (2005) istatistik yazılım programı kullanılarak yapıldı. 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 tanıtıcı istatistikler hesaplandı.

4. 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 parametrelerden hemoglobin (çizelge 7, şekil 1), alyuvar (çizelge 8, şekil 2), nötrofil (çizelge 9, şekil 3), eosinofil (çizelge 10, şekil 4), lenfosit (çizelge 11, şekil 5), monosit (çizelge 12, şekil 6) ve hematokrit (çizelge 13, şekil 7) düzeylerindeki değişimlerin gruplara göre ortalamaları ve karşılaştırılmaları çizelge ve şekillerle gösterildi.

Biyokimyasal parametrelerden ALT (çizelge 14, şekil 8), AST (çizelge 15, şekil 9), LDH (çizelge 16, şekil 10), GGT (çizelge 17, şekil 11), kreatinin (çizelge 18, şekil 12), URE (çizelge 19, şekil 13), ürik asit (çizelge 20, şekil 14), HDL (çizelge 21, şekil 15), VLDL (çizelge 22, şekil 16), LDL (çizelge 23, şekil 17), trigliserid (çizelge 24, şekil 18), kolesterol (çizelge 25, şekil 19), glukoz (çizelge 26, şekil 20), albumin (çizelge 27, şekil 21), total protein (çizelge 28, şekil 22), amilaz (çizelge 29, şekil 23), direkt bilirubin (çizelge 30, şekil 24), indirekt bilirubin (çizelge 31, şekil 25), total bilirubin (çizelge 32, şekil 26), GLOB (çizelge 33, şekil 27), kalsiyum (çizelge 34, şekil 28), magnezyum (çizelge 35, şekil 29) , fosfor (çizelge 36, şekil 30), sodyum (çizelge 37, şekil 31), potasyum (çizelge 38, şekil 32), klor (çizelge 39, şekil 33) ile tümör markırlarından CA 19-9 (çizelge 40, şekil 34) ve AFP (çizelge 41, şekil 35) düzeylerindeki değişimler ile ayrıca tavşanların ağırlığındaki değişimlerin gruplara göre ortalamaları (çizelge 42) ve karşılaştırmaları (çizelge 43, şekil 36) çizelge ve şekillerle gösterildi.

**Hematolojik, Biyokimyasal Parametreler İle Bazı
Tümör Markırları İçin Denetimler ve Gruplar Arası
Ortalama $\pm$ Standart Hata ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$) Sonuçları**

Çizelge 1 : Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 0. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

Ölçülen Parametreler	N	Kontrol Grubu $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	DMBA Grubu $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	DMBA+ Isırgan Otu Grubu $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
Hemoglobin (g/dl)	6	11.85 $\pm$ 0.35	8	11.26 $\pm$ 0.36	6	10.42 $\pm$ 0.28
Alyuvar (Adet/mm ³)	6	5.22 $\pm$ 0.15	7	5.01 $\pm$ 0.15	6	4.57 $\pm$ 0.13
Nötrofil (%)	5	52.00 $\pm$ 0.71	8	54.50 $\pm$ 1.20	8	51.63 $\pm$ 1.35
Eosinofil (%)	5	5.20 $\pm$ 0.49	8	6.00 $\pm$ 0.89	8	8.38 $\pm$ 1.18
Lenfosit (%)	5	37.20 $\pm$ 0.86	8	35.00 $\pm$ 0.57	8	35.13 $\pm$ 0.99
Monosit (%)	5	5.00 $\pm$ 0.71	8	5.38 $\pm$ 0.32	8	4.50 $\pm$ 0.33
Hematokrit (%)	6	35.67 $\pm$ 1.02	7	34.43 $\pm$ 1.09	8	31.00 $\pm$ 0.66
ALT (U/L)	7	62.71 $\pm$ 4.41	8	66.63 $\pm$ 5.55	8	69.13 $\pm$ 5.14
AST (U/L)	7	28.71 $\pm$ 3.42	8	32.50 $\pm$ 5.81	8	33.38 $\pm$ 3.46
LDH (U/L)	7	294.57 $\pm$ 24.23	8	301.75 $\pm$ 23.08	8	296.75 $\pm$ 26.45
GGT (U/L)	7	9.43 $\pm$ 3.36	8	9.25 $\pm$ 1.03	8	9.50 $\pm$ 1.54
Kreatinin (mg/dl)	7	0.91 $\pm$ 0.09	8	0.81 $\pm$ 0.06	8	0.73 $\pm$ 0.06
URE (mg/dl)	7	38.57 $\pm$ 2.94	8	38.25 $\pm$ 2.07	8	30.25 $\pm$ 1.22
Ürik Asit (mg/dl)	7	0.17 $\pm$ 0.03	5	0.10 $\pm$ 0	8	0.10 $\pm$.
HDL Kolesterol (mg/dl)	7	27.57 $\pm$ 3.00	8	25.75 $\pm$ 2.62	8	23.13 $\pm$ 2.84
VLDL Kolesterol (mg/dl)	7	14.57 $\pm$ 1.69	8	21.38 $\pm$ 3.51	8	10.75 $\pm$ 1.54
LDL Kolesterol (mg/dl)	7	20.71 $\pm$ 7.07	8	14.50 $\pm$ 7.88	8	12.38 $\pm$ 4.23
Trigliserid (mg/dl)	7	71.86 $\pm$ 8.41	8	106.88 $\pm$ 17.12	8	53.88 $\pm$ 7.50
Kolesterol (mg/dl)	7	61.71 $\pm$ 10.06	8	61.13 $\pm$ 9.08	8	46.25 $\pm$ 6.26
Glukoz (mg/dl)	7	110.86 $\pm$ 3.55	8	120.38 $\pm$ 3.96	8	115.88 $\pm$ 5.96
Albumin (gr/dl)	7	4.74 $\pm$ 0.29	8	5.03 $\pm$ 0.29	8	4.30 $\pm$ 0.24
Total Protein (gr/dl)	7	5.43 $\pm$ 0.36	8	5.50 $\pm$ 0.29	8	4.95 $\pm$ 0.32
Amilaz (U/L)	7	221.43 $\pm$ 12.27	8	241.50 $\pm$ 14.41	8	182.63 $\pm$ 14.11
Direkt Bilurubin (mg/dl)	7	0.05 $\pm$ 0.004	8	0.05 $\pm$ 0.01	8	0.04 $\pm$ 0.01
İndirekt Bilurubin (mg/dl)	7	0.03 $\pm$ 0.01	8	0.03 $\pm$ 0.01	8	0.03 $\pm$ 0.01
Total Bilurubin (mg/dl)	7	0.07 $\pm$ 0.01	8	0.07 $\pm$ 0.01	8	0.06 $\pm$ 0.004
GLOB (gr/dl)	7	0.69 $\pm$ 0.14	8	0.48 $\pm$ 0.09	8	0.65 $\pm$ 0.10
Kalsiyum (mg/dl)	7	14.16 $\pm$ 0.61	8	15.59 $\pm$ 0.62	8	12.61 $\pm$ 1.04
Magnezyum (mg/dl)	7	2.18 $\pm$ 0.15	8	2.12 $\pm$ 0.17	8	1.79 $\pm$ 0.12
Fosfor (mg/dl)	7	2.80 $\pm$ 0.48	8	2.60 $\pm$ 0.23	8	2.10 $\pm$ 0.26
Sodyum (mmol/L)	7	141.14 $\pm$ 4.82	8	138.75 $\pm$ 4.77	8	129.38 $\pm$ 6.04
Potasyum (mmol/L)	7	4.60 $\pm$ 0.47	8	4.06 $\pm$ 0.13	8	4.28 $\pm$ 0.37
Klor (mmol/L)	7	103.71 $\pm$ 3.18	8	100.00 $\pm$ 3.59	8	95.75 $\pm$ 4.37
CA 19-9 (U/ml)	7	2.82 $\pm$ 0.05	8	2.71 $\pm$ 0.27	8	4.16 $\pm$ 0.19
AFP (U/ml)	7	0.49 $\pm$ 0.04	8	0.39 $\pm$ 0.01	8	0.44 $\pm$ 0.02

Çizelge 2 : Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 15. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

Ölçülen Parametreler	Kontrol Grubu		DMBA Grubu		DMBA + Isırgan Otu Grubu	
	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
Hemoglobin (g/dl)	8	11.10 $\pm$ 0.41	8	12.96 $\pm$ 0.31	8	11.01 $\pm$ 0.43
Alyuvar (Adet/mm ³)	8	4.83 $\pm$ 0.16	7	5.67 $\pm$ 0.15	8	4.83 $\pm$ 0.19
Nötrofil (%)	8	51.25 $\pm$ 2.32	8	59.88 $\pm$ 2.99	7	49.86 $\pm$ 1.65
Eosinofil (%)	8	8.25 $\pm$ 1.0	8	5.75 $\pm$ 0.68	7	9.43 $\pm$ 0.87
Lenfosit (%)	8	37.38 $\pm$ 1.69	8	33.75 $\pm$ 3.18	7	36.29 $\pm$ 1.61
Monosit (%)	8	2.75 $\pm$ 0.25	7	1.86 $\pm$ 0.34	7	4.14 $\pm$ 0.51
Hematokrit (%)	8	33.13 $\pm$ 1.14	8	39.00 $\pm$ 0.93	8	33.13 $\pm$ 1.27
ALT (U/L)	6	64.50 $\pm$ 4.52	7	116.29 $\pm$ 14.60	6	95.83 $\pm$ 6.15
AST (U/L)	6	36.17 $\pm$ 6.94	7	101.00 $\pm$ 13.52	6	90.50 $\pm$ 12.26
LDH (U/L)	6	294.50 $\pm$ 51.39	7	299.71 $\pm$ 39.33	6	293.00 $\pm$ 18.59
GGT (U/L)	6	9.50 $\pm$ 1.18	7	10.00 $\pm$ 0.93	6	9.83 $\pm$ 1.20
Kreatinin (mg/dl)	6	0.93 $\pm$ 0.10	7	0.88 $\pm$ 0.06	6	0.92 $\pm$ 0.09
URE (mg/dl)	6	34.17 $\pm$ 3.69	7	44.14 $\pm$ 1.74	6	36.50 $\pm$ 1.91
Ürik Asit (mg/dl)	6	0.10 $\pm$ 0	7	0.10 $\pm$ 0	6	0.17 $\pm$ 0.07
HDL Kolesterol (mg/dl)	6	35.83 $\pm$ 4.11	7	31.43 $\pm$ 2.94	6	24.33 $\pm$ 3.54
VLDL Kolesterol (mg/dl)	6	12.67 $\pm$ 0.88	7	20.00 $\pm$ 1.69	6	22.33 $\pm$ 4.88
LDL Kolesterol (mg/dl)	6	31.33 $\pm$ 9.60	7	18.57 $\pm$ 7.82	6	24.33 $\pm$ 8.30
Trigliserid (mg/dl)	6	63.17 $\pm$ 4.05	7	99.71 $\pm$ 8.55	6	112.00 $\pm$ 24.57
Kolesterol (mg/dl)	6	79.83 $\pm$ 12.73	7	68.86 $\pm$ 10.25	6	66.00 $\pm$ 9.81
Glukoz (mg/dl)	6	134.17 $\pm$ 5.75	7	133.57 $\pm$ 3.50	6	160.00 $\pm$ 11.03
Albumin (gr/dl)	6	5.18 $\pm$ 0.16	7	5.29 $\pm$ 0.15	6	4.53 $\pm$ 0.07
Total Protein (gr/dl)	6	6.15 $\pm$ 0.19	7	6.33 $\pm$ 0.12	6	6.25 $\pm$ 0.08
Amilaz (U/L)	6	235.67 $\pm$ 15.17	7	299.14 $\pm$ 12.96	6	254.86 $\pm$ 20.86
Direkt Bilurubin (mg/dl)	6	0.05 $\pm$ 0.01	7	0.03 $\pm$ 0.01	6	0.02 $\pm$ 0.01
İndirekt Bilurubin (mg/dl)	6	0.03 $\pm$ 0.02	7	0.06 $\pm$ 0.02	6	0.06 $\pm$ 0.01
Total Bilurubin (mg/dl)	6	0.04 $\pm$ 0.01	7	0.08 $\pm$ 0.02	6	0.07 $\pm$ 0.01
GLOB (gr/dl)	6	0.97 $\pm$ 0.23	7	1.04 $\pm$ 0.14	6	1.72 $\pm$ 0.08
Kalsiyum (mg/dl)	6	14.02 $\pm$ 0.43	7	15.13 $\pm$ 0.19	6	12.57 $\pm$ 2.11
Magnezyum (mg/dl)	6	1.86 $\pm$ 0.09	7	2.11 $\pm$ 0.09	6	1.87 $\pm$ 0.08
Fosfor (mg/dl)	6	3.05 $\pm$ 0.36	7	3.34 $\pm$ 0.41	6	3.23 $\pm$ 0.21
Sodyum (mmol/L)	6	145.83 $\pm$ 3.31	7	145.29 $\pm$ 2.34	6	133.67 $\pm$ 16.43
Potasyum (mmol/L)	6	4.30 $\pm$ 0.13	7	4.24 $\pm$ 0.07	6	3.73 $\pm$ 0.44
Klor (mmol/L)	6	109.67 $\pm$ 2.40	7	105.57 $\pm$ 1.67	6	99.83 $\pm$ 13.84
CA 19-9 (U/ml)	6	2.79 $\pm$ 0.07	7	3.76 $\pm$ 0.37	6	2.82 $\pm$ 0.26
AFP (U/ml)	6	0.39 $\pm$ 0.03	7	0.40 $\pm$ 0.01	6	0.39 $\pm$ 0.03

Çizelge 3 : Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 30. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

Ölçülen Parametreler	Kontrol Grubu		DMBA Grubu		DMBA + Isırgan Otu Grubu	
	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
Hemoglobin (g/dl)	7	11.77 $\pm$ 0.39	7	12.69 $\pm$ 0.31	8	10.98 $\pm$ 0.26
Alyuvar (Adet/mm ³)	7	5.17 $\pm$ 0.16	7	5.54 $\pm$ 0.13	8	4.81 $\pm$ 0.12
Nötrofil (%)	7	66.00 $\pm$ 1.40	7	50.14 $\pm$ 3.19	7	47.14 $\pm$ 1.71
Eosinofil (%)	7	4.14 $\pm$ 0.63	7	11.86 $\pm$ 1.68	7	9.43 $\pm$ 0.92
Lenfosit (%)	7	27.00 $\pm$ 1.76	5	33.40 $\pm$ 3.89	6	37.83 $\pm$ 2.89
Monosit (%)	6	3.50 $\pm$ 0.76	7	4.14 $\pm$ 0.51	7	7.00 $\pm$ 0.66
Hematokrit (%)	7	35.43 $\pm$ 1.17	7	38.14 $\pm$ 0.91	8	33.00 $\pm$ 0.78
ALT (U/L)	7	64.43 $\pm$ 4.13	6	137.00 $\pm$ 15.68	8	112.00 $\pm$ 13.23
AST (U/L)	7	37.71 $\pm$ 5.70	6	114.67 $\pm$ 9.73	8	98.88 $\pm$ 4.39
LDH (U/L)	7	298.14 $\pm$ 39.37	6	357.00 $\pm$ 87.28	8	310.88 $\pm$ 55.55
GGT (U/L)	7	9.71 $\pm$ 1.71	6	12.67 $\pm$ 2.89	8	9.88 $\pm$ 1.38
Kreatinin (mg/dl)	7	1.18 $\pm$ 0.12	6	0.87 $\pm$ 0.05	8	0.85 $\pm$ 0.02
URE (mg/dl)	7	38.29 $\pm$ 3.42	6	40.33 $\pm$ 0.67	8	31.63 $\pm$ 1.73
Ürik Asit (mg/dl)	7	0.10 $\pm$ 0	6	0.13 $\pm$ 0.03	8	0.13 $\pm$ 0.03
HDL Kolesterol (mg/dl)	7	30.14 $\pm$ 3.57	6	33.67 $\pm$ 4.54	8	18.38 $\pm$ 1.90
VLDL Kolesterol (mg/dl)	7	15.29 $\pm$ 2.11	6	29.17 $\pm$ 2.65	8	39.50 $\pm$ 4.59
LDL Kolesterol (mg/dl)	7	22.00 $\pm$ 5.50	6	12.17 $\pm$ 4.44	8	15.38 $\pm$ 3.07
Trigliserid (mg/dl)	7	76.43 $\pm$ 10.73	6	146.17 $\pm$ 13.17	8	197.13 $\pm$ 23.04
Kolesterol (mg/dl)	7	67.43 $\pm$ 6.96	6	67.33 $\pm$ 9.43	8	48.25 $\pm$ 4.04
Glukoz (mg/dl)	7	135.43 $\pm$ 3.55	6	134.33 $\pm$ 7.38	8	124.13 $\pm$ 15.99
Albumin (gr/dl)	7	5.06 $\pm$ 0.08	6	5.15 $\pm$ 0.19	8	4.38 $\pm$ 0.15
Total Protein (gr/dl)	7	6.29 $\pm$ 0.15	6	6.27 $\pm$ 0.18	8	6.15 $\pm$ 0.16
Amilaz (U/L)	7	256.71 $\pm$ 24.13	6	284.83 $\pm$ 20.81	8	240.25 $\pm$ 17.12
Direkt Bilurubin (mg/dl)	7	0.02 $\pm$ 0.01	6	0.02 $\pm$ 0.01	8	0.06 $\pm$ 0.05
İndirekt Bilurubin (mg/dl)	7	0.09 $\pm$ 0.01	6	0.08 $\pm$ 0.01	8	0.17 $\pm$ 0.06
Total Bilurubin (mg/dl)	7	0.07 $\pm$ 0.01	6	0.07 $\pm$ 0.01	8	0.07 $\pm$ 0.01
GLOB (gr/dl)	7	1.23 $\pm$ 0.15	6	1.12 $\pm$ 0.13	8	1.78 $\pm$ 0.17
Kalsiyum (mg/dl)	7	13.40 $\pm$ 0.32	6	14.38 $\pm$ 0.49	8	14.56 $\pm$ 0.41
Magnezyum (mg/dl)	7	1.92 $\pm$ 0.16	6	2.09 $\pm$ 0.11	8	2.02 $\pm$ 0.06
Fosfor (mg/dl)	7	4.33 $\pm$ 0.49	6	4.28 $\pm$ 0.27	8	3.03 $\pm$ 0.14
Sodyum (mmol/L)	7	138.43 $\pm$ 1.89	6	140.00 $\pm$ 1.07	8	139.25 $\pm$ 1.41
Potasyum (mmol/L)	7	4.27 $\pm$ 0.18	6	3.94 $\pm$ 0.12	8	4.18 $\pm$ 0.13
Klor (mmol/L)	7	104.86 $\pm$ 2.65	6	101.50 $\pm$ 0.89	8	103.38 $\pm$ 1.34
CA 19-9 (U/ml)	7	2.81 $\pm$ 0.03	6	3.42 $\pm$ 0.35	8	2.42 $\pm$ 0.51
AFP (U/ml)	7	0.50 $\pm$ 0.05	6	0.56 $\pm$ 0.02	8	0.55 $\pm$ 0.05

Çizelge 4 : Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 45. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

Ölçülen Parametreler	Kontrol Grubu		DMBA Grubu		DMBA + Isırgan Otu Grubu	
	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
Hemoglobin (g/dl)	7	11.87 $\pm$ 0.30	8	12.01 $\pm$ 0.37	8	11.49 $\pm$ 0.17
Alyuvar (Adet/mm ³)	7	5.29 $\pm$ 0.11	8	5.25 $\pm$ 0.16	8	5.01 $\pm$ 0.07
Nötrofil (%)	7	47.14 $\pm$ 1.71	7	46.00 $\pm$ 1.05	8	51.75 $\pm$ 0.80
Eosinofil (%)	7	7.86 $\pm$ 1.01	7	11.00 $\pm$ 0.98	8	9.63 $\pm$ 0.57
Lenfosit (%)	7	35.29 $\pm$ 2.22	7	37.00 $\pm$ 1.83	8	32.38 $\pm$ 1.07
Monosit (%)	7	9.00 $\pm$ 0.54	7	5.71 $\pm$ 0.47	8	5.63 $\pm$ 0.53
Hematokrit (%)	8	31.88 $\pm$ 4.46	8	36.13 $\pm$ 1.11	8	34.50 $\pm$ 0.50
ALT (U/L)	8	69.88 $\pm$ 4.25	8	142.75 $\pm$ 13.84	6	100.33 $\pm$ 12.80
AST (U/L)	8	33.50 $\pm$ 3.25	8	127.00 $\pm$ 11.85	6	100.33 $\pm$ 12.83
LDH (U/L)	8	297.88 $\pm$ 55.37	8	708.75 $\pm$ 107.85	6	400.83 $\pm$ 36.73
GGT (U/L)	8	9.88 $\pm$ 2.22	8	13.50 $\pm$ 4.16	6	10.33 $\pm$ 1.48
Kreatinin (mg/dl)	8	1.22 $\pm$ 0.10	8	0.88 $\pm$ 0.04	6	0.89 $\pm$ 0.02
URE (mg/dl)	8	39.63 $\pm$ 1.89	8	41.13 $\pm$ 1.96	6	35.33 $\pm$ 3.72
Ürik Asit (mg/dl)	8	0.10 $\pm$ 0	8	0.16 $\pm$ 0.03	6	0.16 $\pm$ 0.04
HDL Kolesterol (mg/dl)	8	45.75 $\pm$ 6.30	8	42.75 $\pm$ 9.96	6	36.50 $\pm$ 3.84
VLDL Kolesterol (mg/dl)	8	21.50 $\pm$ 0.96	8	25.63 $\pm$ 2.42	6	39.17 $\pm$ 3.54
LDL Kolesterol (mg/dl)	8	25.13 $\pm$ 7.96	8	12.00 $\pm$ 2.26	6	19.33 $\pm$ 6.57
Trigliserid (mg/dl)	8	108.00 $\pm$ 4.82	8	128.50 $\pm$ 12.32	6	195.00 $\pm$ 17.71
Kolesterol (mg/dl)	8	88.13 $\pm$ 14.18	8	62.38 $\pm$ 14.60	6	60.00 $\pm$ 7.66
Glukoz (mg/dl)	8	120.25 $\pm$ 12.38	8	94.13 $\pm$ 27.88	6	154.33 $\pm$ 2.40
Albumin (gr/dl)	8	5.34 $\pm$ 0.08	8	5.10 $\pm$ 0.12	6	4.52 $\pm$ 0.09
Total Protein (gr/dl)	8	6.50 $\pm$ 0.16	8	6.45 $\pm$ 0.16	6	6.43 $\pm$ 0.20
Amilaz (U/L)	8	288.38 $\pm$ 22.26	8	290.00 $\pm$ 15.70	6	249.50 $\pm$ 26.19
Direkt Bilurubin (mg/dl)	8	0.04 $\pm$ 0.02	8	0.10 $\pm$ 0.07	6	0.02 $\pm$ 0.01
İndirekt Bilurubin (mg/dl)	8	0.07 $\pm$ 0.01	8	0.13 $\pm$ 0.07	6	0.04 $\pm$ 0.01
Total Bilurubin (mg/dl)	8	0.08 $\pm$ 0.01	8	0.06 $\pm$ 0.01	6	0.05 $\pm$ 0.01
GLOB (gr/dl)	8	1.16 $\pm$ 0.15	8	1.35 $\pm$ 0.14	6	1.92 $\pm$ 0.20
Kalsiyum (mg/dl)	8	14.23 $\pm$ 0.21	8	15.00 $\pm$ 0.41	6	14.90 $\pm$ 0.37
Magnezyum (mg/dl)	8	2.17 $\pm$ 0.08	8	2.35 $\pm$ 0.10	5	2.18 $\pm$ 0.08
Fosfor (mg/dl)	8	4.09 $\pm$ 0.27	8	3.58 $\pm$ 0.14	6	3.75 $\pm$ 0.14
Sodyum (mmol/L)	8	147.38 $\pm$ 2.46	8	155.00 $\pm$ 1.31	6	155.33 $\pm$ 1.69
Potasyum (mmol/L)	8	4.59 $\pm$ 0.17	8	4.54 $\pm$ 0.20	6	4.60 $\pm$ 0.27
Klor (mmol/L)	8	111.88 $\pm$ 1.98	8	116.25 $\pm$ 1.18	6	117.00 $\pm$ 2.05
CA 19-9 (U/ml)	8	2.80 $\pm$ 0.06	8	4.60 $\pm$ 0.34	6	3.12 $\pm$ 0.39
AFP (U/ml)	8	0.33 $\pm$ 0.01	8	0.40 $\pm$ 0.03	6	0.35 $\pm$ 0.03

Çizelge 5 : Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 60. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

Ölçülen Parametreler	Kontrol Grubu		DMBA Grubu		DMBA + Isırgan Otu Grubu	
	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
Hemoglobin (g/dl)	7	12.96 $\pm$ 0.26	6	11.02 $\pm$ 0.45	8	10.98 $\pm$ 0.48
Alyuvar (Adet/mm ³)	7	5.67 $\pm$ 0.11	6	4.85 $\pm$ 0.20	8	4.81 $\pm$ 0.21
Nötrofil (%)	7	45.00 $\pm$ 1.38	6	61.83 $\pm$ 3.83	8	46.75 $\pm$ 1.87
Eosinofil (%)	7	4.29 $\pm$ 0.84	6	5.17 $\pm$ 0.60	8	5.88 $\pm$ 0.48
Lenfosit (%)	7	49.14 $\pm$ 1.41	8	40.75 $\pm$ 1.39	8	40.75 $\pm$ 1.39
Monosit (%)	6	3.17 $\pm$ 0.31	8	3.88 $\pm$ 0.72	8	3.88 $\pm$ 0.72
Hematokrit (%)	7	39.00 $\pm$ 0.76	6	33.17 $\pm$ 1.35	8	32.38 $\pm$ 1.75
ALT (U/L)	7	70.43 $\pm$ 4.88	6	155.83 $\pm$ 18.58	6	126.83 $\pm$ 18.42
AST (U/L)	7	38.57 $\pm$ 5.30	6	140.67 $\pm$ 21.20	6	116.67 $\pm$ 6.86
LDH (U/L)	7	303.29 $\pm$ 63.84	6	769.83 $\pm$ 196.42	6	447.67 $\pm$ 44.37
GGT (U/L)	7	9.86 $\pm$ 1.77	6	16.50 $\pm$ 5.84	6	11.00 $\pm$ 2.60
Kreatinin (mg/dl)	7	1.25 $\pm$ 0.11	6	0.80 $\pm$ 0.06	6	0.76 $\pm$ 0.04
URE (mg/dl)	7	39.86 $\pm$ 2.51	6	44.67 $\pm$ 3.27	6	29.17 $\pm$ 2.37
Ürik Asit (mg/dl)	7	0.10 $\pm$ 0	6	0.15 $\pm$ 0.03	6	0.15 $\pm$ 0.03
HDL Kolesterol (mg/dl)	7	54.29 $\pm$ 7.83	6	61.67 $\pm$ 14.28	6	63.67 $\pm$ 11.91
VLDL Kolesterol (mg/dl)	7	15.14 $\pm$ 2.60	6	20.33 $\pm$ 3.89	6	26.00 $\pm$ 3.09
LDL Kolesterol (mg/dl)	7	18.71 $\pm$ 8.09	6	12.17 $\pm$ 3.67	6	18.67 $\pm$ 4.28
Trigliserid (mg/dl)	7	75.29 $\pm$ 12.91	6	102.17 $\pm$ 19.56	6	131.50 $\pm$ 15.60
Kolesterol (mg/dl)	7	77.86 $\pm$ 3.15	6	69.83 $\pm$ 16.51	6	76.00 $\pm$ 12.07
Glukoz (mg/dl)	7	76.71 $\pm$ 16.37	6	38.50 $\pm$ 17.20	6	82.83 $\pm$ 18.03
Albumin (gr/dl)	7	5.56 $\pm$ 0.10	6	4.88 $\pm$ 0.15	6	4.60 $\pm$ 0.16
Total Protein (gr/dl)	7	6.64 $\pm$ 0.15	6	6.47 $\pm$ 0.20	6	6.52 $\pm$ 0.18
Amilaz (U/L)	7	293.57 $\pm$ 23.36	6	283.67 $\pm$ 29.89	6	256.67 $\pm$ 21.44
Direkt Bilurubin (mg/dl)	7	0.03 $\pm$ 0.01	6	0.06 $\pm$ 0.03	6	0.03 $\pm$ 0.01
İndirekt Bilurubin (mg/dl)	7	0.06 $\pm$ 0.02	6	0.07 $\pm$ 0.02	6	0.05 $\pm$ 0.01
Total Bilurubin (mg/dl)	7	0.08 $\pm$ 0.01	6	0.08 $\pm$ 0.01	6	0.08 $\pm$ 0.01
GLOB (gr/dl)	7	1.09 $\pm$ 0.11	6	1.58 $\pm$ 0.18	6	1.92 $\pm$ 0.20
Kalsiyum (mg/dl)	7	14.43 $\pm$ 0.40	6	14.53 $\pm$ 0.35	6	14.33 $\pm$ 0.22
Magnezyum (mg/dl)	7	2.43 $\pm$ 0.19	6	2.12 $\pm$ 0.24	6	2.11 $\pm$ 0.10
Fosfor (mg/dl)	7	4.46 $\pm$ 0.55	6	3.70 $\pm$ 0.30	6	4.43 $\pm$ 0.49
Sodyum (mmol/L)	7	149.14 $\pm$ 1.60	6	136.50 $\pm$ 15.52	6	150.17 $\pm$ 0.79
Potasyum (mmol/L)	7	4.72 $\pm$ 0.08	6	3.96 $\pm$ 0.46	6	4.22 $\pm$ 0.11
Klor (mmol/L)	7	112.14 $\pm$ 1.53	6	103.83 $\pm$ 12.24	6	112.50 $\pm$ 1.38
CA 19-9 (U/ml)	7	2.75 $\pm$ 0.04	6	5.27 $\pm$ 0.80	6	3.37 $\pm$ 0.27
AFP (U/ml)	7	0.36 $\pm$ 0.03	6	0.39 $\pm$ 0.04	6	0.40 $\pm$ 0.08

Çizelge 6 : Kontrol grubu, DMBA grubu ve DMBA + Isırgan Otu metanol ekstresi grubu'nda 150. gün'de bazı hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırlarına ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

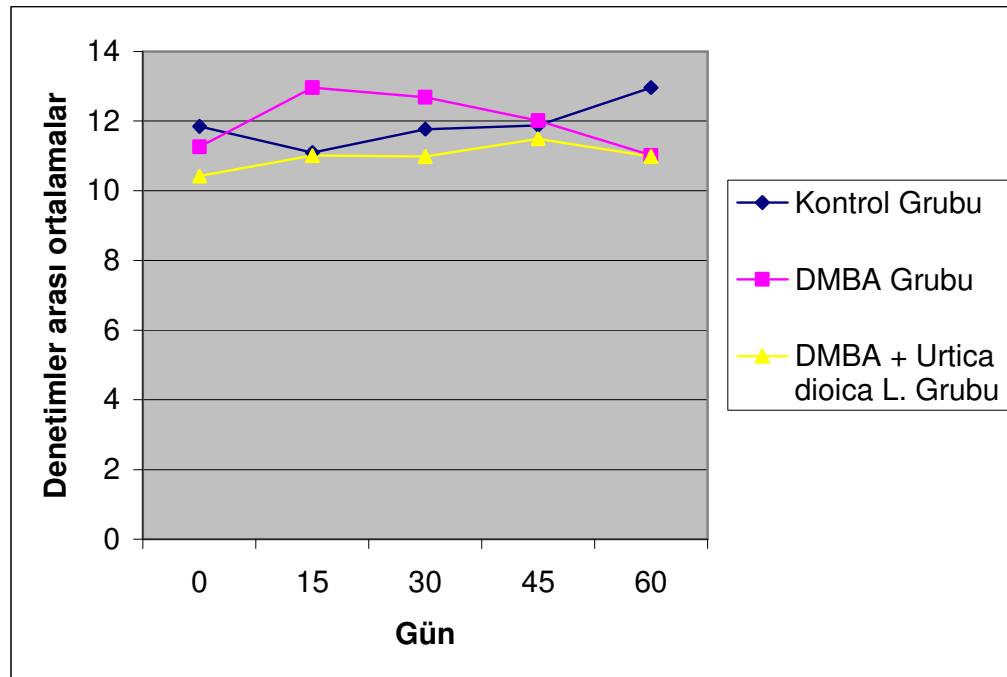
Ölçülen Parametreler	Kontrol Grubu		DMBA Grubu		DMBA + Isırgan Otu Grubu	
	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
ALT (U/L)	7	71.43 $\pm$ 3.58	6	239.33 $\pm$ 19.54	6	181.83 $\pm$ 13.53
AST (U/L)	7	40.29 $\pm$ 4.83	6	213.50 $\pm$ 21.09	6	157.50 $\pm$ 8.01
LDH (U/L)	7	310.57 $\pm$ 44.53	6	783.33 $\pm$ 151.90	6	453.33 $\pm$ 32.22
GGT (U/L)	7	10.00 $\pm$ 1.40	6	19.00 $\pm$ 6.89	6	12.00 $\pm$ 1.03
Kreatinin (mg/dl)	7	1.32 $\pm$ 0.07	6	0.88 $\pm$ 0.09	6	1.10 $\pm$ 0.04
URE (mg/dl)	7	44.14 $\pm$ 0.96	6	32.00 $\pm$ 1.03	6	20.00 $\pm$ 1.32
Ürik Asit (mg/dl)	7	0.10 $\pm$.	6	0.10 $\pm$ 0.10	6	1.08 $\pm$ 0.29
HDL Kolesterol (mg/dl)	7	55.00 $\pm$ 6.87	6	28.17 $\pm$ 1.99	6	22.00 $\pm$ 2.98
VLDL Kolesterol (mg/dl)	7	15.71 $\pm$ 1.49	6	8.17 $\pm$ 0.31	6	23.00 $\pm$ 3.43
LDL Kolesterol (mg/dl)	7	11.00 $\pm$ 1.69	6	22.00 $\pm$ 3.75	6	5.00 $\pm$ 1.53
Trigliserid (mg/dl)	7	72.00 $\pm$ 8.75	6	41.83 $\pm$ 1.30	6	116.83 $\pm$ 17.65
Kolesterol (mg/dl)	7	60.14 $\pm$ 8.00	6	58.83 $\pm$ 2.06	6	42.00 $\pm$ 2.35
Glukoz (mg/dl)	7	73.14 $\pm$ 5.03	6	116.17 $\pm$ 7.43	6	255.83 $\pm$ 38.73
Albumin (gr/dl)	7	5.47 $\pm$ 0.06	6	4.82 $\pm$ 0.27	6	4.68 $\pm$ 0.19
Total Protein (gr/dl)	7	6.57 $\pm$ 0.05	6	6.00 $\pm$ 0.19	6	6.00 $\pm$ 0.23
Amilaz (U/L)	7	278.14 $\pm$ 4.72	6	503.17 $\pm$ 23.89	6	371.50 $\pm$ 45.53
Direkt Bilurubin (mg/dl)	7	0.03 $\pm$ 0.01	6	0.13 $\pm$ 0.04	6	0.20 $\pm$ 0.05
İndirekt Bilurubin (mg/dl)	7	0.06 $\pm$ 0.01	6	0.22 $\pm$ 0.04	6	0.22 $\pm$ 0.04
Total Bilurubin (mg/dl)	7	0.07 $\pm$ 0.01	6	0.25 $\pm$ 0.10	6	0.28 $\pm$ 0.11
GLOB (gr/dl)	7	1.11 $\pm$ 0.04	6	1.18 $\pm$ 0.13	6	1.32 $\pm$ 0.10
Kalsiyum (mg/dl)	7	14.73 $\pm$ 0.28	6	13.10 $\pm$ 0.34	6	15.57 $\pm$ 0.84
Magnezyum (mg/dl)	7	2.16 $\pm$ 0.12	6	2.69 $\pm$ 0.12	6	3.43 $\pm$ 0.14
Fosfor (mg/dl)	7	4.30 $\pm$ 0.40	6	2.98 $\pm$ 0.40	6	4.60 $\pm$ 0.56
Sodyum (mmol/L)	7	144.71 $\pm$ 1.61	6	130.83 $\pm$ 3.28	6	143.17 $\pm$ 1.25
Potasyum (mmol/L)	7	4.86 $\pm$ 0.02	6	4.83 $\pm$ 0.27	6	5.41 $\pm$ 0.46
Klor (mmol/L)	7	111.14 $\pm$ 0.51	6	96.83 $\pm$ 2.07	6	101.00 $\pm$ 1.88
CA 19-9 (U/ml)	7	2.82 $\pm$ 0.02	6	6.54 $\pm$ 0.42	6	2.45 $\pm$ 0.14
AFP (U/ml)	7	0.39 $\pm$ 0.01	6	2.19 $\pm$ 0.04	6	2.15 $\pm$ 0.03

Çizelge 7 : Hemogloblin düzeyi (gr/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	11.85 b A	11.10 b B	11.77 b AB	11.87 b A	12.96 a A
DMBA Grubu	11.26 b AB	12.96 a A	12.69 a A	12.01 ab A	11.02 b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	10.42 a B	11.01 a B	10.98 a B	11.49 a A	10.98 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



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

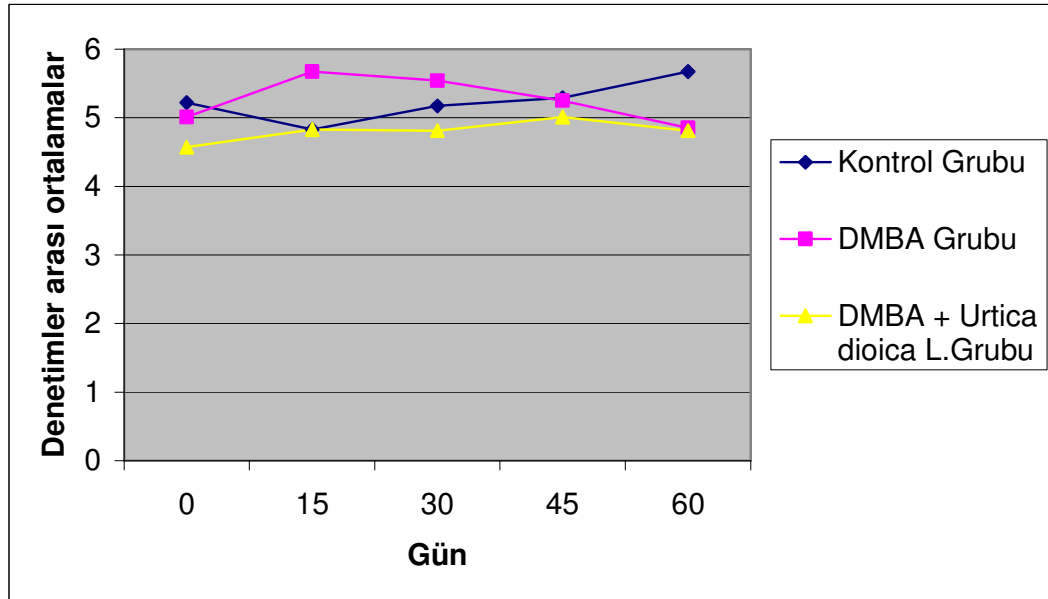
NOT : Tüm parametrelerde büyük harflendirmede dikey, küçük harflendirmede yatay sütunlar değerlendirilecek.

Çizelge 8 : Alyuvar düzeyi (Adet/mm³) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	5.22 bc A	4.83 c B	5.17 bc AB	5.29 ab A	5.67 a A
DMBA Grubu	5.01 b A	5.67 a A	5.54 a A	5.25 ab A	4.85 b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	4.57 a B	4.83 a B	4.81 a B	5.01 a A	4.81 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



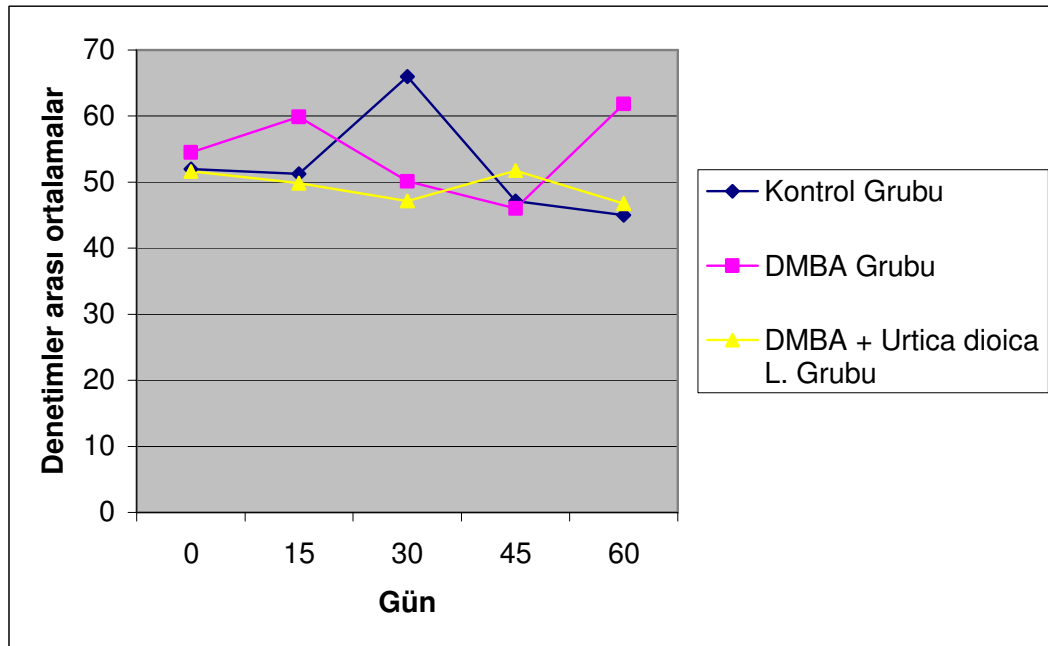
Şekil 2 : Alyuvar düzeyi (Adet/mm³) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 9 : Nötrofil düzeyi (%) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	52.00 b A	51.25 b B	66.00 a A	47.14 bc B	45.00 c B
DMBA Grubu	54.50 ab A	59.88 a A	50.14 bc B	46.00 c B	61.83 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	51.63 a A	49.86 ab B	47.14 ab B	51.75 a A	46.75 b B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



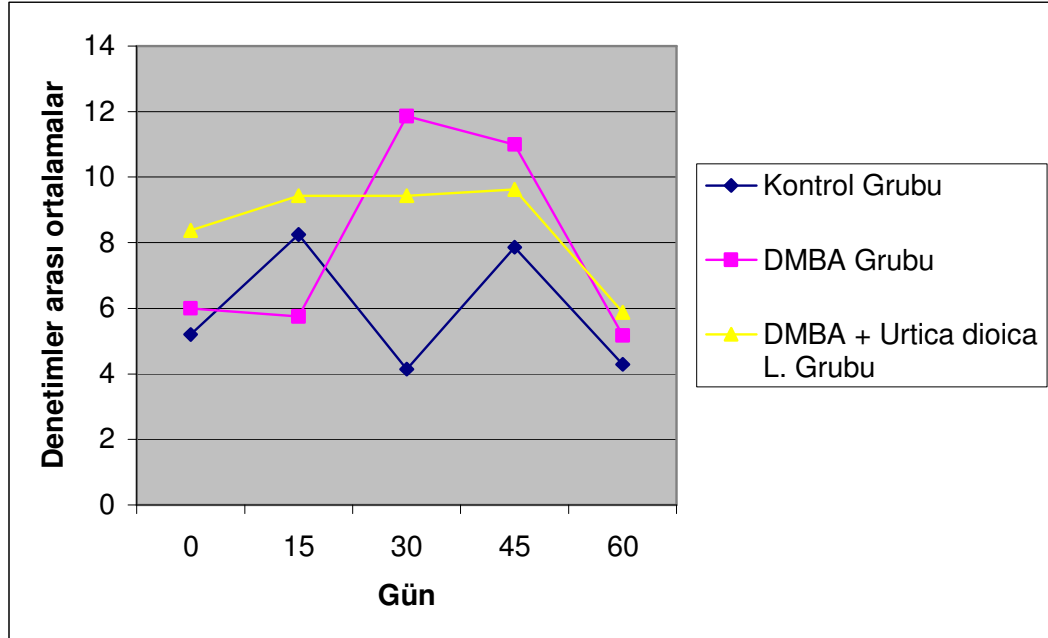
Şekil 3 . Nötrofil düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 10 : Eosinofil düzeyi (%) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	5.20 b A	8.25 a AB	4.14 b B	7.86 a B	4.29 b A
DMBA Grubu	6.00 b A	5.75 b B	11.86 a A	11.00 a A	5.17 b A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	8.38 a A	9.43 a A	9.43 a A	9.63 a AB	5.88 b A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



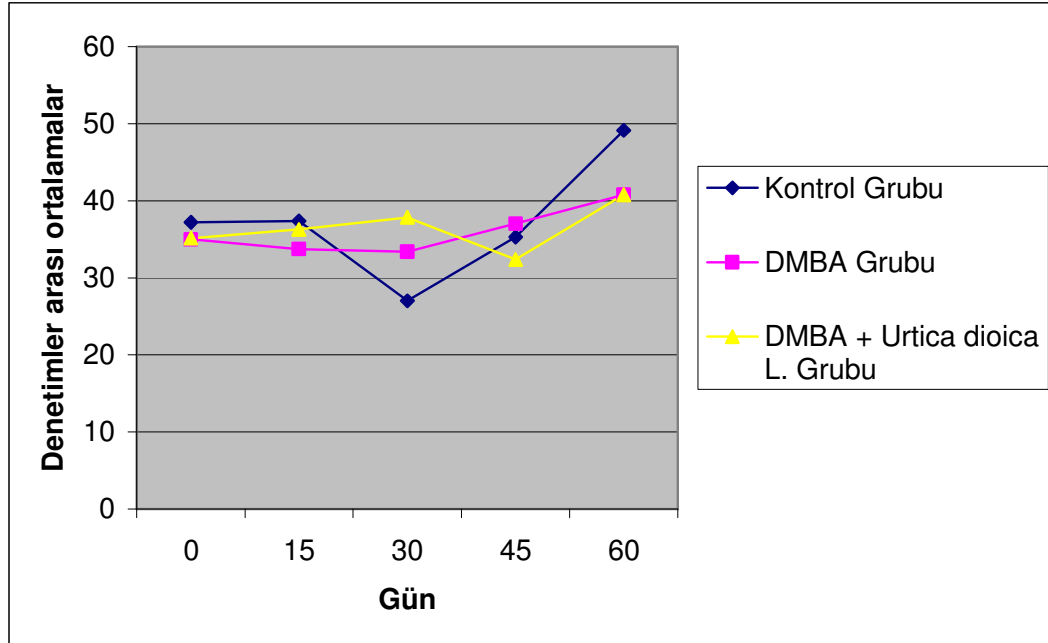
Şekil 4 : Eosinofil düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 11 : Lenfosit düzeyi (%) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	37.20 b A	37.38 b A	27.00 c B	35.29 b A	49.14 a A
DMBA Grubu	35.00 ab A	33.75 ab A	33.40 b AB	37.00 ab A	40.75 a B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	35.13 bc A	36.29 abc A	37.83 ab A	32.38 c A	40.75 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



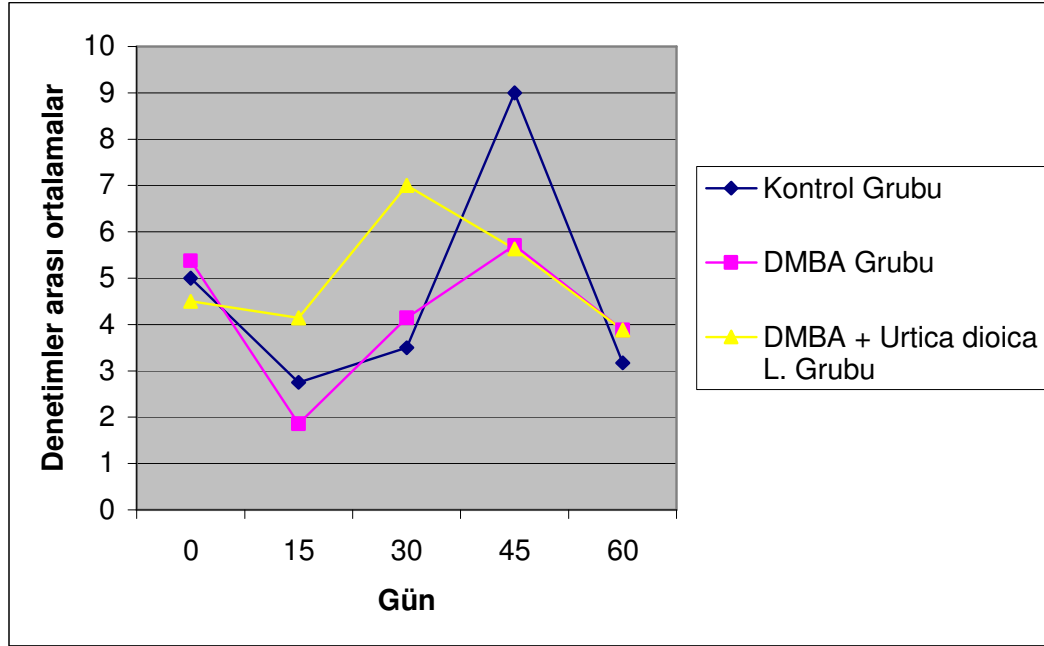
Şekil 5 : Lenfosit düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 12 : Monosit düzeyi (%) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	5.00 b A	2.75 c B	3.50 bc B	9.00 a A	3.17 c A
DMBA Grubu	5.38 ab A	1.86 c B	4.14 b B	5.71 a B	3.88 b A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	4.50 b A	4.14 b A	7.00 a A	5.63 ab B	3.88 b A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



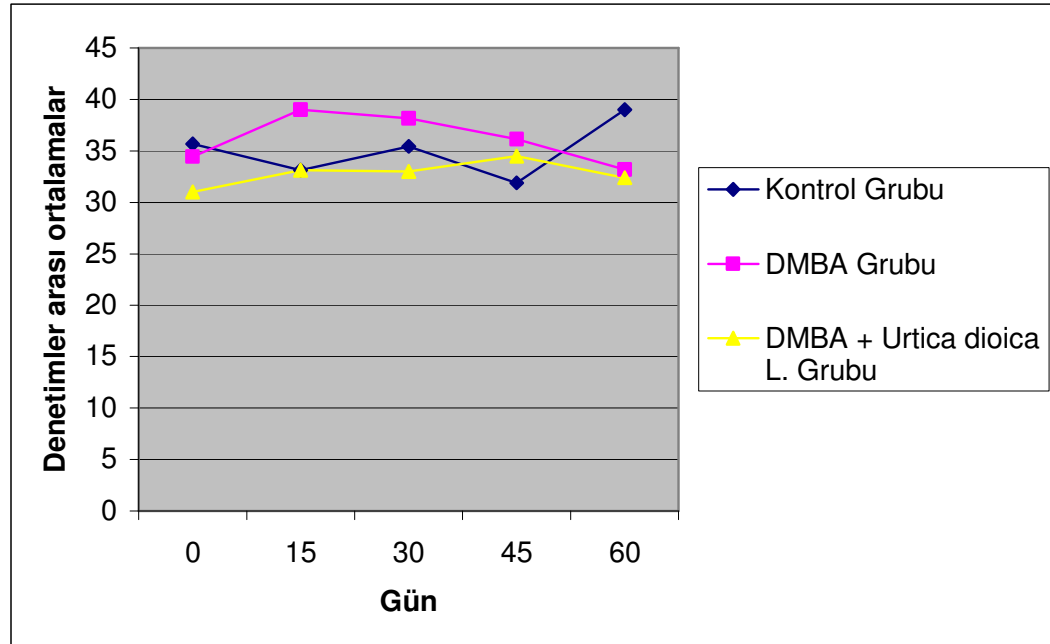
Şekil 6 : Monosit düzeyi (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 13 : Hematokrit değer (%) düzeyi bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün
Kontrol Grubu	35.67 a A	33.13 a B	35.43 a AB	31.88 a A	39.00 a A
DMBA Grubu	34.43 b A	39.00 a A	38.14 a A	36.13 ab A	33.17 b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	31.00 b B	33.13 ab B	33.00 ab B	34.50 a A	32.38 ab B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



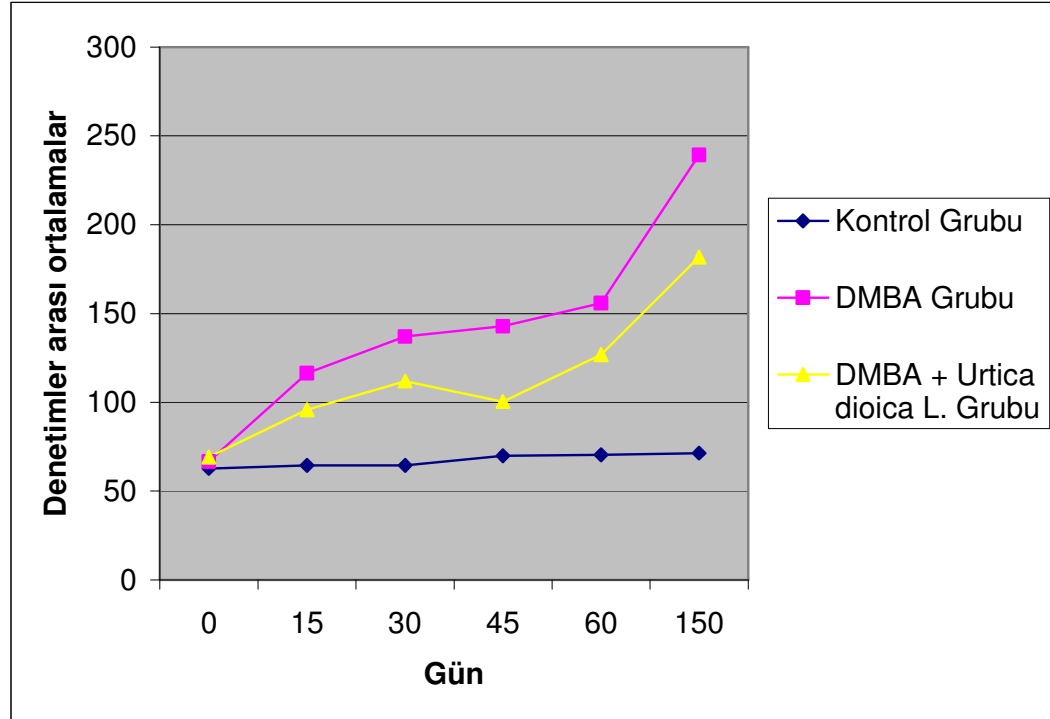
Şekil 7 : Hematokrit değeri (%) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği

Çizelge 14 : ALT düzeyi (U/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	62.71 a A	64.50 a B	64.43 a B	69.88 a B	70.43 a B	71.42 a C
DMBA Grubu	66.63 c A	116.29 b A	137.00 b A	142.75 b A	155.83 b A	239.33 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	69.13 c A	95.83 bc A	112.00 b A	100.33 bc B	126.83 b A	181.83 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



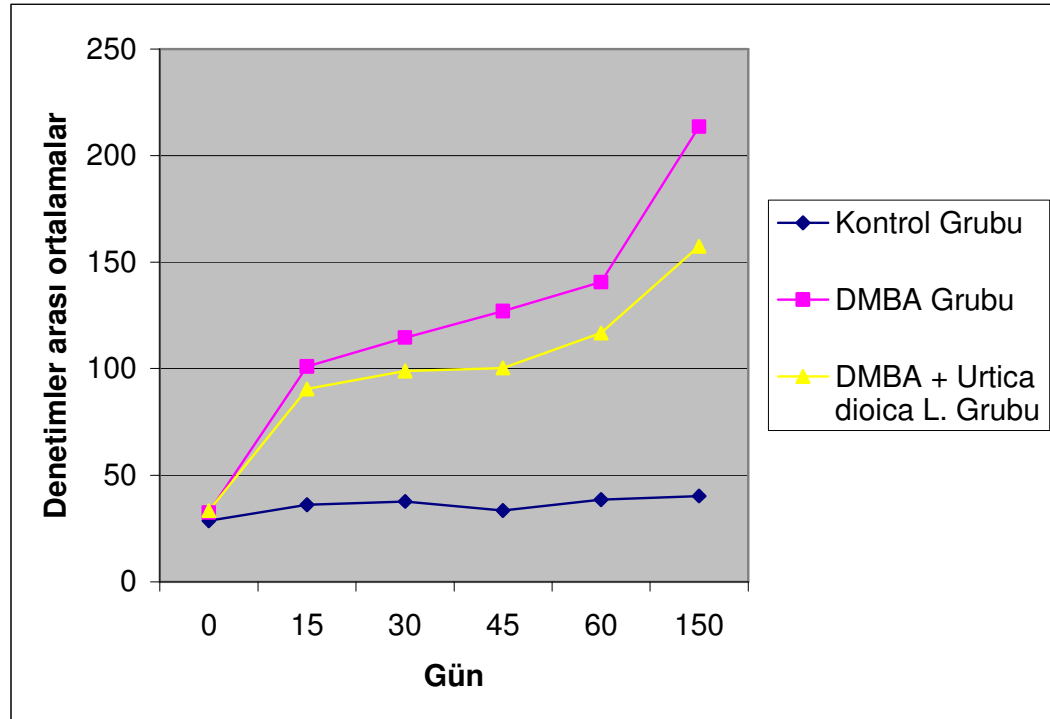
Şekil 8. ALT düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 15 : AST düzeyi (U/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	28.71 a A	36.17 a B	37.71 a B	33.50 a B	38.57 a B	40.29 a C
DMBA Grubu	32.50 c A	101.00 b A	114.67 b A	127.00 b A	140.67 b A	213.50 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	33.38 d A	90.50 c A	98.88 bc A	100.33bc A	116.67 b A	157.50 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



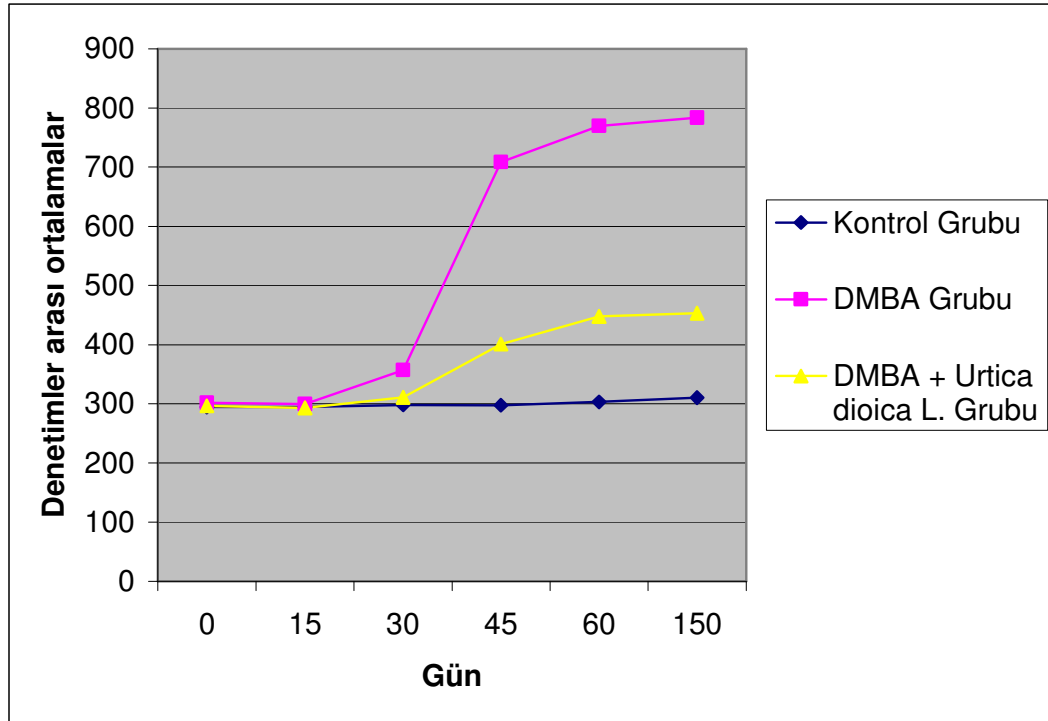
Şekil 9. AST düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 16 : LDH düzeyi (U/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	294.57 a A	294.50 a A	298.14 a A	297.88 a B	303.29a B	310.57 a B
DMBA Grubu	301.80 b A	299.70 b A	357.00 b A	708.80 a A	769.80a A	783.30a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	296.75 b A	293.00 b A	310.88 b A	400.83ab B	447.67a AB	453.33 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



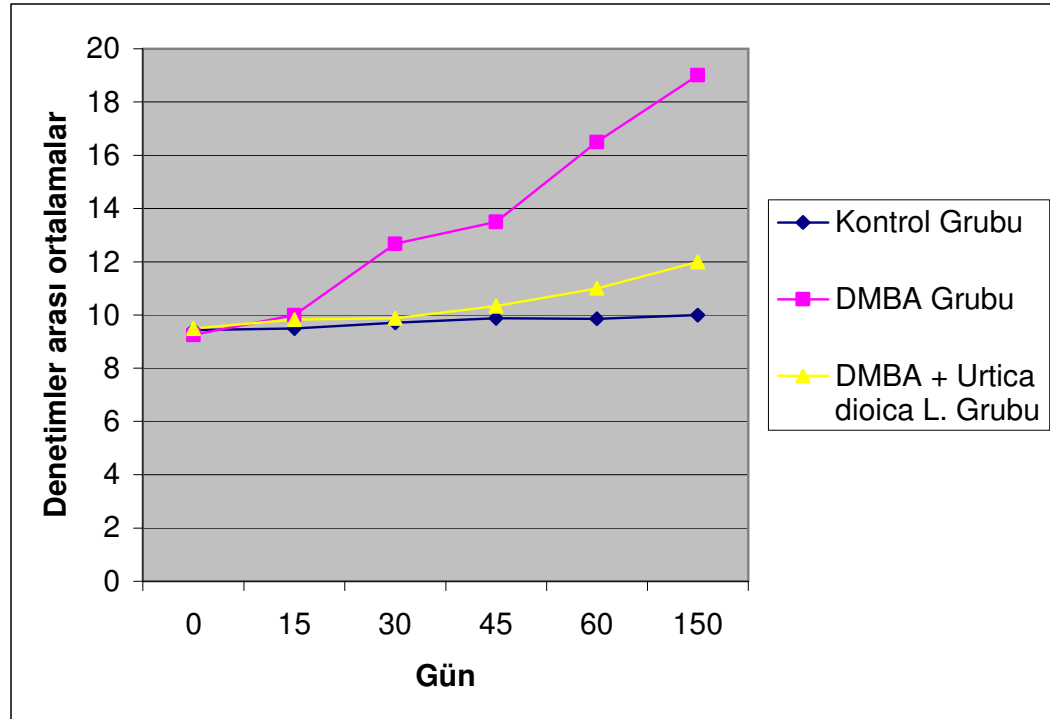
Şekil 10. LDH düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 17 : Gamma Glutamil Transferaz enzimi düzeyi (U/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	9.43 a A	9.50 a A	9.71 a A	9.88 a A	9.86 a A	10.00 a A
DMBA Grubu	9.25 a A	10.00 a A	12.67 a A	13.50 a A	16.50 a A	19.00a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	9.50 a A	9.83 a A	9.88 a A	10.33 a A	11.00 a A	12.00 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



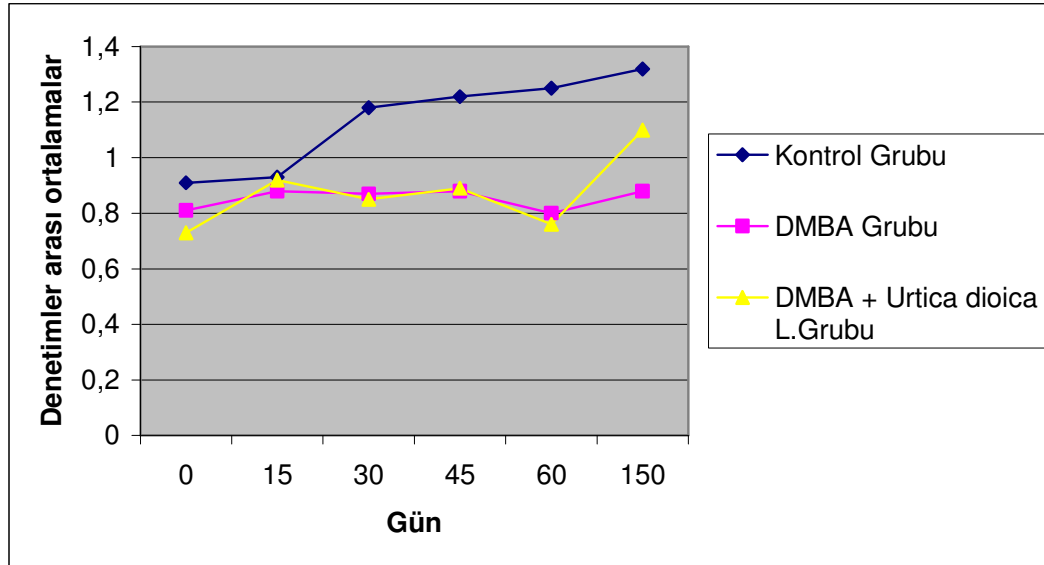
Şekil 11. Gamma Glutamil Transferaz düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 18 : Kreatinin düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	0.91 c A	0.93 bc A	1.18abc A	1.22 ab A	1.25 a A	1.32 a A
DMBA Grubu	0.81 a A	0.88 a A	0.87 a B	0.88 a B	0.80 a B	0.88 a C
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.73 c A	0.92 b A	0.85 bc B	0.89 b B	0.76 bc B	1.10 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



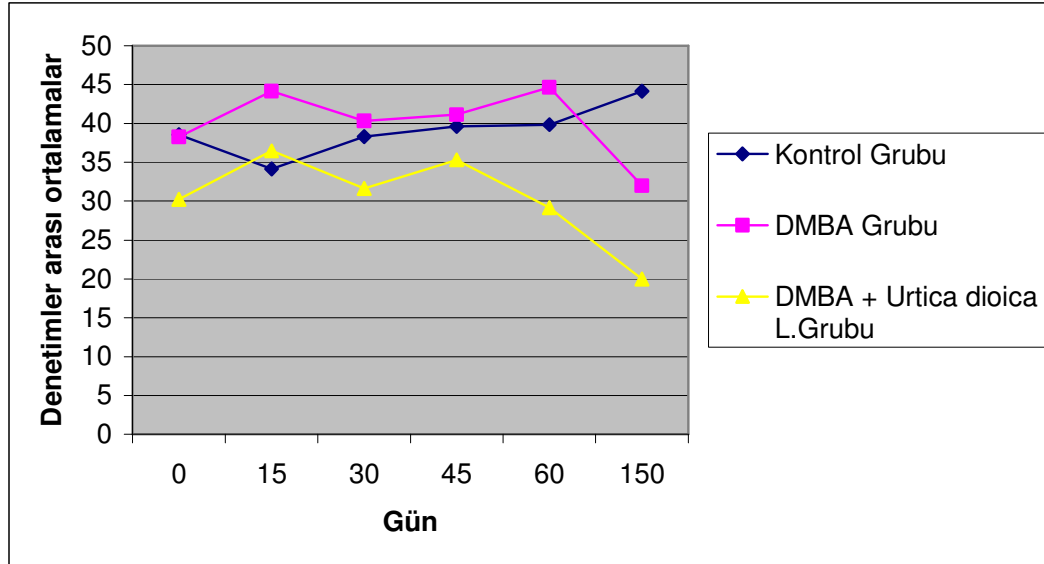
Şekil 12. Kreatinin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 19 : URE düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	38.57ab A	34.17 b B	38.29 ab AB	39.63 ab A	39.86ab A	44.14a A
DMBA Grubu	38.25 b A	44.14 ab A	40.33 ab A	41.13 ab A	44.67 a A	32.00 c B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	30.25ab B	36.50 a B	31.63 ab B	35.33 ab A	29.17 b B	20.00c C

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



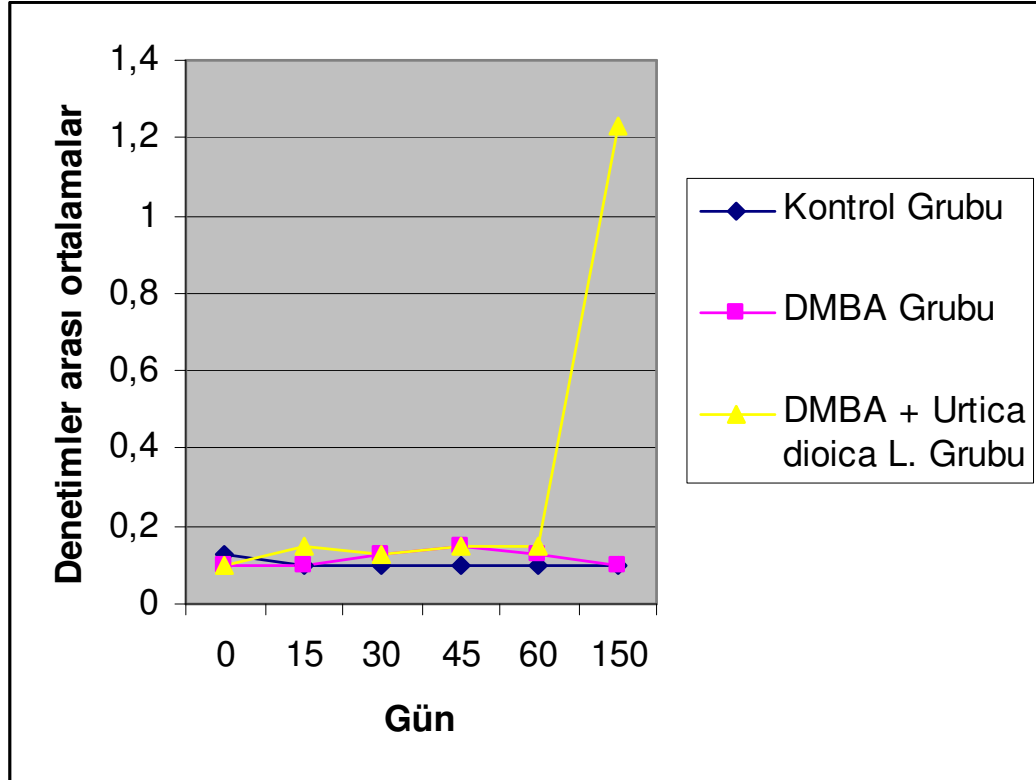
Şekil 13. URE düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 20 : Ürik Asit düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	0.13 a A	0.10 b A	0.10 b A	0.10 b A	0.10 b A	0.10 b B
DMBA Grubu	0.10 a A	0.10 a A	0.13 a A	0.15 a A	0.13 a A	0.10 a B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.10 b A	0.15 b A	0.13 b A	0.15 b A	0.15 b A	1.23 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



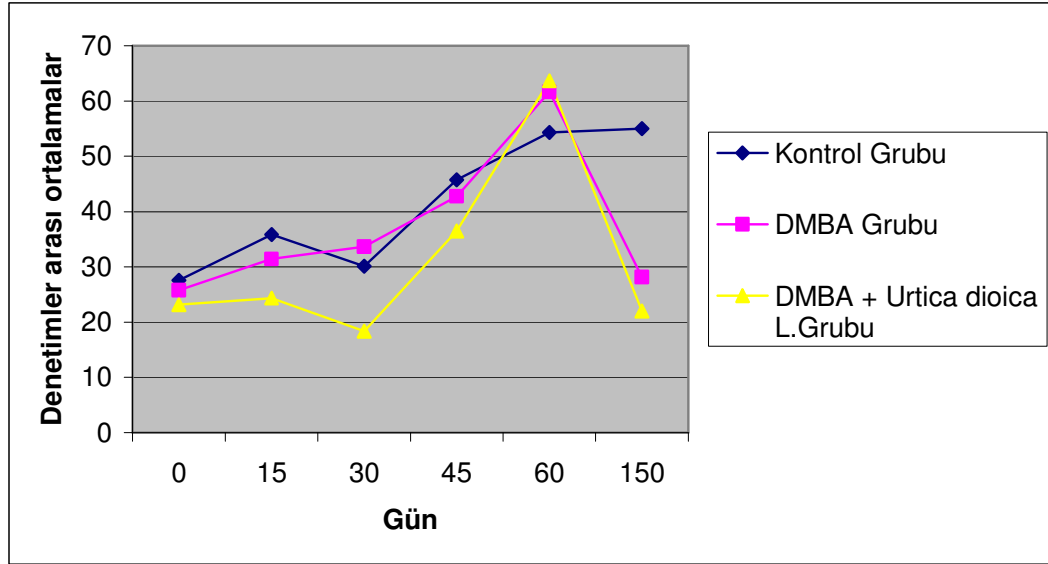
Şekil 14. Ürik asit düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 21 : HDL düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	27.57 b A	35.83bc A	30.14bc A	45.75ab A	54.29 a A	55.00a A
DMBA Grubu	25.75 b A	31.43 b AB	33.67 b A	42.75ab A	61.67 a A	28.17b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	23.13bc A	24.33bc B	18.38 c B	36.50 b A	63.67 a A	22.00bc B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



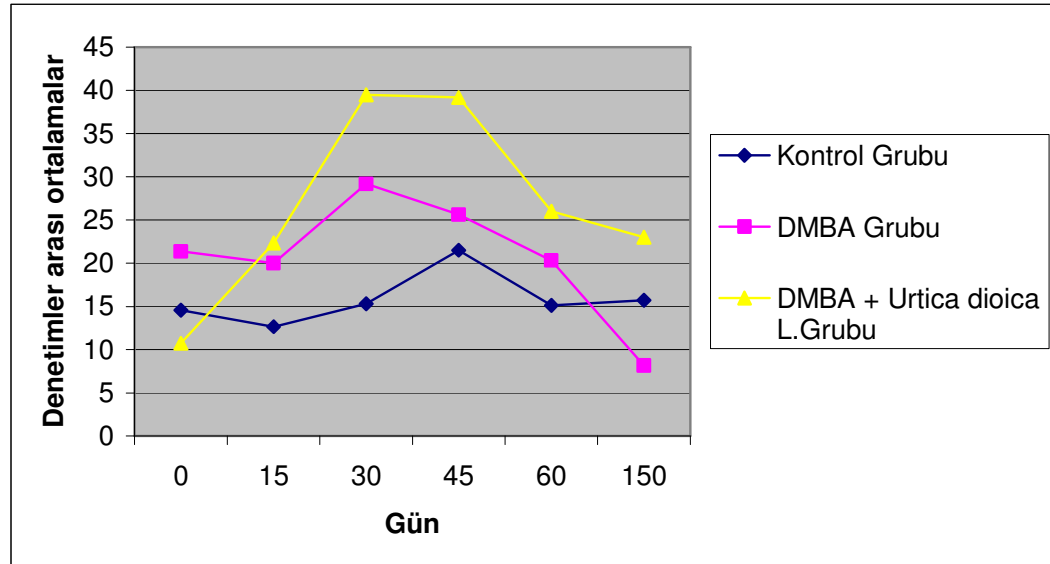
Şekil 15. HDL düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 22 : VLDL düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	14.57 b AB	12.67 b B	15.29 b B	21.50 a B	15.14 b B	15.71b B
DMBA Grubu	21.38ab A	20.00 b AB	29.17 a A	25.63ab B	20.33 b AB	8.17 c C
DMBA + Isırgan Otu Grubu	10.75 c B	22.33b A	39.50 a A	39.17 a A	26.00 b A	23.00 b A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



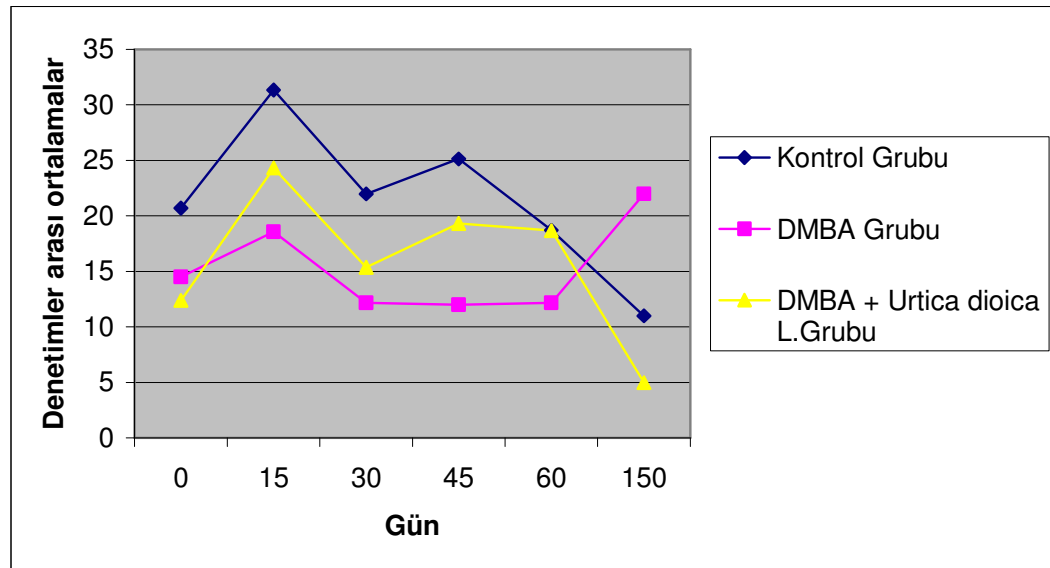
Şekil 16. VLDL düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 23 : LDL düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	20.71 a A	31.33 a A	22.00 a A	25.13 a A	18.71 a A	11.00a B
DMBA Grubu	14.50 a A	18.57 a A	12.17 a A	12.00 a A	12.17 a A	22.00a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	12.38ab A	24.33 a A	15.38ab A	19.33ab A	18.67ab A	5.00 b B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



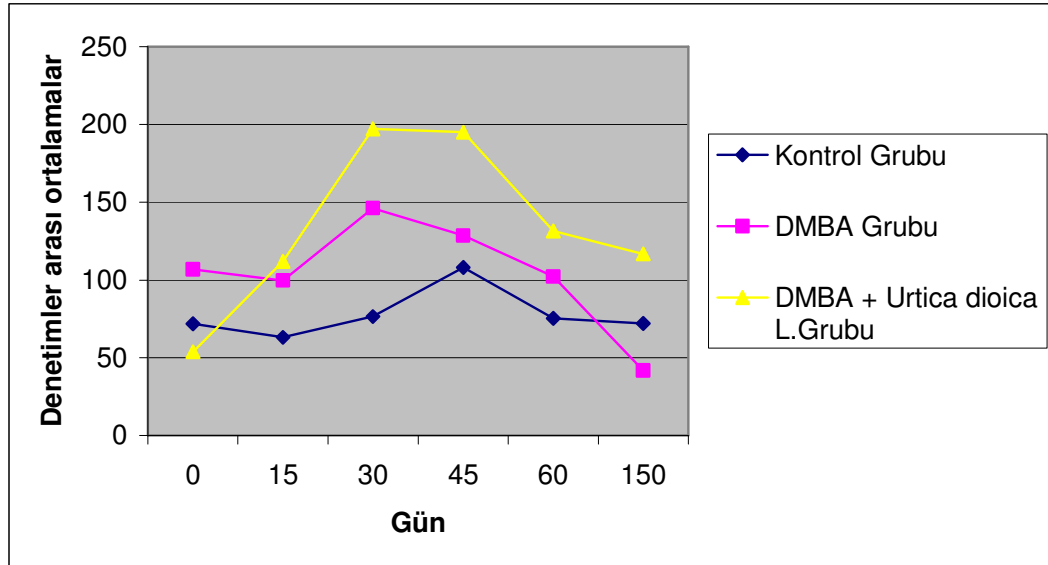
Şekil 17. LDL düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 24 : Trigliserid düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	71.86b AB	63.17b B	76.43b B	108.00a B	75.29b B	72.00b B
DMBA Grubu	106.88ab A	99.71 b AB	146.17a A	128.50ab B	102.17b AB	41.83c B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	53.88c B	112.00b A	197.13a A	195.00a A	131.50b A	116.83b A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



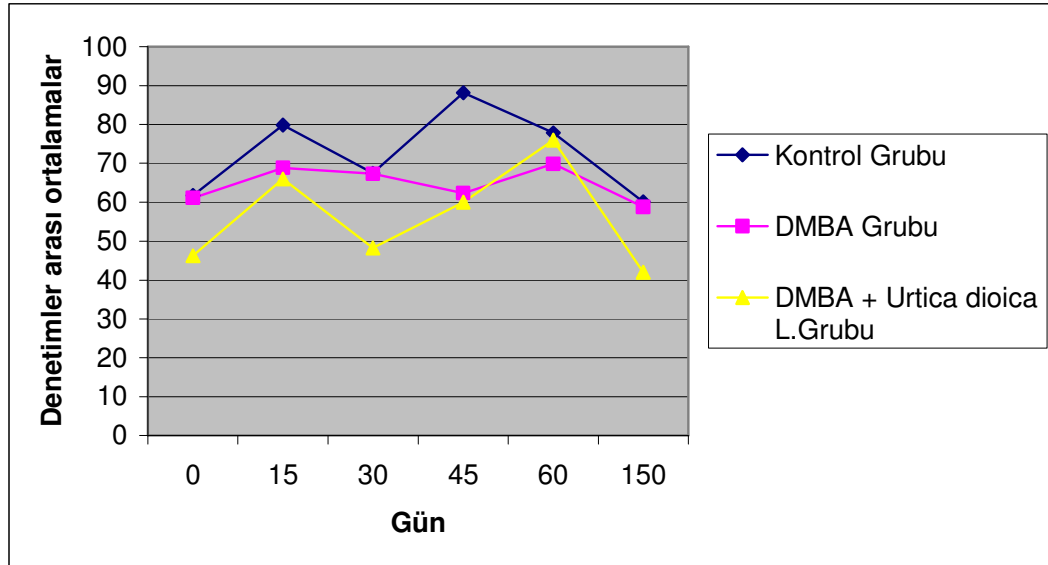
Şekil 18. Trigliserid düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 25 : Kolesterol düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	61.71 a A	79.83 a A	67.43 a A	88.13 a A	77.86 a A	60.14a A
DMBA Grubu	61.13 a A	68.86 a A	67.33 a A	62.38 a A	69.83 a A	58.83a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	46.25bc A	66.00ab A	48.25bc A	60.00abc A	76.00 a A	42.00c B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



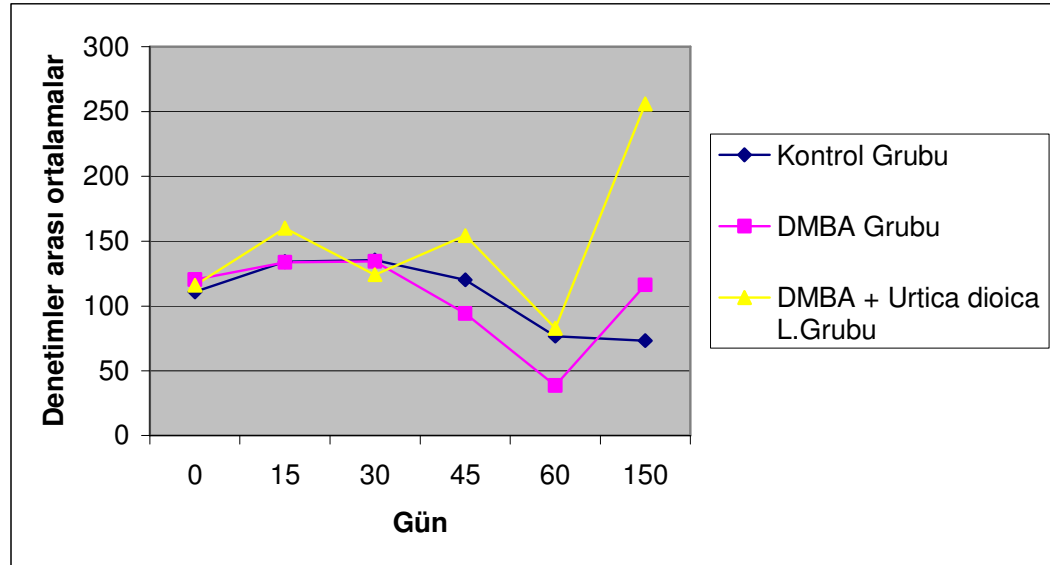
Şekil 19. Kolesterol düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 26 : Glukoz düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	110.86a A	134.17a B	135.43a A	120.25a A	76.71b A	73.14b B
DMBA Grubu	120.38 a A	133.57a B	134.33 a A	94.13 a A	38.50 b A	116.17a B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	115.88bc A	160.00b A	124.13bc A	154.33b A	82.83 c A	255.83a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



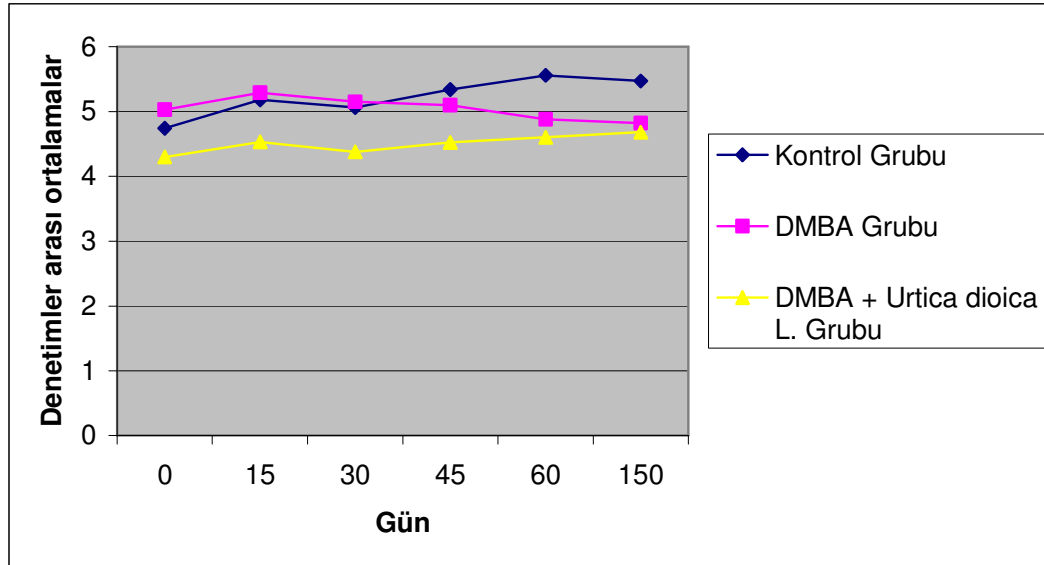
Şekil 20. Glukoz düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 27 : Albumin düzeyi (gr/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	4.74 c A	5.18abc A	5.06 bc A	5.34 ab A	5.56 a A	5.47ab A
DMBA Grubu	5.03 a A	5.29 a A	5.15 a A	5.10 a A	4.88 a B	4.82 a B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	4.30 a A	4.53 a B	4.38 a B	4.52 a B	4.60 a B	4.68 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



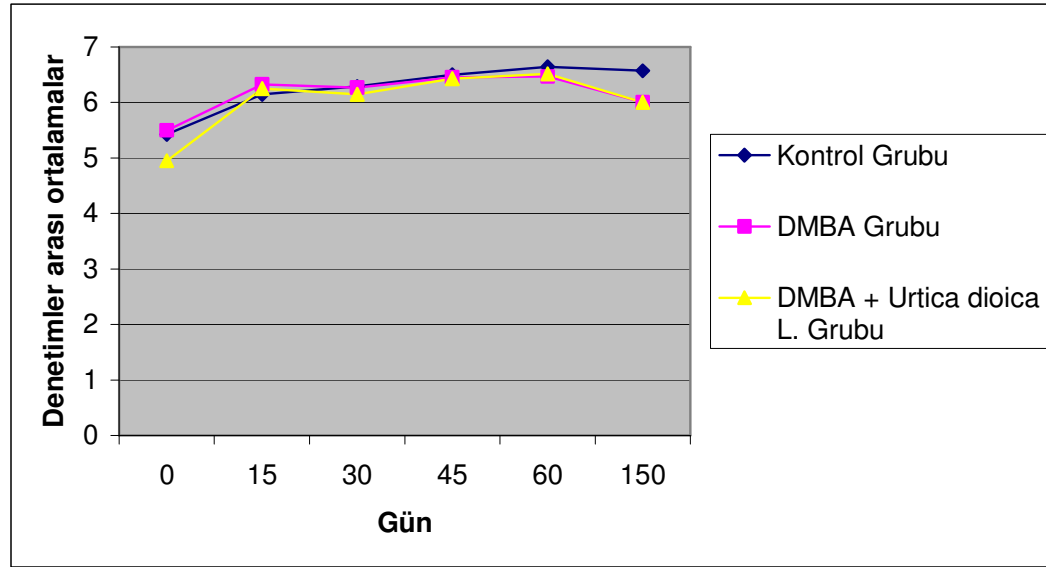
Şekil 21. Albumin düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 28 : Total Protein düzeyi (gr/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	5.43 b A	6.15 a A	6.29 a A	6.50 a A	6.64 a A	6.57 a A
DMBA Grubu	5.50 b A	6.33 a A	6.27 a A	6.45 a A	6.47 a A	6.00ab B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	4.95 a A	6.25 a A	6.15 a A	6.43 a A	6.52 a A	6.00 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



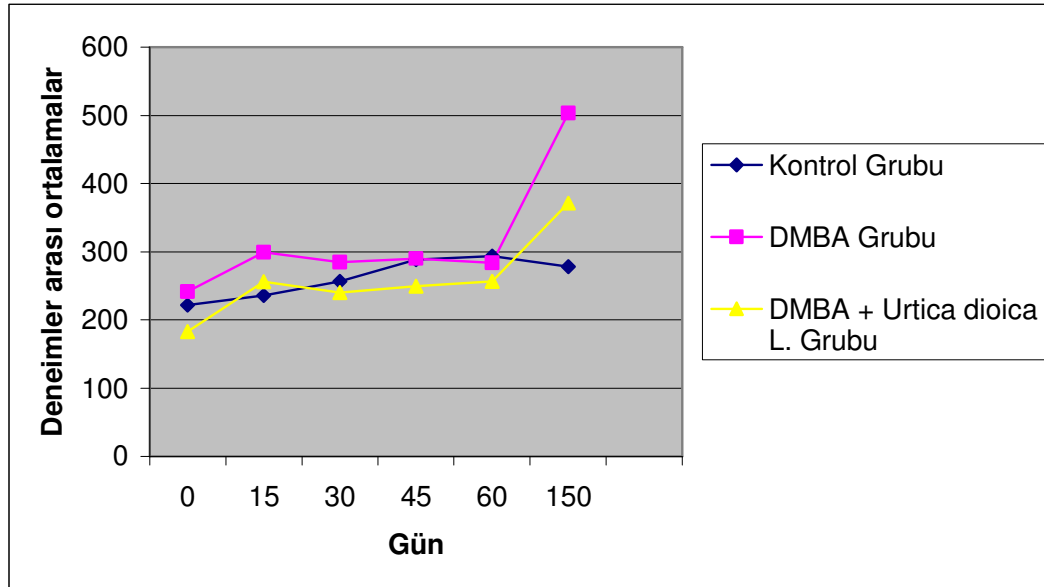
Şekil 22. Total Protein düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 29 : Amilaz düzeyi (U/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	221.43b AB	235.67ab B	256.71ab A	288.38a A	293.57a A	278.14ab C
DMBA Grubu	241.50b A	299.14 b A	284.83 b A	290.00b A	283.67b A	503.17 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	182.63b B	256.17 b AB	240.25 b A	249.50b A	256.67b A	371.50 a B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



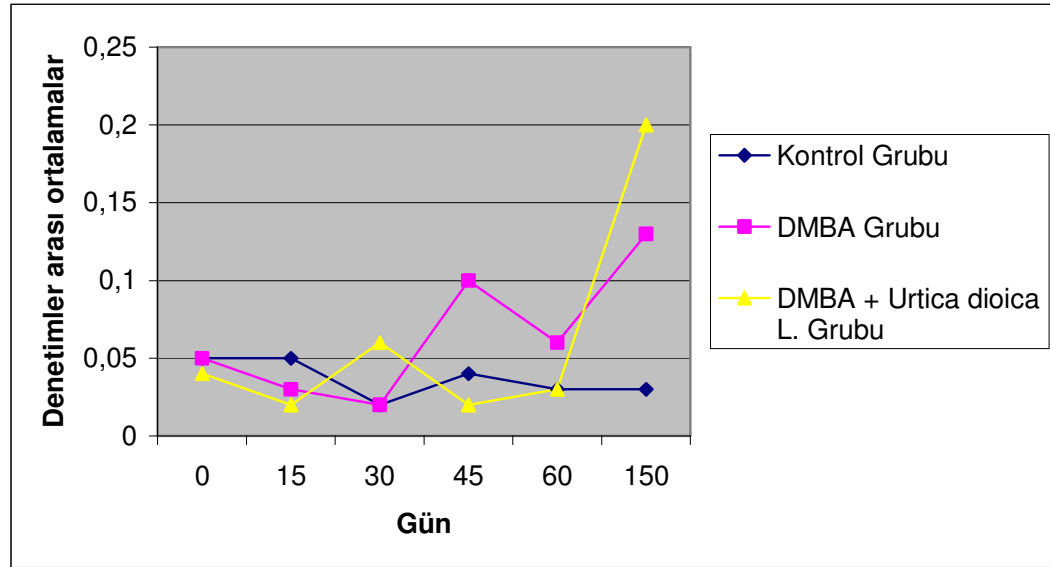
Şekil 23. Amilaz düzeyi (U/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 30 : Direkt Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	0.05 a A	0.05 a A	0.02 a A	0.04 a A	0.03 a A	0.03 a B
DMBA Grubu	0.05 a A	0.03 a A	0.02 a A	0.10 a A	0.06 a A	0.13 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.04 b A	0.02 b A	0.06 b A	0.02 b A	0.03 b A	0.20 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



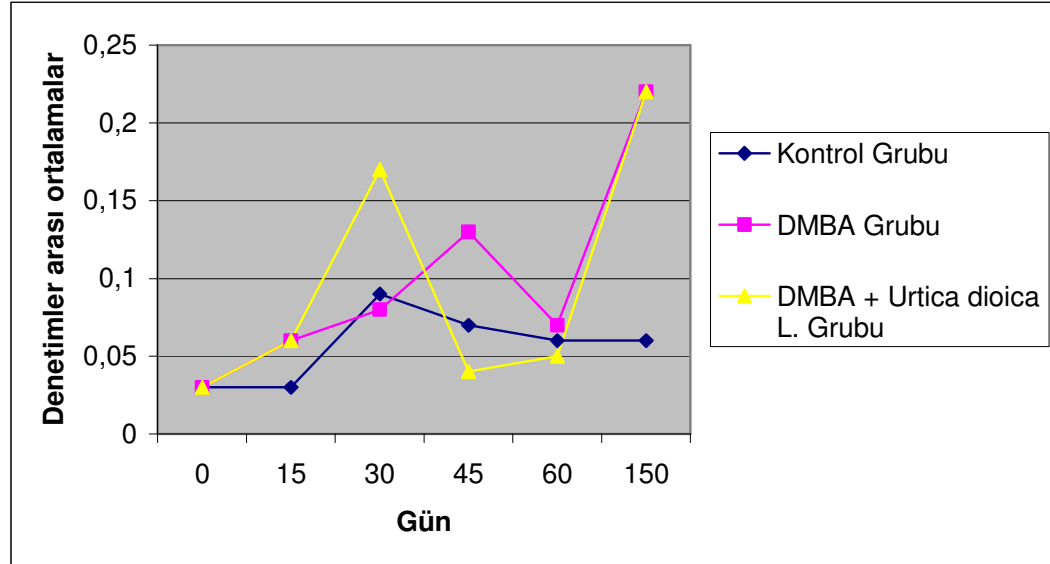
Şekil 24. Direkt Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 31 : İndirekt Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	0.03 b A	0.03 b A	0.09 a A	0.07 a A	0.06 ab A	0.06ab B
DMBA Grubu	0.03 b A	0.06 b A	0.08 b A	0.13 ab A	0.07 b A	0.22 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.03 c A	0.06 b A	0.17 a A	0.04 b A	0.05 b A	0.22 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



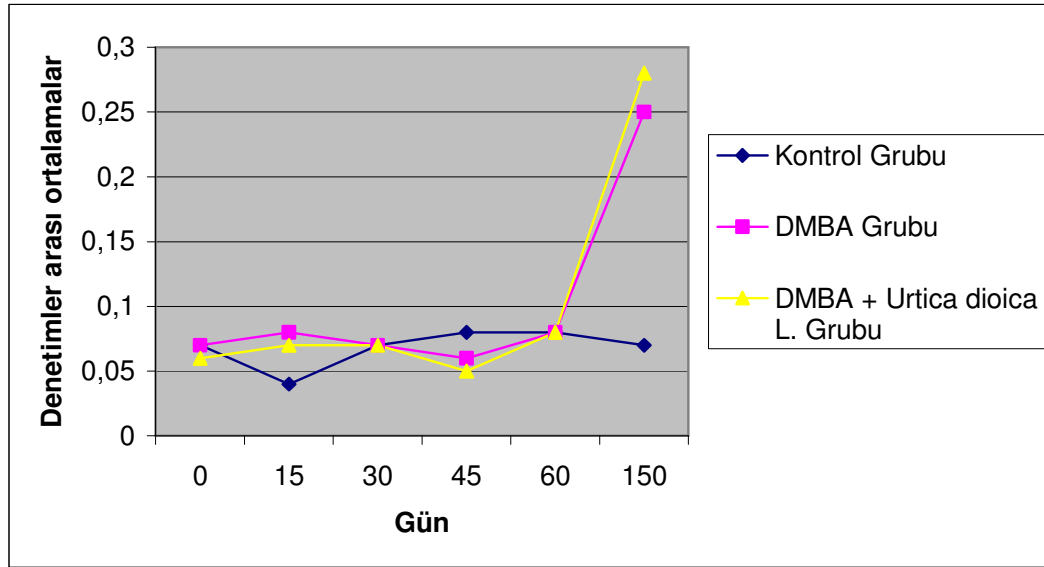
Şekil 25. İndirekt Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 32 : Total Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	0.07 a A	0.04 b B	0.07 ab A	0.08 a A	0.08 a A	0.07ab A
DMBA Grubu	0.07 b A	0.08 b A	0.07 b A	0.06 b A	0.08 b A	0.25 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.06 b A	0.07 b AB	0.07 b A	0.05 b A	0.08 b A	0.28 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



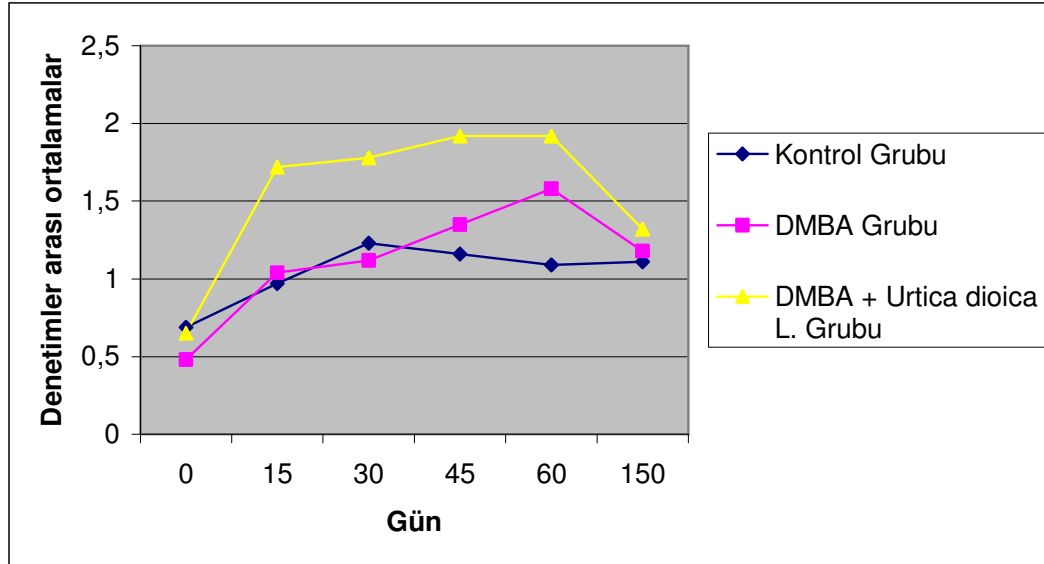
Şekil 26. Total Bilurubin düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 33 : GLOB düzeyi (gr/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	0.69 b A	0.97 ab A	1.23 a B	1.16 a B	1.09 ab B	1.11ab A
DMBA Grubu	0.48 c A	1.04 b A	1.12 b B	1.35 ab B	1.58 a A	1.18ab A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.65 a A	1.72 a A	1.78 a A	1.92 a A	1.92 a A	1.32 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



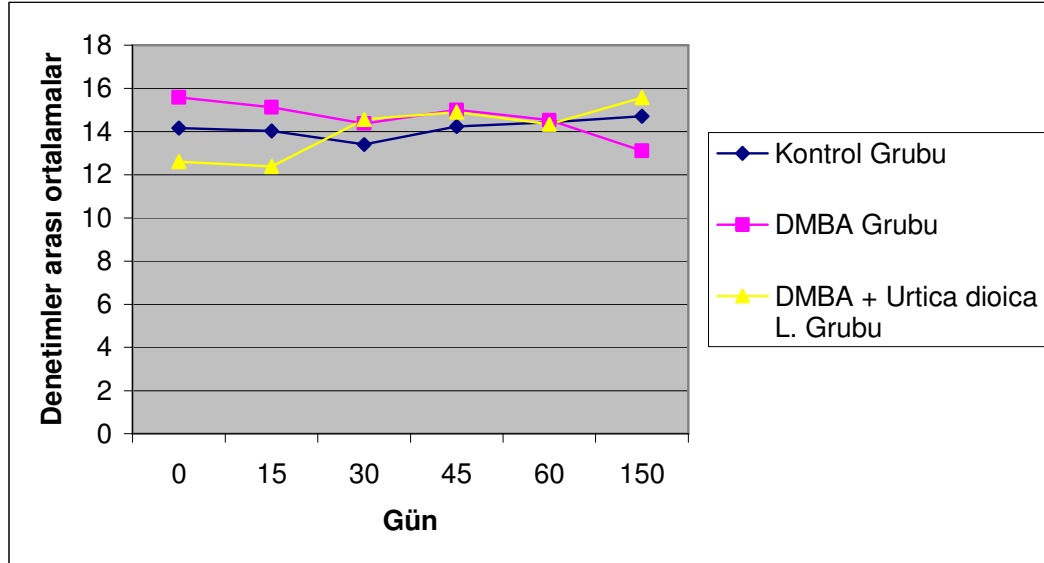
Şekil 27. GLOB düzeyi (gr/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 34 : Kalsiyum düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	14.16ab AB	14.02ab A	13.40 b A	14.23ab A	14.43ab A	14.71a A
DMBA Grubu	15.59 a A	15.13 a A	14.38a A	15.00 a A	14.53a A	13.10b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	12.61 a B	12.38 a A	14.56 a A	14.90 a A	14.33 a A	15.57a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



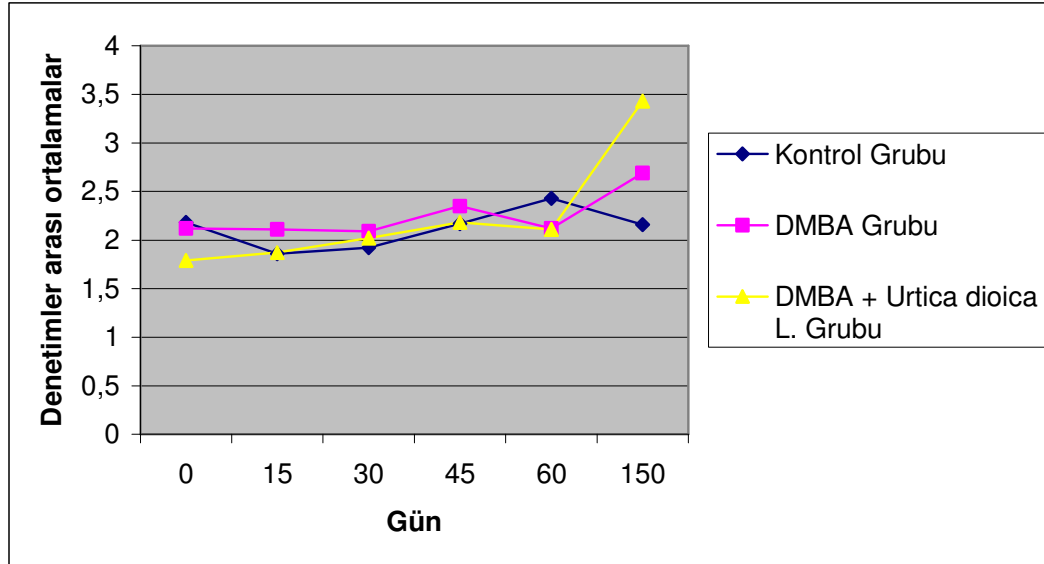
Şekil 28. Kalsiyum düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 35 : Magnezyum düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	2.18 ab A	1.86 b A	1.92 b A	2.17 ab A	2.43 a A	2.16ab C
DMBA Grubu	2.12 b A	2.11 b A	2.09 b A	2.35 ab A	2.12 b A	2.69 b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	1.79 c A	1.87 bc A	2.02 bc A	2.18 b A	2.11 b A	3.43 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



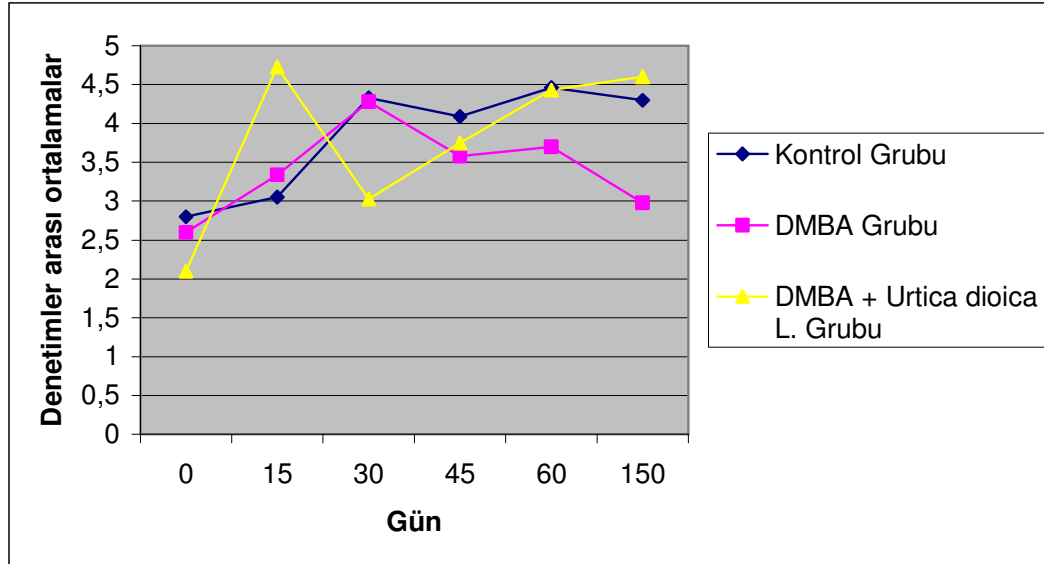
Şekil 29. Magnezyum düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 36 : Fosfor düzeyi (mg/dl) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	2.80 c A	3.05 bc A	4.33 ab A	4.09abc A	4.46 a A	4.30ab AB
DMBA Grubu	2.60 c A	3.34 bc A	4.28 a A	3.58 ab A	3.70 ab A	2.98 bc B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	2.10 b A	4.73 a A	3.03 ab B	3.75 ab A	4.43 a A	4.60 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



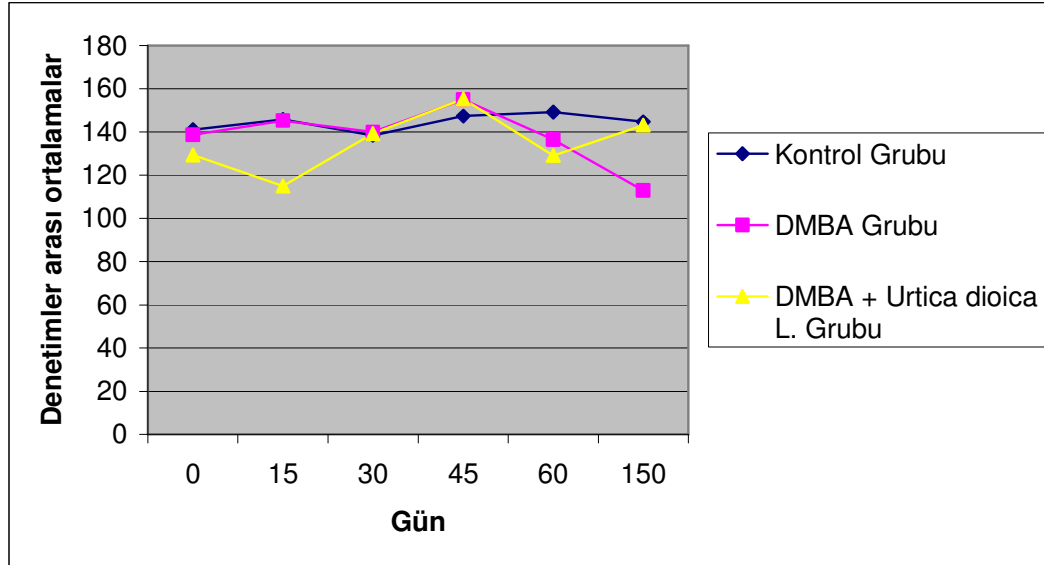
Şekil 30. Fosfor düzeyi (mg/dl) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 37: Sodyum düzeyi (mmol/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	141.14ab A	145.83ab A	138.43 b A	147.38ab B	149.14 a A	144.71ab A
DMBA Grubu	138.75ab A	145.29a A	140.00ab A	155.00 a A	136.50ab A	130.83 b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	129.38 a A	115.00 a A	139.25a A	155.33 a A	129.14 a A	143.17a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



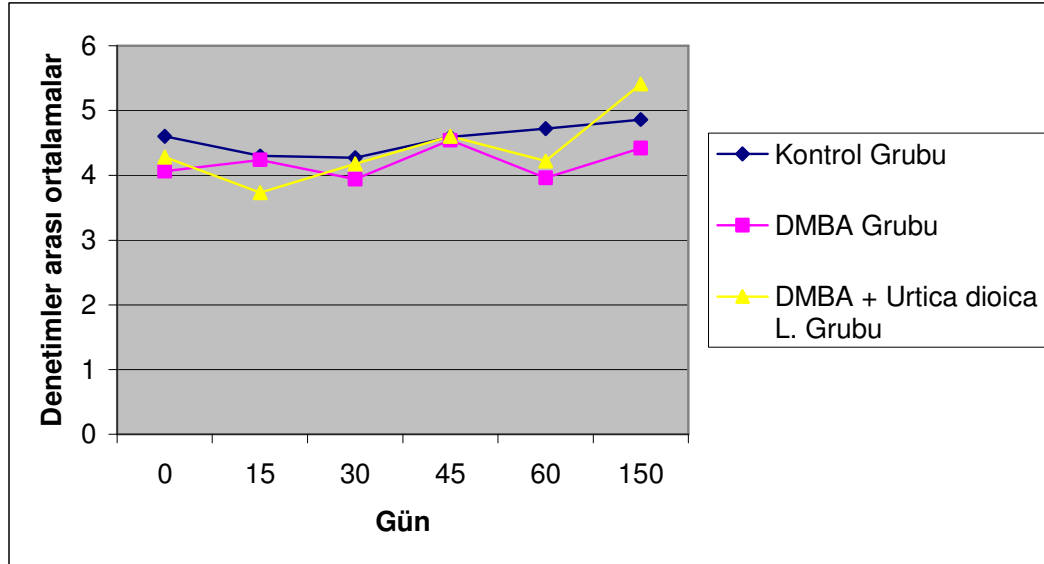
Şekil 31. Sodyum düzeyi (mmol/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 38 : Potasyum düzeyi (mmol/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	4.60 a A	4.30 a A	4.27 a A	4.59 a A	4.72 a A	4.86 a A
DMBA Grubu	4.06 a A	4.24 a A	3.94 a A	4.54 a A	3.96 a A	4.83 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	4.28 b A	3.73 b A	4.18 b A	4.60 ab A	4.22 b A	5.41 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



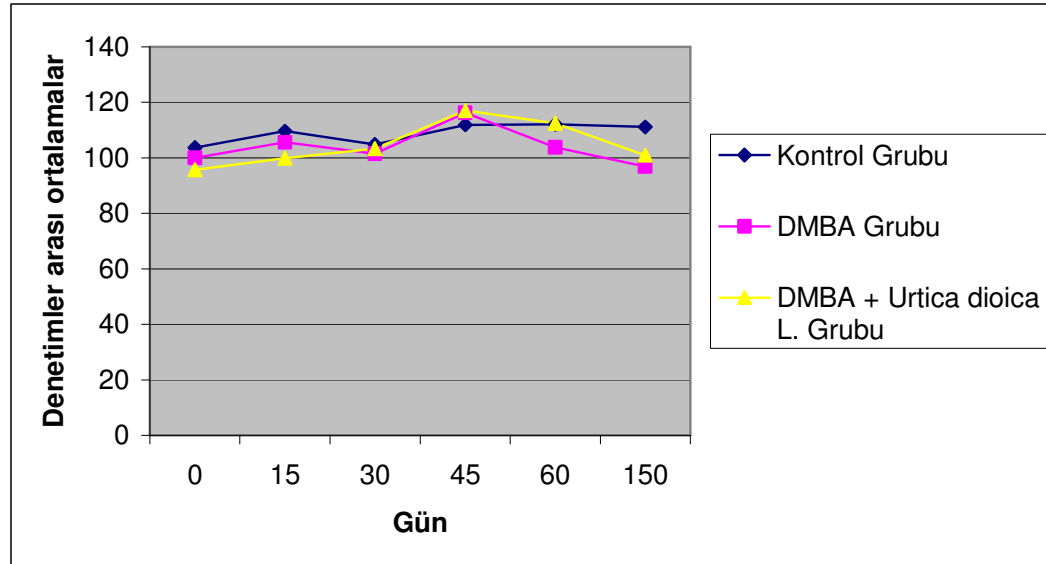
Şekil 32. Potasyum düzeyi (mmol/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 39: Klor düzeyi (mmol/L) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	103.71c A	109.67abc A	104.86bc A	111.88a A	112.14 a A	111.14ab A
DMBA Grubu	100.00b A	105.57ab A	101.50ab A	116.25a A	103.83ab A	96.83 b B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	95.75 b A	99.83ab A	103.38ab A	117.00a A	112.50ab A	101.00ab B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



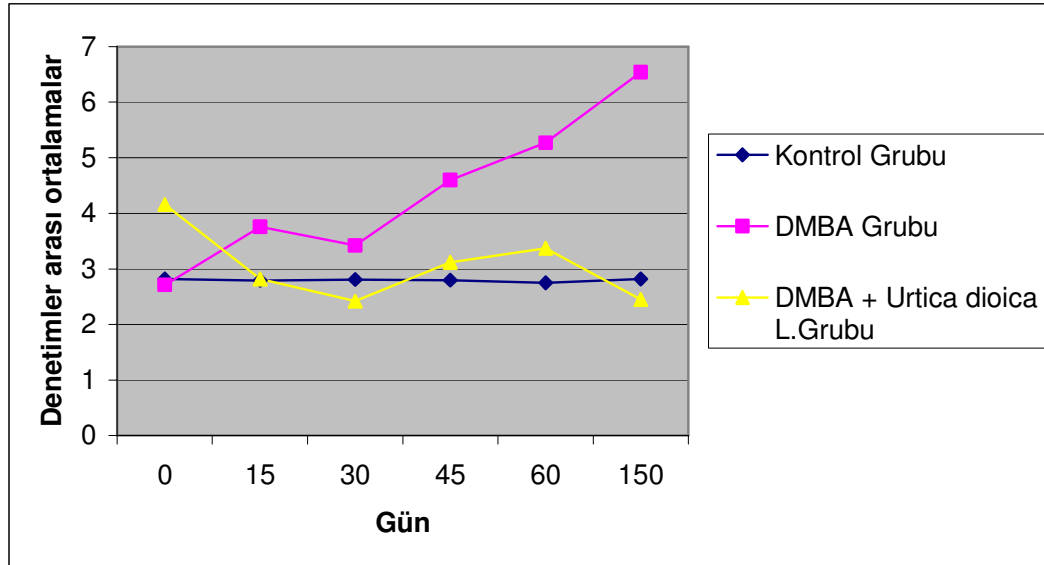
Şekil 33. Klor düzeyi (mmol/L) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 40 : CA 19-9 düzeyi (U/ml) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150. Gün
Kontrol Grubu	2.82 a B	2.79 a B	2.81 a A	2.80 a B	2.75 a B	2.82 a B
DMBA Grubu	2.71 d B	3.76 dc A	3.42 dc A	4.60 bc A	5.27 b A	6.54 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	4.16 a A	2.82 b B	2.42 b A	3.12 b B	3.37 ab B	2.45 b B

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



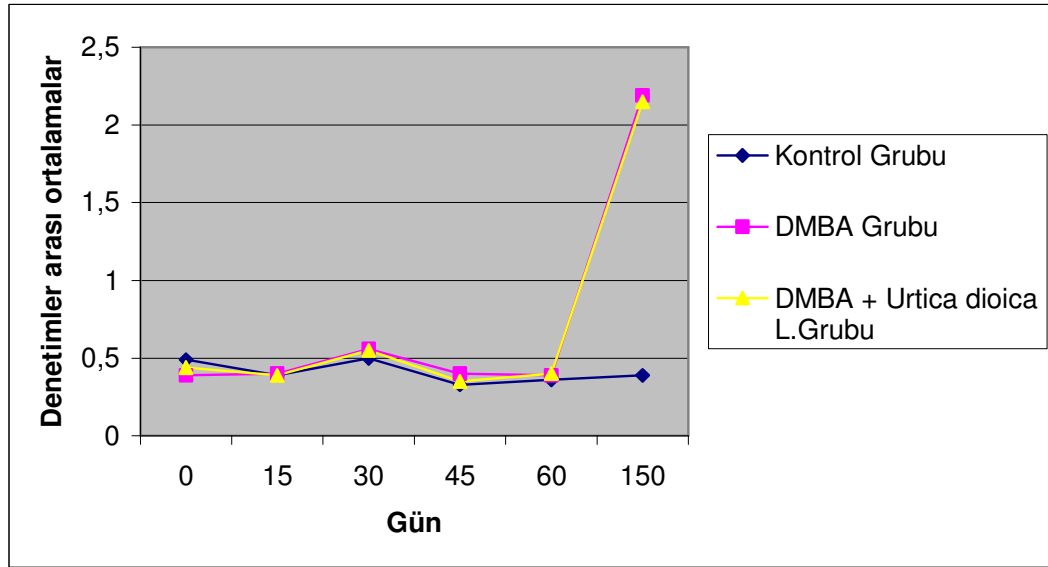
Şekil 34. CA 19-9 düzeyi (U/ml) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 41 : AFP düzeyi (U/ml) bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	0.49 a A	0.39 b A	0.50 a A	0.33 b A	0.36 b A	0.39 b B
DMBA Grubu	0.39 c B	0.40 c A	0.56 b A	0.40 c A	0.39 c A	2.19 a A
DMBA + Isırgan Otu Grubu	0.44 bc AB	0.39 c A	0.55 b A	0.35 c A	0.40 c A	2.15 a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



Şekil 35. AFP düzeyi (U/ml) bakımından denetimler arası ortalamalara ait değişim grafiği.

Çizelge 42. Tavşanlardaki denetimler arası kilo değişimlerine ait ortalamalar ve standart hata sonuçları.

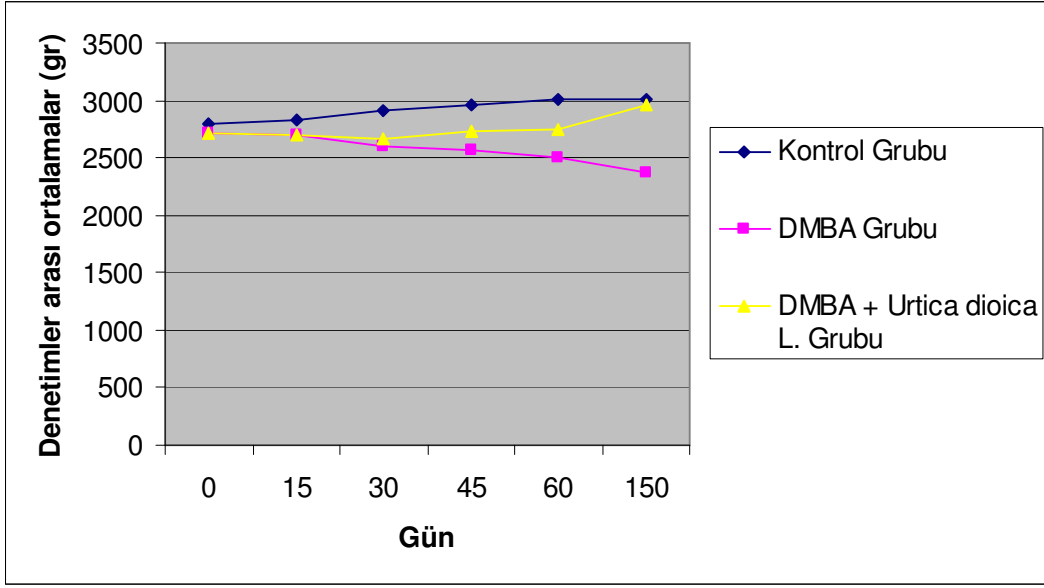
	Kontrol Grubu		DMBA Grubu		DMBA + Isırgan Otu Grubu	
Denetimler	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	N	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$
0. Gün	8	2792 $\pm$ 75.54	8	2718.63 $\pm$ 114.09	8	2721.25 $\pm$ 105.17
15.Gün	8	2829.38 $\pm$ 93.20	8	2694.75 $\pm$ 111.21	8	2700.50 $\pm$ 108.28
30.Gün	8	2906.75 $\pm$ 73.96	8	2601.25 $\pm$ 118.74	8	2667.75 $\pm$ 110.16
45. Gün	8	2953.75 $\pm$ 85.75	8	2568 $\pm$ 111.54	8	2728.38 $\pm$ 106.43
60.Gün	8	3012.50 $\pm$ 94.45	8	2500 $\pm$ 94.06	8	2753.25 $\pm$ 104.42
150.Gün	6	3011.17 $\pm$ 07.27	6	2365.83 $\pm$ 109.51	6	2959.17 $\pm$ 106.78

Çizelge 43 : Tavşanların ağırlık düzeyleri bakımından gruplar ve denetimler arası farklılığın Duncan çoklu karşılaştırma yöntemi ile karşılaştırılması.

Gruplar	0. Gün	15. Gün	30. Gün	45. Gün	60. Gün	150.Gün
Kontrol Grubu	2792 a A	2829,4 a A	2906,8 a A	2953,8 a A	3012,5a A	3011,2a A
DMBA Grubu	2718,6 a A	2694,8 a A	2601,3 a A	2568 a B	2500 a B	2365,8a B
DMBA + Isırgan Otu Grubu	2721,3 a A	2700,5 a A	2667,8 a A	2728,4 a AB	2753,3a AB	2959,2a A

A, B, C : Gruplar arası karşılaştırmalarda aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak farkın önemli olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.

a, b, c : Grup içi denetimler arası karşılaştırmalarda aynı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak farkın olmadığını ($P>0.05$), farklı harfler denetimler arasında istatistiksel olarak önemli farklılıkların olduğunu ($P<0.01$) göstermektedir.



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

5. 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 (Vural, 1996).

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)'ların ekolojik dengede yapmış oldukları tahribatın sadece Türkiye'de değil, dünyada da çözümleri aranan sorunlar haline geldiği bildirilmektedir (Demir ve Demirbağ, 1999).

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 meyve içeren bileşiklerin oluşabilecek genotoksik etkilere karşı organizmayı koruduğunu göstermektedir (Gürbüz, 2006). Polisiklik aromatik hidrokarbonlar gıda maddelerinde ve çevrede bulunabilen toksik etkili ve kanserojen organik kimyasallardır (WHO / IPCS, 1998; Zedeck 1980; www.cmo.org.tr/yayin; Reynaud ve Deschaux, 2006).

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 yaşantımızda 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 PAH'lar gibi bir çok enzim indükleyicileri içermektedir (Vural, 1996). Otomobil gazları, soba dumanı, endüstriyel atıkların çoğu PAH kaynağıdır (Bostrom ve ark., 2002).

Polisiklik aromatik hidrokarbonların farklı dokularda kanser oluşumu, kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları, fertilite kaybı, immun sistemin baskılanması gibi toksik etkileri bulunmaktadır (Bostrom ve ark., 2002).

1915 yılında Yamagiva ve Ishikawa, tavşan kulağına kömür katranı sürerek 75-150 günde % 80 – 90 oranında papillomlar, 300 gün yaşayabilenlerde % 30 oranında deri kanserleri oluştuğunu gözlemlemişlerdir. Daha sonraki çalışmalarla katrandaki karsinojen maddelerin 1,2 benzantrasen, 1,2,5,6-dibenzantrasen, 9,10-dimetil-1,2-benzantrasen ve 3,4-benzipiren gibi hidrokarbonlar olduğunun anlaşıldığı bildirilmektedir (Erer ve ark., 2000).

Miyata ve ark. (2001)'nın yaptıkları bir çalışmada; çevresel kimyasallara maruz kalmanın, meme kanseri oluşumuna etkisinin olduğu açık bir şekilde ortaya konulamadığı, ancak, spesifik bir organ kanserojeni olarak bilinen ve immun sistem üzerine baskılayıcı etkisi olan (immunosupretor) DMBA'nın tümör gelişimini sağlayan öncelikli ajanlardan biri olduğu vurgulanmaktadır.

White ve ark. (1994), Davila ve ark. (1995) ve Reynaud ve Deschaux (2006) 'un bildirdiklerine göre polisiklik aromatik hidrokarbonların humoral ve hücrel immun sistem üzerine toksik etkileri bulunmaktadır. Mounho ve ark. (1997)'nın bildirdiğine göre DMBA, T ve B lenfosit üretimini baskılamaktadır. Holladay ve Smith (2002) tarafından yapılan deneysel bir çalışmada fetal karaciğerde B lenfosit düzeyinin, DMBA uygulanan grupta kontrol grubuna göre % 20 oranında azaldığının tespit edildiği bildirilmektedir.

DMBA'nın immun sistem üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, DMBA'nın dişi farelere haftada iki kez subkutan (s.c.) olarak 0.5, 5 ve 10 µg/g dozunda uygulandığı, sonuç olarak 5 µg/g dozunda DMBA uygulanan farelerde 5.hafta sonunda

IgM sayısında % 97 oranında bir azalma gözlemlendiği, 10 µg/g dozunda DMBA uygulanan farelerde ise kemik iliği ve dalak ağırlıklarında önemli düzeyde azalma görüldüğü ve dalak prekürsör hücrelerinde B lenfosit üretiminin baskılandığının tespit edildiği bildirilmektedir (Ward ve ark., 1984).

DMBA'nın düşük düzeylerine maruz kalan kobra yılanlarında hepatik ve ekstrahepatik neoplazmaların geliştiği ve farklı dozların kanserojenite oranını değiştirdiği bildirilmektedir (Hawkins ve ark., 1989). Penn ve ark. (1981) tarafından 5 ile 20 haftalık cocker ırkı köpeklere dimetilsülfoksit'te çözödürölen DMBA haftada bir 5, 10 ve 20 mg/kg dozda i.m. olarak uygulanmıştır. DMBA'nın arteriyel lezyonların yayılımındaki etkisi, hacmi ve şekli araştırıldığı, sonuçlara göre kronik olarak DMBA'ya maruz kalan gruplarda doza bağımlı aortik lezyonların arttığı bildirilmektedir

Besedovsky ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada; 3 – metilkolantren (MCA) ve DMBA ile farelerde deneysel olarak oluşturulan fibrosarkom, meme adenokanseri ve lenfoma'ya bağılı olarak artan tümör hücrelerine paralel olarak insülin düzeylerinde azalma tesbit edildiği; sonuç olarak, tümör hücrelerindeki artış ile insülin düzeylerinde oluşan azalma arasındaki ilişkisinin aydınlatılması gerektiği bildirilmektedir.

Ignatowicz ve ark. (2003) bildirdiğine göre bitkilerin yapılarında bulunan fenolik bileşikler (tannik asit, klorogenik asit, resveratrol), DMBA'nın yol açtığı toksik etkileri ortadan kaldırmaktadır.

Birçok hastalığın teşhisinde, hastanın genel durumu hakkında bilimsel veriler toplayabilmek için istenilen kan tetkikleri, vücudumuzun genel durumu hakkında hekime tıbbi dille bilgi veren en güvenilir araçlardandır (www.hekimce.com).

Bu çalışmada hemoglobin (çizelge 7, şekil 1), alyuvar (çizelge 8, şekil 2), ve hematokrit (çizelge 13, şekil 7) düzeylerindeki değışimler 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).

Sağılıklı erişkinlerde beyaz kan hücrelerinin % 60-70'ini nötrofil (www.uludag.edu.tr; www.aof.edu.tr) % 1-4'ünü eosinofil (Yaylı, 2005), % 20-25'ini

lenfosit (Yaylı, 2005), ve % 3-8'ini monositler (www.uludag.edu.tr; www.aof.edu.tr) oluşturmaktadır.

Bu çalışmada 60.günde nötrofil düzeyinde (Çizelge 9, Şekil 3) 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 (Koç, 2002; www.eklavye.org). Eozinofil (Çizelge 10, Şekil 4) ve monosit (Çizelge 12, 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 (Çizelge 11, Şekil 5) düzeyinde, kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinde istatistiksel olarak önemli ($P<0.01$) olan düşüşler tespit edildi. Bu düşüş, literatürlerde Ward ve ark. (1984), Mounho ve ark. (1997) ve Holladay ve Smith (2002)'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. Tıkanmalı karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde ise serum GGT seviyelerine bakılmaktadır (Turgut, 2000; www.gata.edu.tr/biyokimya). 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 (Mehmetoğlu, 2004).

Bu çalışmada biyokimyasal parametrelerden ALT (çizelge 14, şekil 8) ve AST (çizelge 15, 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 (çizelge 16, şekil 10) DMBA grubunda, kontrol grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı gruba göre istatistiksel olarak önemli

düzeyde yüksek; GGT düzeyinin ise (çizelge 17, 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 göstermektedir ki, ısırgan otu'nun toksik etkili olan DMBA'ya karşı karaciğeri kısmen koruduğunu göstermektedir.

Kreatinin, fosfokreatin tarzında kas kasılmasında önemli rol oynamaktadır (Mehmetoğlu, 2004; www.hekimce.com). Böbrek yetersizliği ve renal arter stenozlu hastalarda serum kreatinin düzeyi yükselmektedir (Turgut, 2000; www.gata.edu.tr/biyokimya). 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 ($P<0.01$) (Çizelge 18, Şekil 12).

Bu çalışmada serum üre düzeyi, kontrol grubuna göre DMBA ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düşüşler gösterdi ($P<0.01$) (Çizelge 19, 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 ($P<0.01$) (çizelge 20, şekil 14).

HDL kolesterol hem karaciğerde hem de barsakta sentezlenir ve HDL kolesterol'ün başlıca fonksiyonu dokulardan karaciğere kolesterol taşımaktır. (Kürşat, 2000; Mehmetoğlu, 2004; Laker, 1996). Bu olaya ters kolesterol taşınımı denilmektedir. Koroner kalp hastalıklarının gelişimi ile HDL arasında ters bir orantı bulunmaktadır (Laker, 1996). Özellikle karaciğer rahatsızlıklarında HDL kolesterol düzeyinin düştüğü bildirilmektedir (www.gata.edu.tr/biyokimya). 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 ($P<0.01$) (Çizelge 21, Şekil 15) bir düşüş tespit edildi. Bu da karaciğerde harabiyeti gösteren bir bulgudur (www.gata.edu.tr/biyokimya). Isırgan 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 (Mehmetoğlu, 2004; Turgut, 2000). Yağ dokusunun % 95'ini oluşturan trigliseridler plazmada VLDL ile taşınmaktadır. Ancak küçük miktarlarda LDL ve HDL kolesterol ile de taşınmaktadır (Turgut, 2000).

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 ($P<0.01$) (Çizelge 22, Şekil 16). Serum VLDL düzeyinin vücutta enerji yükünün fazlalığında artış gösterdiği literatür bilgisi olarak bildirilmişti (Mehmetoğlu, 2004; Turgut, 2000). 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 (Mehmetoğlu, 2004; Turgut, 2000). 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 (Mehmetoğlu, 2004).

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 ($P<0.01$) (Çizelge 23, 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. ($P<0.01$) (Çizelge 24, Şekil 18).

Kolesterol hem serbest kolesterol hem de kolesterol esterlerini kapsamaktadır. Her ikisinin ölçümü, total kolesterol olarak ifade edilmektedir (Turgut, 2000). 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 ($P<0.05$) (Çizelge 25, Şekil 19).

Bu çalışmada, serum glukoz düzeylerinde, grup içi denetimler arasında ortalama değerler arasında 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 ($P<0.01$), (Çizelge 26, Şekil 20). Özellikle DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta kan glukoz düzeyinin aşırı yüksek olması, daha önce literatür bilgisi olarak verilen (Mbwanbo ve ark. 1996; Wetherilt, 1989; Bnouham ve ark., 2003; Farzami ve ark., 2003; Petlevski ve ark., 2001)) 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 (Swatson ve ark., 2001; Roman ve ark., 1992; Gülçin ve ark., 2004; Bosedowsky ve ark., 2000) 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 (www.gata.edu.tr/biyokimya). Bu çalışmada 150. günde serum albumin ve total protein düzeylerinin, kontrol grubuna göre DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde düşük olduğu tespit edildi ($P<0.01$) (izelge 27, 28; şekil 21, 22). Karaciğer fonksiyon testleri sonuçları ile birlikte değerlendirilecek olursa serum albumin düzeyindeki ve total protein düzeyindeki azalmanın karaciğerdeki dejenerasyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Amilaz, tükrük bezleri ve pankreas tarafından salgılanan bir enzimdir. (www.gata.edu.tr/biyokimya). 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 ($P<0.01$) (izelge 29, 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 (izelge 30, şekil 24) ve indirekt bilirubin (izelge 31, şekil 25) düzeylerinin, kontrol grubuna göre DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu ekstresinin uygulandığı grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek olduğu, total bilirubin (izelge 32, şekil 26) düzeylerinde ise yine yüksek olmasına rağmen bu farklılığın istatistiksel olarak önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi. Bilirubin düzeylerindeki 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 ($P>0.05$) (izelge 33, 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 (Turgut, 2000). 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 ($P<0.01$) (Çizelge 34, Şekil 28).

İntraselüler olarak bulunan magnezyum; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında gerekli olan birçok enzimin normal fonksiyonları için gereklidir. (Mehmetoğlu, 2004; Turgut, 2000). 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 (www.gata.edu.tr/biyokimya). Bu çalışmada serum magnezyum düzeyi kontrol grubuna göre DMBA grubu ve DMBA + ısırgan otu'nun metanol ekstresinin uygulandığı grupta yüksek tespit edildi ($P<0.01$), (Çizelge 35; 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 ($P<0.01$), (Çizelge 36, Şekil 30).

Böbrek yetersizliği ve siroz durumlarında kandaki sodyum düzeyinde azalmalar meydana gelmektedir (www.gata.edu.tr/biyokimya). 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 ($P<0.01$) (Çizelge 37, Şekil 31).

Hücre içi potasyum; protein sentezi ve hücre büyümesi için gerekli olduğu gibi aynı zamanda birçok enzimin aktivatörüdür (Mehmetoğlu, 2004). 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 ($P>0.05$) (Çizelge 38, 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 (Mehmetoğlu, 2004). 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 ($P<0.01$) (Çizelge 39, Şekil 33).

CA 19-9 sekrete edilen küçük molekül ağırlığına sahip tümör antijenlerindendir. (Adam, 2003). 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 (www.gata.edu.tr/hormon). 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 ($P<0.01$) (Çizelge 40, 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 ($P<0.01$) (Çizelge 41, 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.

ÖZET

OTO G. Isırgan otu (*Urtica dioica* L.)’nun dimetilbenzantrazen (DMBA) uygulanan tavşanlarda hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırları üzerine etkisi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Van, 2007.

Bu çalışmada ısırgan otu (*Urtica dioica* L.)’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 methanol ekstresi i.m. olarak 0.2 ml/kg/gün dozlarında uygulandı. Hematolojik analizler 0, 15, 30, 45, 60. günlerde yapıldı. Hemoglobın, 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 olarak, bu çalışmada elde edilen bulgulara göre ısırgan otu’nun toksik etkili olan DMBA’nın etkisini kısmen önleyebileceği düşünülmektedir.

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

SUMMARY

Oto G. The effects of nettle (*Urtica dioica* L.) on some haematological, biochemical parameters and on some tumour markers in rabbits receiving DMBA. Yüzüncü Yıl University, Health Science Institute, Pharmacology and Toxicology Department, Doctorate of Science Thesis, Van, 2007. 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 Cl 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, trigliserid 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.

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

KAYNAKLAR

- Adam B, Göker Z and Ardıçoğlu Y (2003). Tümör belirteçlerinin klinik tanıdaki önemi. Temel – Klinik Biyokimya Ders Kitabı, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti.
- Aksu Mİ, Kaya M (2004). Effect of usage *Urtica dioica* L. on microbiological properties of sucuk, a Turkish dry-fermented sausage, Food Control 15; 591-595.
- Aydın M, Aslaner A, Zengin A (2006). Using *Urtica Dioica* In Esophageal Cancer: A Report of a Case. The Internet Journal of Surgery, 7 (2).
- Baeuerle PA and Henkel T (1994). Annu. Rev. Immunol. 12, 141-179.
- Bayazit V (2004). Cytotoxic effects of some animal and vegetable extracts and some chemicals on adenohypophyse carcinoma, kidney adenocarcinoma and skin carcinoma cells. J. Med. Sci., 4 (1): 1-10.
- Bayazit V (2004). Cytotoxic effects of some animal and vegetable extracts and some chemicals on liver and colon carcinoma and myosarcoma. Saudi Med J; 25 (2).
- Baytop A (1983). Farmasötik Botanik. İstanbul Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları, Dilek Matbaacılık, 36 (7).
- Baytop T (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Nobel Tıp Kitabevleri Yayını, 231 – 232.
- Besedovsky HO, Normann S, Schardt M, Rey A (2000). A reduction in blood insülin levels as a host endocrine response during tumor development, International Journal of Immunopharmacology 22; 1113-1119.
- Bnouham M, Merhfour FM, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M and Legssyer A (2003). Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica Dioica*. Fitoterapia 74; 677 – 681.
- Borman SM, Christian PJ, Sipes IG and Hoyer PB (2000). Ovotoxicity in female Fischer Rats and B6 Mice induced by low-dose exposure to three polycyclic aromatic hydrocarbons: comparison through calculation of an ovotoxic index, Toxicology and Applied Pharmacology 167; 191-198.
- Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jernstrom B, Johanson C (2002). Cancer risk assessment, indicators and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air, Environ. Health Perspect. 110, 451.
- Bray TM and Bettger WJ (1990). The physiological role of zinc as an antioxidant. Free Radic. Biol. Med. 8; 281-291.

Cetinus E, Kılınç M, İnanç F, Kurutas EB and Buzkan N (2005). The Role of *Urtica dioica* (Urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J. Exp. Med.*, 205 (3).

Davila DR, Davis DP, Campbell K, Cambier JC, Zigmond LA and Burchiel SW (1995). Role of alterations in Ca^{2+} - associated signaling pathways in the immunotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons, *J. Toxicol. Environ. Health* 45; 101-126.

Davila DR, Mounho BJ, Burchiel SW (1997). Toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons to the human immune system: models and mechanisms. *TEN*, 4: 5-9 (1997). “Alıntıdır” Karakaya A (2003). Polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan bir grup işçide hücrel immün fonksiyonların incelenmesi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Kesin Raporu, 98-03-00-07.

Demir İ ve Demirbağ Z (1999). Polisiklik aromatik hidrokarbonların biyolojik olarak parçalanması, *Tr. J. of Biology*, 23; 293-302.

Erdemir AD (2001). Şifalı Bitkiler – Doğal ilaçlarla geleneksel tedaviler, Alfa Yayınları: 928 (17), 211.

Erer H and Kıran MM (2000). Tümörlerin meydana geliş sebepleri, *Veteriner Onkoloji Kitabı*, Konya, Damla Ofset A.Ş., ISBN 975-97120-0-8, Sayfa 35-38.

Farzami B, Ahmadvand D, Vardasbi S, Majin FJ, Khaghani Sh (2003). 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.

Grice HC (1986). Safety evaluation of butylated hydroxytoluene (BHT) in the liver, lung and gastrointestinal tract. *Food Chemistry and Toxicology* 24, 1127-1130. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90, 205 – 215.

Gülçin İ, Oktay M, Küfrevioğlu Öİ, Aslan A (2003). Determination of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L.) Ach. *Journal of Ethnopharmacology* 79, 325-329. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90; 205 – 215.

Gülçin İ, Büyükokuroğlu MF, Oktay M and Küfrevioğlu Öİ (2002). On the in vitro antioxidant properties of melatonin. *Journal of Pineal Research* 33, 167-171. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90; 205 – 215.

Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90; 205 – 215.

Güler Ç (1994). Çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar, Aydoğdu Ofset, ISBN 975-7572-54-3, 1. Baskı, Ankara.

Gürün MS (2004). Bitkisel Tıp. *ANKEM Derg*; 18 (2): 133-136.

Halliwell B, Gutteridge JMC (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemistry Journal* 219, 3-16. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90; 205 – 215.

Hawkins WE, Walker WW, Lytle JS, Lytle TF, Overstreet RM (1989). Carcinogenic effects of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene on the guppy (*Poecilia reticulata*), *Aquatic Toxicology*, 15 (1), 63-82.

Ho CT, Ferraro T, Chen Q, Rosen RT (1994). Phytochemical in teas and rosemary and their cancer-preventive properties. In: Ho CT., Osawa, T, Huang MT, Rosen RT (Eds), *Food Phytochemicals for Cancer Prevention. II. Tea, Spices and Herb*. ACS Symposium Series 547, American Chemical Society, Washington, DC, pp. 2-9. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90; 205 – 215.

Hocman G (1988). Chemoprevention of cancer: Phenolic antioxidants (BHT, BHA). *International Journal of Biochemistry*, 20 (7), 639 – 651.

Holladay SD and Smith BJ (2002). 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.

<http://biyoloji-genetik/yararlibitkiler.htm>., 21.10.2006

<http://ekolojikurunler.com/shopdisplayproducts>, 21.10.2006

http://gencbilim.com/odev/odev_tez.php/isirganotu/21.10.2006

http://tr.wikipedia.org/wiki/NF-kappa_B., 13.10.2006

http://www.ctf.edu.tr.onersuzer/pdf/bitkisel_ilaclar., 18.10.2006

<http://www.doktordoga.com/default.asp?BookID=8&PageID=310>, 18.10.2006

<http://www.ekimya.com/article.php?artid=71&action=part2>., 16.12.2006

<http://www.eklavye.org/showthread.php?tid:1013>., 21.10.2006

- <http://www.geocities.com/tijeninaltong/site/caylar.html-17k>, 21.10.2006
- <http://www.herbmed.com/guxpinfo.htm>., 21.10.2006
- <http://www.infoherb.com/herb-information.html>., 21.10.2006
- <http://www.kultur.gov.tr/TR/BelgeGoster.aspx/Halkhekimligi/22.08.2006>
- <http://www.populermedikal.com/isirgan.asp>., 21.10.2006
- <http://www.purplesage.org.uk/profiles/nettle.htm>., 21.10.2006
- <http://www.rain-tree.com/nettles.htm>., 21.10.2006
- <http://www.rasayana.com.tr/urunler.htm/isirganotu/22.08.2006>
- http://www.realist.web.tr/isirgan_otu_sifa_kupu.htm/22.08.2006
- <http://www.remedyfind.com/treatments>., 21.10.2006
- <http://www.hekimce.com/konu.php?konu=1742-37k>, 22.08.2006.
- <http://w20.uludag.edu.tr/~sahinas/kanhucreleri.doc>., 10.11.2006
- <http://www.aof.edu.tr/kitap/EHSM/1219/unite05.pdf>., 10.11.2006
- <http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/biyokimya,diyetkorunma>., 16.11.2006
- <http://www.gata.edu.tr/temelbilimler/hormon>., 16.11.2006
- <http://www.cmo.org.tr/yayin/> Feryal Akbal, Polisiklik aromatik hidrokarbonların çevresel kanserojenler olarak önemi., 17.12.2006.
- Ignatowicz E, Balana B, Vulimiri SV, Szaefer H and Baer-Dubowska W (2003). The effects of plant phenolics on the formation of 7,12 – dimethylbenz(a)anthracene – DNA adducts and TPA – stimulated polymorphonuclear neutrophils chemiluminescence in vitro, Toxicology 189; 199-209.
- Kanter M, Meral I, Dede S, Cemek M, Ozbek H, Uygan I and Gunduz H (2003). Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄- treated rats. J. Vet. Med. A 50, 264 – 268.
- Koç H (2002). Doğrudan, doğadan bitkilerle sağlıklı yaşama. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla bitkileri Bölümü Öğretim Üyesi, Sayfa 189 – 192.

Kömürcüoğlu B, Büyüksirin M, Öztuna I, Perim K (2002). Küçük hücreli akciğer kanserinde kemik iliği metastazı, Solunum 2002, 4 (4), 463-467.

Laker MF (1996). 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.

Li N, Chen X, Liao J, Yang G, Wang S, Josephson Y, Han C, Chen J, Huang MT and Yang CS (2002). Inhibition of 7,12 - dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) – induced oral carcinogenesis in hamsters by tea and curcumin. Carcinogenesis, 23 (8), 1307 – 1313.

Lichius JJ and Muth C (1997). The inhibiting effect of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. Planta Med.63, 307-310.

Mau JL, Chao GR, Wu KT (2001). Antioxidant properties of methanolic extracts from several mushrooms. Journal of Agricultural and Food Chemistry 49, 5461-5467.

Mbwambo ZH, Luyengi L, Kinghorn AD (1996). Phytochemicals: a glimpse into their structural and biological variation. International Journal of Pharmacognosy 34, 335-343.

Mehmetoğlu İ (2004). Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. Yelken Basım – Yayım – Dağıtım, Yelken Ajans, ISBN : 975 – 92558 – 0 – 4, 271 – 272.

Miyata M, Furukawa M, Takahashi K, Gonzalez FJ, Yamazoe Y (2001). Mechanism of 7,12 - dimethylbenz[a]anthracene – induced immunotoxicity: role of metabolic activation at the target organ. Jpn J Pharmacol 86 (3): 302-9. “Alıntıdır” Chow LWC, Cheung MNB, Loo WTY and Guan XY (2003). A rat cell line derived from DMBA – induced mammary carcinoma. Life Sciences 73; 27 – 40.

Mounho BJ, Davila DR and Burchiel SW (1997). 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.

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, 52 – 56.

Oktay M, Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ (2003). Determination of in vitro antioxidant activity of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed extracts. Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie, 36, 263-271. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). Journal of Ethnopharmacology, 90; 205 – 215.

Öngün A (2002). Isırgan Otu: Her Derde Deva, <http://www.bianet.org/2003/04/09>.

Özdemir İ, Selamoğlu Z, Ateş B, Gök Y and Yılmaz İ (2005). Yeni sentezlenmiş organoselenyum bileşiklerinin DMBA ile indüklenmiş sıçanların Biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri. *Türk Biyokimya Dergisi* 30 (1); 1-172.

Öztürk M, Özçelik H (1991). Doğu Anadolu'nun Faydalı Bitkileri. SİSKAV (Siirt İlim, Spor, Kültür ve Araştırma Vakfı) yayınları, Ankara.

Penn A, Batastini G, Soloman J, Burns F and Albert R (1981). Dose – dependent size increases of aortic lesions following chronic exposure to 7,12 – dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Research*, 41 (2); 588 – 592.

Petlevski R, Hadzija M, Slijepcevic M, Juretic D (2001). *J Ethnopharmacol*, 75; 181.

Reynaud S and Deschaux P (2006). The effects of polycyclic aromatic hydrocarbons on the immune system of fish: A review, *Aquatic Toxicology* 77; 229-238.

Rock CL (1998). Nutritional Factors in Cancer Prevention. *Hematol Oncol Clin Nort Am*, 12: 975-992

Roman R, Alarcon F, Lara A, Flores JL (1992). *Arch. Med. Res*, 23; 59.

SAS (2005). SAS / STAT Software: Hangen and Enhanced. SAS, Inst. Inc., USA.

Sherwin FR (1990). Antioxidants. In: Brannen, R (Ed), Food Additives. Marcel Dekker, New York, pp. 139-193. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükkuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90; 205 – 215.

Simpson BB, Ogorzaly MC (1995). *Economic Botany*. Second Edition, The University of Texas at Austin, Chapter 376 – 407.

Swatson SK, Day C, Flatt PR, Gould BJ, Bailey CJ (2001). *Diabetes Res* 1989 ; 10 : 69. “Alıntıdır” Bnouham M, Merhfour FM, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M and Legssyer A (2003). Antihyperglycemic activity of the aqueous extract of *Urtica Dioica*. *Fitoterapia* 74; 677 – 681.

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. *Journal of Ethnopharmacology* 73; 95 – 100.

Tanker M (1989). 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.

Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M (1993). *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No: 70, Sayfa 236-237.

Taşdöğen N, Himmetoğlu O, Çimen P, Bilaçeroğlu S, Çelikten E (2004). Akciğer kanserinde kemoterapiye yanıt ve serum lipid düzeyleri arasındaki ilişki, Akciğer Arşivi, 5: 130-134.

Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I. and Martinotti E (2002). Cardiovascular effects of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) roots extracts: In vitro and in vivo pharmacological studies. Journal of Ethnopharmacology, 81; 105 – 109.

Töngel MÖ and Ayan İ (2005). Sansun İli çayır ve meralarında yetişen bazı zararlı bitkiler ve hayvanlar üzerindeki etkileri. OMU Zir. Fak. Dergisi, 20 (1): 84-93.

Treben Maria (2001). Gesundheit aus der Apotheke Gottes (Tanrı'nın Eczanesinden Sağlık). Çeviren: Güleğül Giray, Ruh ve Madde Yayıncılık ve Sağlık Hizmetleri A.Ş., Kurtiş Matbaacılık, ikinci baskı, 48 – 52.

Turgut K (2000). Lipid Bozuklukları, Veteriner Klinik Laboratuar Teşhis Kitabı, Bahçıvanlar Basım Sanayi A.Ş. , ISBN 975-94595-1-5 , S. 472-487.

Tutin TG, Heywood VH, Burges NA, Valentine DH, Walters SM, Webb DA (1964). Flora Europa ea, Cambridge, At the University Press, 1: 67 – 68.

Vardı N, Öztürk F, Öztürk Ç, Batcıoğlu K (2001). 7,12 Dimetil Benzantrazenin fare ileum mukozasında neden olduğu histolojik değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine E vitamini + selenyum ve melatoninin etkileri, Journal of Inonu University Medical Faculty, 8 (3), <http://web.inonu.edu.tr/tipdergi/viewarticle.php>.

Vinggaard AM, Hnida C and Larsen JC (2000). Enviromental polycyclic aromatic hydrocarbons affect androgen receptor activation in vitro, Toxicology 145: 173-183.

Vural N (1996). Kimyasal karsinogenezis, Toksikoloji kitabı, Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Ankara Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları, 73: 129 – 152.

Wagner H, Willer F, Kreher B (1989). Biologically active compounds from the aqueous extract of *Urtica dioica*. Planta Medica 55: 452 – 454.

Ward EC, Murray MJ, Lauer LD, House RV, Irons R and Dean JH (1984). 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.

Wetherilt H (1989). Isırgan otu yaprak ve tohumlarının besleyici özellikleri ve antitümoral Etkileri. PhD Thesis, (Turkish). Hacettepe Univ. Graduate Institute of Health Science, Ankara, Turkey. “Alıntıdır” Aksu Mİ, Kaya M (2004). Effect of usage *Urtica dioica* L. on microbiological properties of sucuk, a Turkish dry – fermented sausage. Food Control 15: 591 – 595.

White KL, Kawabata TT and Ladics GS (1994). Mechanisms of polycyclic aromatic hydrocarbon immunotoxicity, In Immunotoxicology and Immunopharmacology, 2nd edition (Dean JH, Luster MI, Munson AE and Kimber I), pp. 123-142. Raven Pres, New York.

Wichi HP (1988). Enhanced tumour development by butylated hydroxyanisole (BHA) from the prospective of effect on forestomach and oesophageal squamous epithelium. Food Chemistry and Toxicology 26, 717-723. “Alıntıdır” Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükokuroğlu ME (2004). Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of Nettle (*Urtica dioica* L.). Journal of Ethnopharmacology, 90: 205 – 215.

Williams RPJ (1984). Zinc: what is its role in biology? Endeavour. New Series 8, 65-70. “Alıntıdır” Kanter M, Meral I, Dede S, Cemek M, Ozbek H, Urgan I and Gunduz H (2003). Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄- treated rats. J. Vet. Med. A, 50: 264 – 268.

WHO / IPCS (1998). Environmental Health Criteria 202. Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

www.akmb.gov.tr/turkce/books.htm./Günümüzde bitkilerle tedavi ve Tibet, 22.08.2006.

www.bitkiseltedavi.com/isirgan/htm-22k, 22.08.2006.

www.bitkiseltedavi.org/bitkilerletedavi/asp-23k, 22.08.2006.

www.bitkiterapi.tripod.com/bitkiler-i.htm., 22.08.2006.

www.bugday.org/rasayana/product, 22.08.2006.

www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kanserden_korunma, 06.09.2006.

www.msxlab.org/4617-sifalibitkiler.html.178k, 22.08.2006.

www.popularmedikal.com/isirgan, 22.08.2006.

www.webnaturel.com/index.asp., 21.10.2006.

Yagi K (1987). Lipid peroxides and human disease. Chemistry and Physics of Lipids 45, 337-351.

Yaylı G (2005). Enfeksiyon hastalıklarında C-reaktif protein, sedimentasyon ve lökositler, ANKEM Derg,19 (Ek2): 80-84.

Yılmaz İ, Özdemir İ, Selamoğlu Z, Ateş B and Gök Y (2005). DMBA ile indüklenmiş sıçan eritrositlerinde antioksidan system üzerine yeni sentezlenmiş organoselenyum bileşiklerinin etkileri. Türk Biyokimya Dergisi 30 (1): 1-172.

Yılmaz M, Kemaloğlu YK, İnal E, Kul O, Yarım M (1997). 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.

Zedek MS (1980). Polycyclic aromatic hydrocarbons: a review, J. Environ. Pathol. Toxicol. 3: 537-567.

Zeybek N and Zeybek U (1994). Farmasötik Botanik Ders Kitabı. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 2: 175.

Zeybek Ü (2003). Deneysel kanser modelleri, Kalıtsal Hastalıklara Moleküler Tıp Açısından Bakış Sempozyumu, 283-310.

ÖZGEÇMİŞ

1975 Yılında Van'da doğdu, ilk ve orta öğrenimini Van'da tamamladı. 1998 yılında Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi'nden mezun oldu. 1999 yılında Y.Y.Ü. Sağlık Bilimler Enstitüsünde Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimine başladı. 2001 yılında yüksek lisansını tamamladı. 2002 yılında Y.Y.Ü. Sağlık Bilimler Enstitüsünde Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu'nda Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktadır.