

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**SİSPLATİN ve URTICA DIOICA L. EKSTRESİNİN EHRlich ASCITES
TÜMÖR HÜCRELERİ TAŞIYAN FARELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Hatice TOSYAGÜLÜ ÇELİK

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2011**

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ


**SİSPLATİN ve URTICA DIOICA L. EKSTRESİNİN EHRlich ASCITES
TÜMÖR HÜCRELERİ TAŞIYAN FARELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

Hatice TOSYAGÜLÜ ÇELİK


BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ŞANLIURFA
2011**

Doç. Dr. Davut MUSA danışmanlığında, Hatice TOSYAGÜLÜ ÇELİK'in hazırladığı "Sisplatin ve Urtica Dioica L. Ekstresinin Ehrlich Ascites Tümör Hücreleri Taşıyan Fareler Üzerindeki Etkileri " konulu bu çalışma 17/01/ 2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.


Danışman: Doç. Dr. Davut MUSA


Üye : Prof. Dr. Nihat DİLSİZ


Üye : Prof. Dr. Muharrem BİTİREN

Bu Tezin Biyoloji Anabilim Dalında Yapıldığını ve Enstitümüz Kurallarına Göre Düzenlendiğini Onaylarım.


Prof. Dr. Mehmet CİCI
Enstitü Müdürü

**Bu Çalışma HÜBAK Tarafından Desteklenmiştir.
Proje No: 918**

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZ.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
SİMGELER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	3
2.1. Hücre Döngüsü.....	4
2.2.1. Mitoz.....	4
2.1.2. İnterfaz.....	4
2.2. Kanser Biyolojisi.....	5
2.2.1. Kanser Hücrelerinin Karakteristik Özellikleri.....	5
2.2.2. Kanser Genetik Yapısı.....	7
2.2.2.1. Onkogenler.....	8
2.2.2.2. Tümör-Süpressör (Baskılayıcı) Genler.....	9
2.2.3. Kanser ve Nedenleri.....	10
2.2.4. Kanser Tedavisi.....	10
2.2.4.1. Cerrahi.....	10
2.2.4.2. Radyoterapi.....	11
2.2.4.3. İmmünoterapi.....	11
2.2.4.4. Hormon Tedavisi.....	11
2.2.4.5. Kemoterapi.....	11
2.3. Antikanser İlaçlarının Etki Yerleri.....	12
2.4. Antikanser İlaçlarının Sınıflandırılması.....	14
2.4.1. Alkilleyici Ajanlar.....	14
2.4.2. Antimetabolitler.....	14
2.4.3. Antibiyotikler.....	14
2.4.4. Mitoz İnhibitörleri (Vinka Alkoloidleri).....	14
2.4.5. Hormonlar ve Antagonistleri.....	15
2.4.6. Diğerleri.....	15
2.4.6.1. Platin Kompleksi olan Antineoplastik Ajanlar ve Sisplatin.....	17
2.4.6.2. Sisplatin.....	17
2.5. <i>Urtica dioica</i> L. (Isırgan Otu).....	21
2.5.1. Isırgan Otunun Kimyasal Bileşimi.....	22
2.5.2. Isırgan Otunun Etkileri ve Kullanım Alanları.....	22
2.5.2.1. Anti-inflamatuar etki.....	22
2.5.2.2. Anti-viral ve immün denge.....	22
2.5.2.3. Antioksidan etkileri.....	22
2.5.2.4. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve Prostat kanserine etkileri.....	23
2.5.2.5. Allerjik rinitteki etkileri.....	24
2.5.2.6. Diğer etkiler.....	24
2.6. Uygun Tümör ve Uygun Konut Seçimi.....	24
2.7. Ehrlich Ascites Tümör (EAT).....	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	27
3.1. Deney Hayvanları.....	27
3.2. Ehrlich Ascites Tümör Hücreleri.....	27
3.3. <i>Urtica dioica</i> L. Bitki Ekstresinin Hazırlanması.....	27
3.4. Deneysel Uygulamalar.....	28
3.4.1. Mitotik İndeks Çalışması.....	29
3.4.2. Hücre Çoğalma Hızı Çalışması.....	29

3.4.3. Patolojik Çalışmalar.....	29
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	31
4.1. Araştırma Bulguları.....	31
4.1.1. Mitotik İndeks.....	31
4.1.2. Hücre Çoğalma Hızı.....	32
4.1.3. Patolojik Bulgular.....	35
4.2. TARTIŞMA.....	40
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	64
ÖZET.....	65
SUMMARY.....	66

ÖZ

Yüksek Lisans Tezi

SİSPLATİN VE *URTICA DIOICA* L. EKSTRESİNİN EHRlich ASCITES TÜMÖR HÜCRELERİ TAŞIYAN FARELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Hatice TOSYAGÜLÜ ÇELİK

Harran Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Davut MUSA

Yıl: 2011, Sayfa: 66

Bu çalışma ile *Urtica dioica* L.'nin antitümör aktivitesi araştırılmıştır. Çalışma hücre proliferasyonunda ve EAT hücrelerinin mitotik indeksinde anlamlı düşüş göstermiştir ve antineoplastik ilaç olan sisplatinle tedavi edilen farelerde oluşan böbrek hasarında da iyileşme göstermiştir.

İstatistikî sonuçlar doğrultusunda mitotik indeks ve hücre çoğalma hızı sonuçları V no'lu grupta diğer gruplara göre anlamlı fark olduğu gözlenmiştir ($p < 0,001$). Yine istatistikî sonuçlara göre II. grup ile IV. ve VII. gruplar arasında hiçbir fark bulunmadığı da tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Patoloji sonuçları *Urtica dioica* L.'nin antitümör etkisi olduğunu göstermiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Ehrlich Ascites Tümör, Sisplatin, *Urtica dioica* L.

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

**EFFECTS OF CISPLATIN AND *Urtica Dioica* L. EXTRACT AGAINST EHRlich ASCITES
CARCINOMA IN MICE**

Hatice TOSYAGÜLÜ ÇELİK
Harran University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology
Supervisor: Assoc. Prof. Davut MUSA
Year: 2011, Page: 66

The present study was carried out to investigate the pharmacological potential towards antitumour activity of *Urtica dioica* L. Study showed significant tumour inhibition by decreasing viable cell proliferation, mitotic index of Ehrlich Ascites Tumour (EAT) bearing mice and ameliorate the pathological kidney damage in mice treated with antineoplastic drug (Cisplatin).

Also statistical results of mitotic index of EAT and viable cell proliferation were significantly decreased in group V ($p < 0,001$) and there was no significant difference between group II., IV. and VII ($p < 0,001$). Also pathological results showed *Urtica dioica* L. extract has an antitumour activity.

KEY WORDS: Ehrlich Ascites Tumour, Cisplatin, *Urtica dioica* L.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans çalışmamda bana yol gösteren, bana destek olan danışman hocam Doç. Dr. Davut MUSA'ya, deneyleri gerçekleştirirken benden yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. İsmail KOYUNCU'ya, istatistik analizlerinde bana vakit ayırıp yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Zeki DOĞAN'a, vakit ayırıp sorularımı cevaplayan Arş. Gör. Dr. Hatice GÜMÜŐHAN'a ve Biyoloji Bölümü akademik personeline bana desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim. Ayrıca aileme özellikle eşime bana olan inanç ve desteklerinden dolayı minnetle teşekkür ediyorum. Tez projeme maddi destek sağladığı için HÜBAK'a ve çalışmamız için bizlere Balb/C ırkı fareler bağışlayan Dollvet Veteriner Aşı İlaç Biyolojik Madde Üretimi Sanayi Ticaret A.Ő. 'ye de teşekkür ediyorum.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Sisplatinin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 4.1. Mitotik indeks. Bütün grupların 2., 4., 6. ve 9. günlerdeki mitotik indeks yüzdeleri Görülmektedir.....	31
Şekil 4.2. Hücre Çoğalma Hızı. Bütün grupların 2., 4., 6. ve 9. günlerdeki hücre çoğalma hızı yüzdeleri görülmektedir.....	34
Şekil 4.3. Kontrol grubuna (I. Grup) ait normal histolojiye sahip böbrek doku kesiti.....	35
Şekil 4.4. Sadece sisplatin verilen gruba (II. Grup) ait hasara uğramış böbrek doku kesiti.....	36
Şekil 4.5. Sadece 100 mg/kg <i>Urtica dioica</i> ekstresi verilen gruba (III. Grup) ait normal yapıda gözlenen böbrek doku kesiti.....	36
Şekil 4.6. Sisplatin ve 25 mg/kg <i>Urtica dioica</i> ekstresi verilen grubun (IV. Grup) 48. saatteki böbrek doku kesiti.....	37
Şekil 4.7. Sisplatin ve 50 mg/kg <i>Urtica dioica</i> ekstresi verilen grubun (V. Grup) 96. saatteki böbrek doku kesiti.....	37
Şekil 4.8. Sisplatin ve 100 mg/kg <i>Urtica dioica</i> ekstresi verilen grubun (VI. Grup) 144. saatteki böbrek doku kesiti.....	38
Şekil 4.9. Sisplatin ve 200 mg/kg <i>Urtica dioica</i> ekstresi verilen grubun (VII. Grup) 216. saatteki böbrek doku kesiti.....	38

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa No
Çizelge 2.1. Proto-onkogenlerin aktivasyon mekanizmaları	9
Çizelge 2.2. Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması.....	16
Çizelge 3.1. Kontrol ve Deney Grupları.....	28
Çizelge 3.2. Böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi için derecelendirme kategorisi...	29
Çizelge 4.1. Mitotik indeks yüzdesi. Bütün grupların 2., 4., 6. ve 9. günlerdeki mitotik indeks yüzdeleri görülmektedir.....	31
Çizelge 4.2. Hücre Çoğalma Hızı. 2×10^6 EAT hücresinin enjeksiyonundan sonra 2., 4., 6. ve 9. günlerde her grubun sahip olduğu hücre sayısı görülmektedir	33

SİMGELER DİZİNİ

BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
CTR 1	Bakır Transfer Proteini 1
DNA	Deoksiribonükleikasit
EAT	Ehrlich Ascites (Asit) Tümör
GFR	Glomerular Filtrasyon Hızı
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
i.p.	intraperiton
i.v.	İntravenöz
LUT	Alt Üriner Sistem Semptomları
MDA	Malondialdehit
s.c.	subkutanöz
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
TAS	Total Antioksidan Durumu
TAT	Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi
UDA	<i>Urtica dioica</i> Aglutinin

1. GİRİŞ

Günümüzde kanser, kalp hastalıklarından sonra, insan sağlığını tehdit eden en önemli hastalıktır. Dünya’da pek çok kanser çeşidi yaygın hale gelmiş bulunmaktadır. Kanserin pek çok nedeni arasında serbest radikallerin de etken olduğu savunulmaktadır (Valko ve ark., 2006). Kanser tedavisinde temel olarak cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemler içinde kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde kemoterapide kullanılan antineoplastik ajan olarak da tanımlanan pek çok antitümör ilacı bulunmaktadır. Bunlar kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmaya çalışırken aynı zamanda normal ve sağlıklı olan hücreleri de etkilemekte ve pek çok yan etkiye sebep olmaktadır. Bu ilaçlardan biri ve en sık kullanılanı da sisplatin’dir ve o da pek çok yan etkiye sebep olmaktadır (Çemażar ve ark., 2002). Neden olduğu yan etkilerin başında da böbrek nefrotoksisitesi gelmektedir.

Kemoterapinin yan etkileri ve tedavinin uzun süreli oluşu nedeniyle hastalar başka arayışlar içine girebilmektedir. Özellikle çeşitli bitkilerden, mantarlardan, deniz yosunları vb elde edilen ekstratların çok eskiden beri halk arasında kullanımı yaygındır. Bunlar çoğunlukla, alternatif tıp uygulayıcıları tarafından tavsiye edilmekle birlikte son yıllarda tüm dünyada bu maddelerin tedavi edici özellikleri bilim adamlarının araştırma konuları arasına girmiştir.

Yapılan literatür taramasında, bazı bitki ekstratlarının serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonunu inhibe edici ve yüksek antioksidan kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Bu da serbest radikallerin etkisinin ortadan kaldırılması anlamına gelmektedir (Söğüt ve ark., 2004). Araştırmalara göre; *Urtica dioica* halk arasındaki yaygın adıyla Isırgan Otu bitkisinin antimikrobiyal, antiülser, analjezik (Gülçin ve ark., 2004), antidiabetik, antibakteriyel, antiinflamatuvar, diüretik ve kardiyovasküler etkileri olduğu belirlenmiştir (Özen ve Korkmaz, 2003). Yapılan başka çalışmalara göre de ısırgan otu bitkisi benign prostatik hiperplazinin (BPH) önleyici tedavisinde (Konrad et al., 2000) ve yine benign prostatik hiperplaziye bağlı

alt üriner sistem semptomlarının (LUT) tedavisinde de kullanıldığı tespit edilmiştir (Wilt et al., 2000; Koch, 2001).

Çalışmamızda kullanılan 84 adet Balb/C ırkı farenin tamamı Ehrlich asit tümör modeli ile kanserleştirilmiştir. 12 tanesine kanser hücresi inokülasyonu haricinde başka bir işlem uygulanmamıştır, 12 hayvana sadece sisplatin, diğer 12 tanesine de sadece *Urtica dioica* L. bitkisinin metanol özütü ve geriye kalan 48 tanesine de aynı dozda sisplatin ve değişen dozlarda *Urtica dioica* L. bitkisinin metanol özütü i.p. (intraperitoneal) yolla uygulanmıştır.

Tez çalışmamızda *Urtica dioica* bitkisinin, mitotik indeks, hücre çoğalma indeksi ile böbrek dokularındaki patolojik değişimlere bakılarak kanser hücreleri üzerine antitümöral etkinliği ve sisplatinin neden olduğu böbrek nefrotoksitesisi üzerine etkinliği araştırılmıştır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Kanser normal hücrelerin kontrolsüz çoğalmaya başlamasıyla ortaya çıkan bir hastalıktır. Kontrollü hücre çoğalması ise, organizmanın ihtiyaçları doğrultusunda gerçekleşir. Hücre çoğalması dış uyarılar sonucu bir dizi fazlardan geçerek hem dış hem de iç büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Hücre döngüsünü oluşturan fazlar sırasıyla;

- a) G₁ fazı
- b) S fazı
- c) G₂ fazı
- d) M fazı (Mitoz)' dır.

G₁, S ve G₂ fazlarına interfaz adı da verilmektedir. Mitoz ise, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz fazlarını kapsar.

Hücre döngüsünün çeşitli fazlarını aktive eden özelleşmiş proteinler vardır. Bunlar siklin adını alır. Bölünebilen hücreler, hücre büyüme faktörleri, bazı hormonlar ve hücre yüzey reseptörlerini etkileyen antijen-histokompabilite kompleksleri gibi dış uyarılara karşı yanıt olarak bölünürler.

Hücre reseptörleri alınan sinyali iletir ve hücre bölünür. Siklinler, kendilerine spesifik olan ve siklin bağımlı kinazlar olarak adlandırılan tirozin kinazlara bağlanıp onları aktiveleştirir ve etkilerini gösterirler (Dilsiz, 2009). Hücre döngüsünde çeşitli fazlarda çeşitli siklinler sentezlenir ve miktarları düzenli bir şekilde döngünün çeşitli fazları boyunca artar ya da azalır (Campbell, 2006).

Hücreler normalde belli kontrol noktalarında dururlar. Bunlardan iki tanesi çok önemlidir. İlki DNA sentezinden hemen önce (premitotik faz) ve ikincisi de mitozdan hemen önce (premitotik faz) gerçekleşendir. Bu kontrol noktalarında varsa genetik hasarlar düzeltilir. Yani normal olan sağlıklı hücreler DNA'da oluşan hataları tespit eden mekanizmaya sahiptir.

İlk kontrol noktası, geç G₁ fazından S fazına girmeden hemen önce gelir. Eğer hücrede hasar saptanırsa ya hasar onarılır ya da hücre apoptoze yönlendirilir. Bu kontrol noktası p53 proteinin etki yerlerinden biridir. İkinci kontrol noktası ise,

hücreler mitoz fazına geçmeden hemen öncedir. Hücre döngüsü inhibitörleri yeni oluşacak hücrelerin doğru genetik yapıya sahip olacaklarından emin oluncaya kadar hücre bölünmesini durdurur (Dilsiz, 2009).

Diferansiyasyon ölümsüzleşme denilen kanser hücrelerinin durumundan çok farklıdır. Ölümsüz kanser hücrelerinin aksine diferansiye olmuş normal hücreler, hücrelerin ne sayıda bölündüğünü hesaplayan bir biyolojik saate sahiptir. Belli bir sayıya ulaştığında hücreler artık bölünemez.

2.1. Hücre Döngüsü

Hücre döngüsü başlıca 2 kısma ayrılır. Bunlar: a) Mitoz, b) İnterfaz evreleridir.

2.1.1. Mitoz

Hücre döngüsünün sadece bir kısmını kapsar. Mitotik faz (M), hem mitozu hem de sitokinezi (sitoplazma bölünmesi) kapsar ve hücre döngüsünün en kısa süren parçasıdır. Mitotik hücre bölünmesini, çok daha uzun bir evre olan interfaz izler.

2.1.2. İnterfaz

Bu döngü esnasında hücre büyür ve bölünmeyi gerçekleştirmek için kromozomların duplikasyonu gerçekleşir. İnterfaz alt fazlara ayrılır. Bunlar; G₁ fazı (birinci ara), S fazı (DNA sentez) ve G₂ fazı (ikinci ara) olmak üzere üçe ayrılır. Bu üç alt faz sırasında hücre, proteinlerini ve sitoplazmik organellerini çoğaltarak büyür. Bununla birlikte kromozomlar sadece S fazı (S, DNA sentezini simgeler) sırasında kendilerini eşler. Dolayısıyla hücre büyür (G₁), kromozomlarını kopyalarken (S) büyümeye devam eder, hücre bölünmesi için hazırlıklarını tamamlarken (G₂) daha çok büyür ve bölünür (M). Yavru olmayan hücreler de bu döngüyü tekrarlayabilir.

Hücre döngüsü, bir kontrol sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Bu sistem hücrede döngüsel olarak iş gören molekül grupları olup, hücre döngüsündeki kritik olayları hem tetiklemekte, hem de eşgüdümlü hale getirmektedir.

Hücre döngüsündeki kontrol noktası, dur ve devam et sinyallerinin döngüyü düzenleyebildiği kritik bir noktadır. Temel kontrol noktaları, G₁, G₂ ve M fazlarında bulunur (Klug and Cummings, 2003).

Birçok hücre için en önemli kontrol noktası G₁ fazındadır. Eğer hücre G₁ kontrol noktasında “devam et” sinyalini alırsa, genellikle döngüyü tamamlar ve

bölünür. Diğer seçenek hücrenin bu noktada “devam et” sinyalini almamasıdır. Bu durumda hücre döngüden çıkacak ve G_0 fazı adı verilen bölünmeme durumuna geçecektir. İnsan vücudundaki hücrelerin çoğu G_0 fazındadır. Çok özelleşmiş sinir ve kas hücreleri asla bölünmezler. Karaciğer hücreleri gibi diğer hücreler ise, örneğin yaralanma sırasında salınan büyüme faktörleri gibi belirli çevresel sinyalleri aldıklarında, hücre döngüsüne geri dönebilirler (Bozcuk, 2000).

2.2. Kanser Biyolojisi

Kanser tek bir hastalık olmayıp, daha çok bir kitle ya da tümör oluşumuna yol açtığı bilinen kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize edilen neoplazinin daha kesin formlarını tanımlamak için kullanılır (Yenerman, 1994). Bununla birlikte neoplazinin kanser olabilmesi için malign özellik göstermesi, bir başka deyişle kontrolsüz büyümesi, komşu dokuları istila edebilmesi ve yakın-uzak mesafelere yayılabilme (metastaz) özelliğine sahip olması gerekmektedir. Tümörler metastaz yapmıyorsa kanser değil ve benign tümör (iyi huylu tümör) olarak adlandırılırlar (Yenerman, 1994).

Kanserin esas olarak üç türü vardır. Kemik, kas ya da konnektif doku gibi mezenşimal dokulardan kaynaklanan sarkomalar; bağırsak mukozası, bronşlar veya meme duktusları gibi epitelyal dokudan kaynaklanan karsinomalar; kemik iliği, lenfatik sistem ve periferik kan boyunca yayılan lösemi ve lenfoma gibi hemapoetik ve lenfoid malignansilerdir (Yenerman, 1994). Bu tümörlerin her biri yerleşim yerine, doku tipine, histolojik yapısına ve malignansinin derecesine göre de sınıflandırılmaktadır.

Anormal hücre yığılması olan neoplazi, hücre proliferasyonu ile hücre yok oluş arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşur. Prolifere olan hücreler, hücre döngüsüne girer ve mitozu uğurlar. Programlanmış hücre ölümü nedeniyle oluşan hücre yok oluş ise, normal bir işlem olan DNA parçalarının bir dokudan uzaklaştırılmasıdır ve bu apoptozis olarak adlandırılan hücre ölümü şeklinde gerçekleşir (Campbell, 2006).

2.2.1. Kanser Hücrelerinin Karakteristik Özellikleri

Kanser hücreleri vücudun kontrol mekanizmalarına normal cevap vermezler. Bunlar aşırı ölçüde bölünerek diğer dokuları istila ederler. Eğer bu durum gözden kaçırılırsa, organizma ölür. Bu durum sürekli çoğalarak aşırı miktarda artan hücre sayısının normal olarak gerçekleşen uygun miktarda hücre kaybıyla dengelenmemesi sonucu olur (Campbell, 2006). Bu hücreler invazyon yaparak organizmanın organlarını hasara uğratar. Kanser hücreleri kaynaklandıkları normal hücelere göre daha kısa zamanda ölmelerine rağmen yeni hücre oluşumu o kadar hızlıdır ki, sonuçta hücreler devamlı birikir. Bu dengesizlik hem kanser hücrelerindeki genetik anormalliklerden hem de organizmanın bu hücreleri tanıma ve yok etmedeki başarısızlığından kaynaklanır (Campbell, 2006). Kanser hücrelerinin kendilerine özgü olan özelliklerini maddeler halinde kısaca belirtmek gerekirse (Casciato ve Lowitz, 2000);

a) Kanser hücresi tek bir anormal hücreden doğar. Bazı kanserler birden fazla sayıda malign klonlardan doğar. Bu klonlar ya dokunun birden fazla hücresinin karsinogene maruz kalmasıyla ya da bazı genlerdeki kalıtsal hasarlar nedeniyle oluşur.

b) Normal hücrenin bölünme sayısı sınırlıdır. Kanser hücreleri ise sınırsız sayıda bölünür ve bitmez tükenmez miktarda hücre oluştururlar. Ölümsüz (Immortalite) olmalarının nedenlerinden biri de kromozom uçlarını oluşturan telomerlerdir. Hücre diferansiye olurken kromozomların uç kısımları olan telomerler, kromozomlar replikasyona uğrarken kısalır, kanser hücrelerinde ve kök hücrelerinde ise telomerler telomeraz enziminin yardımıyla kısalmaz aksine yenilenirler. Normalde bu enzim hücre diferansiye olurken bir taraftandan da gittikçe azalır. Tamamıyla diferansiye olmuş bir hücre istirahat durumuna girer ve sonunda çoğalma kapasitesini yitirdiğinden ölür. Oysa birçok kanser tipinde kanser hücreleri telomeraz etkinliğini sürdürür veya aktive edilir. Sonuçta, telomerlerin uzunluğu sabit kalır ve hücre sınırsız sayıda çoğalır (immortal kalır).

c) Kanser hücrelerinin bir diğer özelliği de DNA tamirindeki yani DNA hatalarını tanımadaki hasarlardan dolayı oluşan ve kanser hücrelerinin heterojen olmasına yol açan genetik instabilitedir. Kanser hücreleri proliferasyon kontrol

mekanizmalarına gittikçe daha az yanıt veren klonlar oluştururlar. Bu klonların yabancı ortamlarda yaşama yeteneği de gittikçe artar ve böylece metastaz yaparlar.

d) Kültür ortamında büyüyen normal hücreler, hücrelerin normalde yapıştığı substratuma yapışmazlarsa bölünemezler. Normal hücreler çoğalıp üzerinde büyüdükleri tüm yüzeyi tek tabaka halinde doldurduklarında da büyüme özelliklerini kaybederler. Hatta besiyerleri bölünmeleri için gerekli tüm büyüme faktörleri ve diğer besin elemanlarını içerse bile bölünmezler. Kanser hücreleri ise, yarı katı bir besiyerinde substratuma yapışmaya gereksinim duymadan bağımsız olarak bölünmeye devam edebilirler. Hatta hücre kültürlerinde birden fazla tabaka oluşsa bile bölünmeye devam edebilirler.

e) Kanser hücrelerinde proliferasyon büyüme faktörlerinden ve besinlerden bağımsız olarak devamlı şekilde artış gösterir. Kanser hücreleri beslenmeleri için gerekli besin faktörlerini tüketmelerine rağmen büyümeye devam ettiklerinden aslında kendi kendilerini öldürmektedirler.

f) Benign tümörlerde ve normal hücrelerde bulunmayan bir özellikte metastazdır. Metastaz, ekstrasellüler matrikse yapışmadan sorumlu hücrel proteinlerin kaybı ya da anormalliklerinden, hücreler arası interaksiyonun bozukluğundan, hücrelerin bazal membrana tutunmalarındaki anormalliklerden, bazal membranın üretimindeki anormalliklerden, metaloproteaz gibi bazı enzimlerle bazal membranın yıkılmasından dolayı yayılma özelliğine geçerler.

2.2.2. Kanser Genetik Yapısı

Hücre bölünmesi ve hücre ölümünü kontrol eden çok çeşitli genler bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan yoğun araştırmalar hücre proliferasyonu ve hücre ölümünü kontrol eden genlerin mutasyonlarının kanserden sorumlu olduğunu göstermiştir (Klug ve Cummings, 2003). Birçok kanserde, mutasyonlar tek bir somatik hücreden oluşur ve daha sonra bölünerek kanser gelişimine yol açar (Klug and Cummings, 2003). Daha nadir tipi ise kalıtsal kanser sendromunda izlenmekte, kanserin başlamasına neden olan mutasyonlar germ hücrelerine aktarılmakta ve böylece vücudun tüm hücrelerinde yer almaktadır (Bozcuk, 2000). Mekanizması ne olursa olsun kanser bir kez başladığında, sitogenetik yapının korunmasından ve

DNA'da oluşabilecek hasarı tamirden sorumlu hücresel mekanizmaları kodlayan genlerdeki mutasyonlar kümülatif olarak bir artış göstererek kanseri yaygınlaştırır.

Kanserde yer alan genler iki temel alt gruba ayrılmaktadır: onkogenler ve tümör süpressör genler (Klug and Cummings, 2003). Onkogenler çoğunlukla proto-onkogen adı verilen normal hücresel genlerin mutant (aktif olan) allelleri olmakla birlikte telomerazları kodlayan veya apoptozisi bloke eden genler de olabilirler. Onkogenler genellikle fonksiyon kazandıran özelliğine sahip olup, proliferasyonu stimüle etme, tümörün kanlanması artırma ve apoptozisi engelleme gibi mekanizmalarla malign transformasyonu gerçekleştirmektedir (Campbell, 2006). Tümör süpressör genler tarafından kodlanan proteinlerin fonksiyon kaybı ise, kontrolsüz hücre bölünmesine, anormal hücre büyümesine ve defektif apoptozise neden olmaktadır (Bozcuk, 2000).

Mutasyonlar hücre bölünmesi sırasında devamlı olarak meydana gelmektedir. Onkogenler ile tümör süpressör genler diğer genlere nazaran daha fazla mutasyona uğramaya meyilli genler değildirler. Kanserdeki mutasyonları diğer mutasyonlardan farklı yapan, mutasyonların güçlü bir şekilde hücresel proliferasyon ve uzun hücresel yaşam için pozitif seleksiyona yol açmasıdır (Campbell, 2006). Kanser hücresi fenotipik olarak kontrolsüz ve aşırı proliferasyon özelliğine sahip olup, tek bir mutant hücre yaşamı tehdit eden bir hastalık gelişimine yol açmaktadır. Bazen hücre kayıplarının organ veya dokudaki sağlıklı hücreler tarafından maskelenmesi nedeniyle, mutasyonlar hücrenin fonksiyon kaybına ya da ölümüne neden olmalarına rağmen herhangi bir fenotipik etki oluşturmayabilir (Campbell, 2006).

2.2.2.1. Onkogenler

Onkogen, fonksiyon ya da ekspresyon değişimiyle hücre bölünmesi ve proliferasyonun anormal stimülasyonuna yol açan mutant bir gendir (Klug and Cummings, 2003). Aktive edici mutasyon, onkogenin kendisinde, onun regülatör elementlerinde ya da onkogen ürününün regüle edilemeyen fonksiyonuna veya artmış ekspresyonuna neden olan onkogenin genomik kopya sayısındadır (Croce, 2008). Onkogenler, hücresel seviyede dominant etkiye sahiptirler; yani aktive edildiklerinde veya ekspresyonları arttığında, tek bir mutant aleli olan bir hücreyi normalden malign fenotipe dönüştürebilirler (Bozcuk, 2000).

Normal fonksiyonu hücre bölünmesini teşvik etmek olan genler proto-onkogenler olarak adlandırılır. Bu genler ifade edildiğinde hücre bölünmesini teşvik ederler. Hücre bölünmesinin düzenlenmesi için gerektiğinde bu genlerin veya ürünlerinin inaktif olması gerekir. Eğer proto-onkogenler sürekli çalışırlarsa kontrolsüz hücre bölünmesine neden olur. Bu da sonuçta tümör oluşumuna neden olur. Proto-onkogen mutasyonlarının bir sonucu olarak meydana gelen bu genlere onkogenler adı verilir; çünkü bu genler kanserle ilişkili olarak kontrolsüz hücre çoğalmasını uyarır (Klug and Cummings, 2003). Kanser gelişimini uyararak için bir genin her iki allelinde de mutasyon olmasının gerektiği tümör baskılayıcı genlerin aksine malignansinin indüklenmesi için bir proto-onkogenin iki kopyasının sadece birinde mutasyon olması yeterlidir (Klug and Cummings, 2003).

Proto-onkogenlerin, onkogenlere nasıl dönüştüğünü en az üç mekanizma açıklayabilmektedir. Bunlar: Nokta mutasyonları, translokasyonlar ve aşırı gen ifadesidir (Klug and Cummings, 2003). Bunların bazıları virüsler tarafından olmasına rağmen, diğerleri retrovirüslerin yokluğunda hücre içi olaylar tarafından gerçekleştirilir. Bu olaylar ana başlıklar halinde kısaca Çizelge 2.1.'de verilmiştir.

Çizelge 2.1. Proto-onkogenlerin Aktivasyon Mekanizmaları

- Regülatör mutasyon
- Yapısal mutasyon
- Translokasyon, retroviral insersiyon, gen amplifikasyonu
- Büyüme faktör genleri
- Büyüme faktör reseptörleri, sinyal oluşturan proteinler
- Nükleer onkogenler
- Ekspresyonun ve sekresyonun artması

2.2.2.2. Tümör-Süpressör (Baskılayıcı) Genler

Genel olarak mitoz iki yolla düzenlenir; (a) Hücre bölünmesini baskılayan genlerin normal işleyişiyle, (b) Hücre bölünmesini yürüten genlerin normal işleyişiyle (Campbell, 2006). Hücre bölünmesini baskılayan genler, tümör-baskılayıcı genler olarak adlandırılır. Bunlar hücre döngüsünde bir fazdan diğerine geçişi düzenler ya da inaktive eder. Eğer bu genler kalıcı olarak inaktive edilirse ya

da mutasyonlarla ortadan kaldırılırsa, hücre bölünmesinin kontrolü kaybolur ve hücre kontrolsüz bir şekilde bölünüp çoğalmaya başlar. Kanseri gelişimi için tümör-baskılayıcı genlerin her iki allelinin de mutlaka mutasyona uğraması gereklidir (Klug ve Cummings, 2003).

2.2.3. Kanseri ve Nedenleri

Kanseri riski değişik popülasyonlar arasında ve aynı popülasyon içinde farklı çevrelerde belirgin farklılıklar gösterir. Örneğin, mide kanseri için Japonya'da yaşayan Japonlar ile Amerika'da yaşayan Japonlar karşılaştırıldığında Japonya'da yaşayanlarda 3 kat fazla mide kanseri gözlenmektedir (Casciato, and Lowitz, 2000).

Riskin önemli bir bölümünün çevredeki mutajenlere ve karsinojenlere bağlanabileceği görülmektedir. Çevredeki karsinojenlerin yapısı, artmış riskin belirlenmesi ve popülasyonun bunlardan korunma yollarının saptanması için önemlidir (Casciato, and Lowitz, 2000).

Kanseri bir genetik hastalıktır, ancak kanseri gelişiminde çevrenin rolü yadsınamaz. Çevresel ajanlar, somatik mutasyonlara neden olan mutajenler gibi hareket ederler, somatik mutasyonlarda kanseri gelişiminden sorumlu olurlar (La Barba, 1970).

Kansere neden olan çevresel etkenler:

- a) Kimyasal mutajenler
- b) Fiziksel etkenler (radyasyon ve UV ışınları)
- c) Enfeksiyonlar (virüs, bakteri, helmintler)
- d) Beslenme
- e) Sigara
- f) Yaşlanmış hücrelerde biriken toksik maddeler
- g) Fiziksel, kimyasal ve biyolojik kirlilik
- h) Çevre kirliliği

2.2.4. Kanseri Tedavisi

Kanseri tedavisinde pek çok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde en fazla kullanılanları;

2.2.4.1. Cerrahi

Kanser tedavisinde kullanılan en eski yöntemdir. Burada amaç tümörlü doku ya da organın ameliyatla hastanın vücudundan uzaklaştırılmasıdır. Kanserli organın/dokunun tümü ya da bir kısmı ameliyatla alınabilir. Bazı ameliyatlar, ufak cilt kanserlerini almak veya biyopsi gibi hafif cerrahi işlemlerdir. Diğerleri ise, kanserli dokunun vücutta bir organdan çıkarılması gibi büyük ameliyatları kapsamaktadır.

2.2.4.2. Radyoterapi

Radyoterapi ışınla tedavi yöntemidir. Radyasyon bir tür enerji olup, kanserli hücrelerin çoğalmasını engelleyebilir. Radyoterapi ayrıca, normal hücreleri de etkileyebilir, ancak bu hücreler daha sonra iyileşebilir. Radyoterapi, vücudun içinden veya dışından olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Dıştan tedavide, radyasyon bir makineden doğrudan kanserli organa ve çevresindeki dokuya yönlendirilir. İçten tedavide ise, içine radyoaktif madde konulan kapsüller (tüpler) kişinin vücut boşluğuna, tümörün üzerine ya da çevresine yerleştirilir.

2.2.4.3. İmmünoterapi

İmmünoterapide (bağışıklık tedavisi), bağışıklık sistemini, kanserle savaşma yönünde çalışmaya özendirilen ilaçlar kullanılmaktadır. İmmünoterapi, ağızdan, damardan ya da deri altından iğne yoluyla uygulanmaktadır.

2.2.4.4. Hormon Tedavisi

Bazı kanser türlerinin (prostat ve bazı göğüs kanserleri) gelişmeleri için vücut tarafından salgılanan hormonlara ihtiyaçları vardır. Tedavi, vücudun bu hormonları üretmesini engelleyebilir. Kişiler, ilaçla tedavi olabilir ya da hormonları üreten bez/organ ameliyatla alınabilir. Tedavi kanserin türüne bağlıdır.

2.2.4.5. Kemoterapi

Kemoterapi, normal hücrelere olası en az zararı vererek, kanserli hücreleri öldürebilen bir ilaç tedavisi yöntemidir. Kemoterapi kanserli hücrelerin çoğalmasını engeller. Kemoterapi bazen kanser için ilk uygulanan tedavi yöntemidir. Bununla beraber, kemoterapi genellikle diğer tedavilerden sonra uygulanmaktadır.

Kemoterapi ameliyat veya radyoterapi tedavisinden etkilenmeyen kanserli hücrelerin öldürülmesinde yardımcı olabilir.

Kanser kemoterapisinde amaçlanan, kullanılan ilaçlarla tümörün büyümesini engelleyecek ve farklı odaklarda yeniden gelişmesini ve hatta tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlayacak sitotoksik etki sağlamaktır. Günümüzde kanser hastalarının belli bir bölümünde kanserin tipine de bağlı olmak üzere kemoterapi ile tam tedavi veya uzun bir iyileşme dönemi (remisyon) sağlanabilmektedir. Günümüzde, tek başına cerrahi veya radyasyonla tedavi başarı oranı % 20 iken, kemoterapi ile tedavi başarısı % 75'lere kadar çıkmıştır.

2.3. Antikanser İlaçlarının Etki Yerleri

Kanserli (malign) bir hücreyle normal bir hücreyi birbirinden ayıran spesifik bir karakter olmamasına karşın genetik, metabolik, kinetik ve membran farklılıkları ayırt edilebilmektedir. Antikanser ilaçların hedefi, olabildiğince selektif bir şekilde tümör hücrelerini öldürmektir (Selektif sitotoksikite) (Akçasu ve ark., 1992). Ancak tam anlamıyla selektif bir etki oluşturan antikanser ilacı bulunmamıştır. Sitotoksik antikanser ilaçlar kanserli hücre yanında normal hücrelerde de az ya da çok toksik bir etki oluşturmaktadır. Proliferasyon durumundaki tümör hücreleri üzerine antikanser ilaçlarının çoğunun etki yerleri bilindiğinden buna göre sınıflandırılmaları yapılabilmektedir (Jacob, 1998). Normal hücrelerin de tümör hücrelerinde olduğu gibi aynı döngüye göre proliferasyon oldukları günümüzde bilinmektedir. Bir hücrenin doğuşundan ikiye bölünmesine kadar hücre döngüsü 4 basamak geçirmektedir. Bunlar önceden de açıklandığı gibi mitoz ve sonrasında interfaz adı altında sayılan ve sırasıyla G₁, S ve G₂ fazlarıdır.

Hücre döngüsünde ilaçların etki yerlerinin bilinmesi kemoterapide çok önemlidir. Döngü bağımlı (cycle dependent) adı verilen ilaçlar sadece döngü evresinde kanser hücrelerinde etkilidirler. Bu ilaçlar hem proliferasyon gösteren hem de göstermeyen hücreleri yani normal ve kanserli hücreleri aynı derecede etkiler. Bu ilaçlardan bazıları da sadece proliferasyon gösteren hücrelere spesifiktirler. Faz bağımlılıkları yoktur, bu yüzden tek doz şeklinde uygulanırlar (Akçasu ve ark., 1992).

Faz bağımlı (phase dependent) adı verilen bir grup antikanser ilacı da döngünün özel bir faz evresindeyken hücreleri etkiler. Örneğin, antimetabolitler S

fazında; alkilleyici ilaçlar ise G_2 , G_1 ve nadiren de G_0 fazında etkilidirler. Mitoz inhibitörleri diğer adıyla vinka alkaloidleri ise mitoz fazındaki hücreleri etkilerler (Jacob, 1998).

Başlangıçta tümör hücrelerinin büyümesi oldukça hızlıdır. Daha sonra büyüme hızı bir plato oluşturacak şekilde başlıca iki nedene bağlı olarak yavaşlar. Birincisi, aktif olarak proliferasyona uğrayan kanser hücresi oranında azalma meydana gelmesi; ikincisi de yetersiz enerji sağlanması ve immün savunma mekanizmaları gibi nedenlerden kanser hücrelerinde ölüm oranının artmasıdır (Jacob, 1998). Büyüme fraksiyonu yüksek olan tümör hücreleri kemoterapiye daha iyi yanıt verir.

Yukarıda da belirtildiği üzere kemoterapide kullanılan antikanser ilaçlarının pek çok yan etkisi mevcuttur. Kısaca antikanser ilaçlarının yan etkilerini başlıklar altında toplamak gerekirse;

- a) Kemik iliği üzerine etkileri (Kemik İliği Depresyonu)
- b) İmmün sistem üzerine etkileri (İmmünosupresyon)
- c) Gastrointestinal sistem üzerine etkileri (Gastro-İntestinal Yan Etkiler)
- d) Merkezi sinir sistemi üzerine etkileri (Nörotoksisite)
- d) Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri (Kardiyak Toksisite)
- e) Pulmoner toksisite
- f) Yüksek serbest radikal birikimi sonucu karaciğer üzerine etkileri (Hepatoksisite)
- g) Böbrek toksisitesi (Proksimal tübül ve glomerulosede toksisite) (Nefrotoksisite)
- h) Metabolik toksisite
- i) Testis ve ovaryum üzerine etkileri (Sterilite)
- j) Karsinojenik etki
- k) Eşey hücreleri üzerine etkileri (Teratojenik Etki)

Kemoterapi, radyoterapi gibi kanser tedavi yöntemlerinin var olan pek çok yan etkisi yüzünden hem ülkemizde hem de Dünya genelinde artan bir şekilde tamamlayıcı ve alternatif tedavi olarak da adlandırılan bitkisel kaynaklı tedaviler kullanılmaktadır (Er ve ark., 2008). Tamamlayıcı tedavi, yaşam kalitesini geliştirmek, semptomları ve ilaçların yan etkilerini azaltmak, fiziksel ve fizyolojik

destek sağlamak amacıyla uygulanır. Alternatif tedavi ise, bilimsel tıbbi uygulamalar yerine yapılan ve etkisi bilimsel olarak kanıtlanmamış tedavilerdir (Kav ve ark., 2008).

Kanserde tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımını giderek artmaktadır. Özellikle ülkemizde alternatif tedavi kapsamında kullanılan bitkilere birkaç örnek vermek gerekirse, bunlar; kekik, ökse otu, zakkum, nane, papatya çayı, adaçayı, nane, yeşil çay, aloe vera ve en çok da ısırgan otudur (Samur ve ark., 2001; Eşiyok ve ark., 2004; Kav ve ark., 2008).

2.4. Antikanser İlaçlarının Sınıflandırılması

Antikanser ilaçları başlıca etki mekanizmalarına göre 6 grupta incelenebilir. Ancak bazı kaynaklarda bu sınıflandırma 5 grup olarak da yapılmaktadır (Çizelge 2). Antibiyotikler ve Vinka Alkaloidleri sınıfı Bitkisel Alkaloidler ve Doğal Ürünler adı altında gruplandırılmaktadır (Jacob, 1998).

2.4.1. Alkilleyici Ajanlar

Bu ilaçlar değişik grup kimyasal yapıya sahiptir. Bunlar bir molekülde protonun yerine bir alkil kökü bağlama özelliğine sahiptirler. DNA çift zincirine, yapılarındaki alkil gruplarını bağlama yeteneğindedirler. Alkilleşme sonucu başlıca üç olay meydana gelir. Bunlar: 1) Çapraz bağ oluşumu, 2) Yanlış baz eşleşmesi, 3) Depürinasyon.

2.4.2. Antimetabolitler

Bu tip antikanser ilaçları nükleik asitlerin genellikle bir ya da birçok sentez basamağını inhibe ederler. Bu ilaçlar S fazına spesifiktirler.

2.4.3. Antibiyotikler

Bu grupta, değişik mikroorganizmalardan elde edilen antibiyotikler ve DNA ile interkalant bir bağ oluşturarak *in vitro* etkileşebilen ilaçlar bulunmaktadır. DNA bazının iki çifti arasındaki interkalasyon bu ilaçların sitotoksik etkisini oluşturur.

2.4.4. Mitoz İnhibitörleri (Vinka Alkaloidleri)

Bu grupta vinka alkaloidinden izole edilen vinkristin ve vinblastin ile yarı sentetik türevleri olan vindesin bulunur. Vinka alkaloidlerinin kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları birbirine çok benzer. Hücre bölünmesi sırasında mitotik iğ iplikçiklerini oluşturan protein yapısındaki tubulinlere yüksek affinite ile bağlanarak mikrotübüllerin oluşumunu engelleyip hücre bölünmesini metafazda durdururlar. Vinka alkaloidleri hücre döngüsünün mitoz safhasına spesifik olan bitkisel kaynaklı ilaçlardır.

2.4.5. Hormonlar ve Antagonistleri

Hedef dokularda meydana gelen bazı tümörler hormonlara duyarlık gösterdiğinden hormon ve hormon antagonistleri niteliğindeki ilaçlar kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

2.4.6. Diğerleri

Sisplatin, Karboplatin, İnterferonlar, Cetuximab, Trastuzumab, Gefitinib vb ilaçların dâhil olduğu bir gruptur.

Çizelge 2.2. Antineoplastik İlaçların Sınıflandırılması (Yenerman, 1994)

Alkilleyici İlaçlar
<u>Nitrojen Mustard Analogları:</u> Cyclophosphamide, Chlorambucil, Melphalan, Chlormethine, Ifosfamide, Trofosfamide, Prednimustine
<u>Etilen iminler:</u> Thiotepa, Triaziquone, Carboquone
<u>Nitrozoüreler:</u> Carmustine, Lomustine, Semustine, Streptozocin, Fotemustine, Nimustine, Ranimustine
<u>Alkil Sulfonatlar:</u> Busulfan, Treosulfan, Mannosulfan
<u>Epoksitler:</u> Eto glucid
<u>Diğer Alkilleyici Ajanlar:</u> Mitobronitol, Pipobroman, Temozolomide, Dacarbazine
Antimetabolitler
<u>Folik Asit Analogları:</u> Methotrexate, Raltitrexed, Pemetrexed
<u>Purin Analogları:</u> Mercaptopurine, Tioguanine, Cladribine, Fludarabine, Clofarabine, Nelarabine
<u>Pirimidin analogları:</u> Cytarabine, Fluorouracil, Tegafur, Carmofur, Gemcitabine, Capecitabine
Antibiyotikler
Adriamisin (Doksorubisin), Bleomisin, Daktinomisin, Daunorubisin, Mitramisin, Mitomisin, Mitoksanbron, Epirubisin, Plikamisin, Aklarubisini .
Mitoz İnhibitörleri (Vinka Alkoloidleri)
Vincristine, Vinblastine, Navelbin, Vinorelbine, Paclitaxel, Vindesine, Docetaxel.
Hormonlar ve Antagonistleri
Tamoksifen (Östrojen reseptör antagonisti), Östrojenler, Progestinler, Flutamid (Testesteron antagonisti), Löprolid (GnRH analogudur), Prednizon, Aminoglutetimid.
Diğerleri
<u>Platin Bileşikleri:</u> Cisplatin, Carboplatin, Oxaplatin
<u>Metilhidrazinler:</u> Procarbazine
<u>Monoklonal Antikorlar:</u> Edrecolomab, Rituximab, Trastuzumab, Gemtuzumab, Cetuximab, Bevacizumab, Panitumumab
<u>Fotodinamik/Radyasyon Tedavisinde Kullanılan Ajanlar:</u> Porfimer sodium, Methyl aminolevulinate, Aminolevulinic acid, Temoporfin, Etoposid
<u>Protein Kinaz İnhibitörleri:</u> Imatinib, Gefitinib, Erlotinib, Sunitinib, Sorafenib, Dasatinib
<u>Diğer Antineoplastik Ajanlar:</u> Amsacrine, Asparaginase, Alretamine, Hydroxycarbamide, Lonidamine, Pentostatin, Miltefosine, Masoprocol, Estramustine, Tretinoin, Mitoguazone, Topotecan, Tiazofurine, Irinotecan, Alitretinoin, Mitotane, Celecoxib, Bortezomib

2.4.6.1. Platin Kompleksi olan Antineoplastik Ajanlar ve Sisplatin

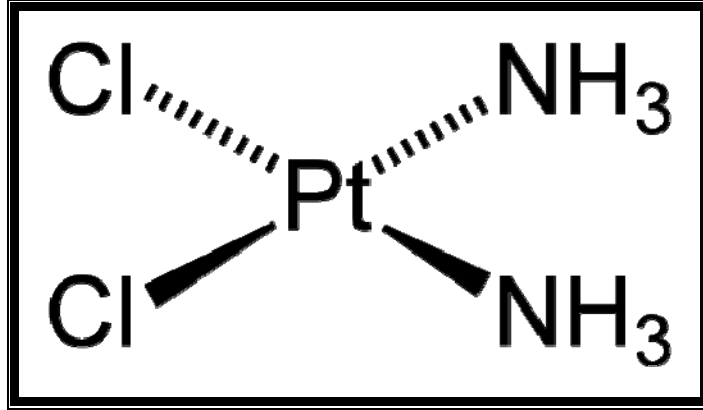
Alkilleycilere benzer etki gösterirler. DNA’da zincir içi bağlanmalara yol açar. Hücre içine girdikten sonra klor iyonlarını yitirerek guanin ve sitozin bazları arasındaki hidrojen bağlarını kopartan reaktif daimi- platin kompleksine dönüşürler. Ancak faza spesifik değillerdir. Metal iyonları pozitif yüklü olduğundan, negatif yüklü olan örneğin protein, nükleik asit gibi biyomoleküllere kolaylıkla bağlanırlar. Bu da metal iyonlarının neden sıklıkla kullanıldığının bir göstergesidir (Koslova, 2006). Platin bazlı olan ilk antineoplastik ilaç sisplatinidir (Kelland et al., 1992) . Onu karboplatin, oxaliplatin, satraplatin ve picoplatin takip eder (Ommaty,2008). Ancak günümüzde yine de en çok sisplatin kullanılır (Joy et al., 2009).

2.4.6.2. Sisplatin

İlk olarak 1965’de Rosenberg ve arkadaşları inorganik platin bileşiklerinin *E.coli*’de hücre bölünmesini önlediğini gözlediler (Arany ve Safirstein, 2003). Daha sonraları çeşitli nötral platin bileşiklerinin hem antibiyotik hem de antitümör aktiviteye sahip olduğu bulundu. Sisplatin, 1978’de FDA’nın onaylamasından sonra kemoterapötik ajan olarak klinik kullanıma girmiştir (Chu, 1994).

Sisplatin (cis-dimmedichloroplatinum II, CDDP) inorganik divalent, suda çözünebilen platin içeren bir komplekstir (Koslova, 2006). Şekil 2.1.’de de görüldüğü üzere iki değerlikli bir merkez atomuna bağlı iki amonyum ve iki klor bağı içerir.

Başlıca ürogenital sistem kanserleri, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, osteosarkom, özofagus ve bas-boyun kanserlerinde olmak üzere solid organ tümörlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir kemoterapötik ajandır (Koslova, 2006).



Şekil 2.1. Sisplatinin kimyasal yapısı (Hanigan and Devarajan, 2003)

Bileşik cis ve trans olmak üzere iki izomere sahiptir. Sadece cis formu sitotoksik özelliğe sahiptir. Sisplatin hücrelere difüzyon yolu ile girer. Klorid atomları, tioller gibi nükleofillerle reaksiyona girerek çok kısa zamanda yer değiştirebilir. Kloridin su aracılığı ile yer değiştirmesi sonucu pozitif olarak yüklenen molekül oluşur. Muhtemelen bu da ilacın nükleik asit ve proteinlerle reaksiyona giren aktif şeklinin oluşmasından sorumludur (Hanigan ve Devarajan, 2003).

Sisplatin, deoksiribonükleik asit (DNA) ile etkileşerek, zincir içi ile zincirler arasında ve en fazla da aynı DNA zincirindeki komşu guaninler arasında çapraz bağ oluşturur. Bu bağlar, DNA'nın transkripsiyon ve replikasyonunu inhibe eder. Bu da kopma veya yanlış kopyalanmaya neden olur. Ortaya çıkan DNA hasarı apoptozisi başlatır. Sisplatin ayrıca, hücre mitokondirisine zarar verir, ATPaz aktivitesini inhibe eder, hücreyi G₂ fazında hapseder ve hücresel transport sistemini inhibe eder (Barry ve ark., 1990; Kelland, 1992).

Sisplatin mide bağırsak kanalından absorbe olmadığından sadece intravenöz (i.v.) veya intraperitoneal (i.p.) yolla uygulanır. İlacın %90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Böbrek, karaciğer, bağırsak ve testis gibi organlara yüksek oranda geçmesine karşın kan beyin bariyerinden geçişi çok azdır. İlk 6 saatte ilacın çok az bir kısmı böbreklerden atılır. 24 saate kadar % 25'i elimine olur ve 5 güne kadar alınan dozun % 43 kadarı idrarda saptanabilir. İlaç, hızlı enjeksiyon yerine infüzyon şeklinde verilirse, plazma yarılanma ömrü daha kısa ve elimine edilen ilaç miktarı daha çok olur (Khyriam ve ark., 2001).

Sisplatin nefrotoksisitesi üzerinde son 30 yıldır çalışmalar yürütülmektedir. Sisplatin uygulaması renal tübül hücrelerde sinyal mekanizmasını aktive ederek hücre hasarı ve ölümle sonuçlanır. Bu arada doku hasarını daha da arttıran güçlü bir inflamatuvar yanıt oluşur. Sisplatin ayrıca renal damarsal yapılara hasar vererek azalmış kan akımına ve böbreğin iskemik hasarına yol açarak Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR)'nin azalmasına katkıda bulunur (Danyelle ve ark., 2003). Tüm bu olaylar sonucunda sisplatin nefrotoksisitesinde böbrek işlevini kaybeder ve akut böbrek yetmezliği gelişir.

Böbrek, sisplatinin diğer organlardan daha fazla oranda tutar ve sisplatinin vücuttan atılımındaki ana organdır. Sisplatinin böbrek dokusunda orantısız birikimi sisplatin nefrotoksisitesine katkıda bulunmaktadır. Proksimal tübül hücrelerindeki sisplatin konsantrasyonu serum konsantrasyonundan beş kat daha fazladır (Evrenkaya ve ark., 2000).

Sisplatinin hücre içine alınışına yönelik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Yapılan ilk çalışmalarda sisplatinin pasif difüzyon ile hücre içine girdiği öne sürülmüştür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise bakır transport proteini olan CTR1'in sisplatinin hücre içine aktif olarak alınmasında etkili olduğunu göstermektedir (Danyelle ve ark., 2003).

Sisplatin hücre içine girdikten sonra su ile reaksiyona girerek iki klor iyonunu kaybeder ve iki su molekülü kazanır. Oluşan bu yeni pozitif yüklü molekül, hücre içindeki DNA, RNA ve proteinler gibi nükleofilik moleküllerle reaksiyona girme özelliğini kazanır. Bunlar arasında DNA, ilacın sitotoksik özelliklerini göstermedeki birinci hedefidir. İlaç DNA'da N7 pozisyonundaki pürin bazlarıyla reaksiyona girerek; tekli bağ, DNA-protein, interstrand (iki DNA zinciri arasında) ve intrastrand (tek DNA zincirindeki bazlar arasında) kovalent çarpaz bağlar oluşturur (Fjeldborg ve ark., 1986). Bu bağların çoğu intrastrand bağlardır. DNA ile kovalent bağların oluşması sonucunda DNA'nın yapısı bozulur ve sarmal üzerindeki bu bozulan yerlere hasarı farkedenden hücre içi proteinler bağlanır.

DNA hasarını fark eden ve sarmal üzerine bağlanan proteinler birçok sinyal ileti yolağını aktif hale getirmek sureti ile apoptozisi başlatırlar (Klein ve Hambley, 2009).

Sisplatinin toksik etkileri; nefrotoksisite, ototoksisite, nörotoksisite ve kemik iliği depresyonudur. Ancak, belli başlı doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksisitedir (Hanigan ve Devarajan, 2003).

Sisplatinin böbrek fonksiyonlarını ne yolla bozduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak bu toksisitede birden fazla olayın rol aldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmaların en önemlileri kısaca aşağıdaki gibi sıralanabilir;

a) Temel hasar yapıcı etkinin renal kan akımındaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Renal kan akımı azalması, glomerül filtrasyon hızı düşüşünden önce olur. Bu da ilacın tubuler nekroz oluşumuna yol açan primer etkisinin vaza rektadaki dolaşımı azaltmasından kaynaklandığı, bunun sonucunda da komşu S3 segmentlerinde hasar oluşturduğunu düşündürmektedir (Yao ve ark., 2007).

b) Sisplatin, renal vasküler yapıdan bağımsız bir *in vitro* sistem olan tübül kültüründe de apoptozis yolu ile tübüler hücre ölümüne yol açmaktadır. Bu, sisplatinin direkt olarak da tübüler hasara yol açabileceğini göstermektedir (Arany ve Safirstein, 2003).

c) Sisplatin, renal hücreler içinde ATPaz aktivitesini anormal olarak azaltarak; mitokondrial hasara, hücre döngüsünde duraklamaya ve hücrel transport sisteminin bozulmasına yol açabilmektedir (Yao ve ark., 2007).

d) Sisplatin nefrotoksisitesinde, çok aktif bir renal endonükleaz olan DNAaz-1 enziminin önemli rolü olduğunu düşündüren bulgular vardır. Bu enzimin içinde yer aldığı kombine reaksiyonlar sonucunda apoptozis ve/veya nekrotik hücre ölümü gerçekleşmektedir (Hanigan ve Devarajan, 2003).

e) Sisplatin, tiol grupları ve makromoleküller ile etkileşime girmektedir. Bu ajanın nefrotoksik etkileri; lipid, protein ve nükleik asit gibi hücrel makromoleküllerin oksidatif hasarına direkt olarak yol açan süperoksit anyon radikali, hidrojen radikali, singlet oksijen ve nitrik oksiti içeren reaktif oksijen radikalleri ile çok yakın ilişkilidir (Sugihara ve ark., 1987; Khyriam ve Prasad, 2001).

Sisplatin nefrotoksisitesinin önlenmesine yönelik ilacın etki mekanizması ve patogenez göz önüne alınarak birçok yaklaşım denenmiştir. Bunlar başta Verapamil

(Evrenkaya ve ark., 2000) gibi kimyasal ilaçların kullanımı olabileceği gibi tuzlu su kullanımı da olabilir. Ancak, en zahmetsizi ve ucuz maliyetli olanı doğal bitkisel ilaçların ya da takviyelerin kullanımıdır (Mukherjee ve ark., 2001). Bu yüzden sisplatin nefrotoksitesini engellemek ya da oluşmuş olanı geriletmek için *Ginkgo biloba*, E vitamini, likopen, taurin, balık yağı, curcumin, selenyum vb bitki veya kimyasal karışımlardan ya da antioksidanlardan yararlanılmaya çalışılmaktadır (Baldew ve arkl., 1989; Evrenkaya ve ark., 2000; Saad ve Al-Rikabi, 2002; Gonzalez ve ark., 2005; Karahan ve ark., 2006; Ateşşahin ve ark., 2007).

2.5. *Urtica dioica* L. (Isırgan Otu)

Birçok kanser hastası medikal tedaviye ek olarak tamamlayıcı veya alternatif tedavileri de kullanmaktadır. Alternatif tedavi sekiz katerogide özetlenmiştir: 1- Diyet, 2-Beslenme, 3-Zihin-vücut teknikleri, 4-Biyoelektromagnetikler, 5-Geleneksel halk ilaçları, 6-Farmakolojik ve biyolojik tedaviler, 7- Elle iyileştirme metodları ve 8- Şifalı bitkiler (Kav ve ark., 2008). En sık kullanılanı şifalı bitkiler olup, bitkiler içerisinde de en fazla tercih edileni ısırgan otudur (Samur ve ark., 2001; Kav ve ark., 2008).

Şifalı otlar bazı kültürlerde yüzyıllardan beri kullanılmaktadır. Şifalı ot kombinasyonları geleneksel Türk tedavilerinin can alıcı kısmını oluşturmaktadır. Şifalı otlardan başlıca ısırganotu kanser hastalarında en sık kullanılan ilaçtır. Kökleri ve yaprakları genellikle kaynatıldıktan sonra kullanılmaktadır (Seçmen ve ark., 1998). Isırgan otu, *Urticaceae* (nettle) ailesinden olup dünyada ılıman bölgelerde yetişen yabani bir ottur. Isırgan otu; kök ve tohumdan çoğalan yavaş yayılan yıl boyunca sürekli bulunan bir bitkidir (Ayan ve ark., 2006). Yaprakları ve gövdesi yakıcı tüylerle kaplanmıştır (Ayan ve ark., 2006). Taze ısırgan otunun yakıcı tüyelerine dokunulduğunda deride asetilkolin, histamin, 5-hidroksitriptamin ve serotonin salınımına sebep olarak yakıcı etki gösterir. Çoğunlukla da alerjik etki gösterir (Baytop, 1991). Yapraklarına dokunulduğunda yangı, kaşıntı, parmaklarda ödem oluşumu da gözlenmiştir (Fragoso ve ark., 2008).

2.5.1. Isırgan Otunun Kimyasal Bileşimi

Isırgan otu; formik asit, yüksek oranlarda klorofil, flavonoidler, bitki sterolleri, bitki enzimleri, fenilpropanlar, kumarinler, terpenoidler, potasyum tuzları, vitamin C, polisakkaritler, bitki lignanları ve köklerinde küçük molekül ağırlıklı lektin (*Urtica dioica* aglutinin(UDA)) içermektedir. Isırgan otunda kolin, asetilkolin ve serotonin gibi kolin asetiltransferazın varlığı da tespit edilmiştir (Guil-Guerrero ve ark., 2003).

2.5.2. Isırgan Otunun Etkileri ve Kullanım Alanları

2.5.2.1. Anti-inflamatuar etki: Deneysel çalışmalarda ısırgan otunun anti-inflamatuar etkisi gösterilmiştir. Ekstrakt kısmen 5-lipooksijenazın aktivitesini inhibe etmekte ve siklooksijenaz sentez reaksiyonlarında doz bağımlı inhibisyon göstermektedir. Isırgan otunun hem yaprakları hem de köklerinin, TNF α , IL-1 β gibi proenflamatuar sitokinlerin aşırı stimülasyonunu önlediği gösterilmiştir. Sitokinler immun sistemin mesajcıları olarak düşünülebilir. Bütün immun bozukluklarda (HIV'dan, kansere ve otoimmun hastalıklara kadar), alerjik durumlarda (astım gibi) ve obezite/insülin rezistansında metabolik düzeyde fonksiyonel düzensizliğin bir parçası olarak karakteristik olarak sitokin düzeylerinde dengesizlik vardır (Gülçin ve ark., 2004).

2.5.2.2. Anti-viral ve immun denge: Isırganotu kökünden UDA süper lektini denene küçük molekül ağırlıklı lektin elde edilmiştir. UDA, N-asetilglukozamin spesifik lektin olarak kabul edilmektedir. Bu süper lektinin HIV, soğuk algınlığı ve influenzadan sorumlu virusleri inhibe ettiğine dair kanıtlar mevcuttur (Van Damme ve ark., 1988). Ayrıca UDA, T hücre sitümülanıdır. T hücre aktivasyonu ve sitokin üretimine neden olabilme kapasitesinden dolayı diğer klasik T hücre sitümülanlarından farklıdır. Isırgan otundaki süper lektin (UDA) dengeyi korumak için immun sistemi stimüle etmektedir.

2.5.2.3. Antioksidan etkileri: Isırgan otu yaprak ekstratlarının lipid peroksidasyonu üzerine belirgin inhibitör etkileri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada ısırgan otunun, serbest radikal oluşumunun bir belirleyicisi olan MDA (Malondialdehit)'nin, yükselmiş düzeylerini azaltması bir antioksidan aday olabileceğini göstermiştir (Gülçin ve ark., 2004). Yine bir çalışmada ısırgan otu

ekstraktının serbest radikal oluşumu üzerine etkili azaltıcı gücü olduğu gösterilmiştir. Linoleik asit peroksidasyonunda ısırgan otu ekstraktlarının ilaç olarak verilmesi α -tokoferolden daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğunun göstergesidir (Gülçin ve ark., 2004).

Birçok bitki türündeki total fenol ile antioksidan aktivite arasında pozitif bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Fenoller hidroksil gruplarından dolayı temizleme yeteneğine sahiplerdir. Isırgan otu ekstraktında fenollere denk olan pirokatekol varlığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada fenolik komponentlerin antioksidan aktivitesinin olduğu ve lipid peroksidasyonunu durdurduğu belirtilmiştir (Gülçin ve ark., 2004).

Isırgan otu ekstraktının, primer antioksidanlar gibi serbest radikallere karşı serbest radikal inhibitörü ve temizleyicisi olarak görev yaparak vücudu zararlı etkilerden koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca ekstraktın belirgin indirgeme kapasitesinin olması potansiyel antioksidan aktivitesini sağlamaktadır (Kan ve ark., 2009).

2.5.2.4. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve Prostat kanserine etkileri:

Isırgan otu köklerinin kaynatılması ile elde edilen çayın, benign prostat hipertrofi hastaların yaşam kalitesini arttırması poliüri ve nokturiyi azaltmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (Dvorkin ve Song, 2002). UDA gibi kökteki bileşimler prostat hücrelerinde membran $Na^+ -K^+ -ATP$ azını inhibe ederek prostat hücre metabolizma ve büyümesini süprese etmektedirler. Bu lektin immunstimulatör aktivite göstermekte ve epidermal büyüme faktör reseptörü ile etkileştiği varsayılmaktadır (Dreikorn, 2005). Isırgan otunun köklerinden elde edilen %20'lik metanolik ekstrakt, prostat büyümesini %51.4 oranında inhibe ettiğinden en etkili ekstrakttır (Dreikorn, 2005).

Bu ekstraktın prostat epitelyum hücre ve stromal hücrelerin proliferasyonunu açıkça azalttığı gösterilmiştir. Köklerden elde edilen ekstrakt doz bağımlı olarak insan prostat membranlarındaki seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) reseptörlerini inhibe edebilmektedir. Kökten elde edilen lignanların SHBG reseptörlerinin inhibisyonunu sağlayarak antitümöral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Anti SHBG aktivitesi testosteron metabolizması üzerine pozitif etkiler göstermektedir (Safarinejad, 2005).

Isırgan otunun, prostat kanserine karşı da kullanılabileceği tespit edilmiştir (Anonymous, 2007). Son yıllarda ısırgan otu tohumlarının da özellikle Avrupa’da iyi huylu prostat büyümesine (Prostat hiperlazisi) karşı tablet olarak kullanılmasına başlanmıştır (Dreikorn, 2005).

2.5.2.5. Allerjik rinitteki etkileri: Isırgan otu yaprakları allerjik hastalar üzerinde de araştırılmıştır. Bir çalışmada ısırgan otunun etkileri plasebo etkisi ile karşılaştırılmış ve hastalarda düzelme görülmüştür (Gülçin ve ark., 2004).

2.5.2.6. Diğer etkiler; Isırgan otu yaprak ve kökleri kan temizleyicisi ve diüretik olarak kullanılmaktadır (Gülçin ve ark., 2004). İnsan lenfosit proliferasyonunu stimüle ettiği, nötrofiller üzerine güçlü immun stimülatör etkileri olduğu gösterilmiştir. Isırgan otu ekstraktının antibakteriyel aktivite gösterdiği ve yine aynı çalışmada ülser insidansını famotidine göre daha etkili olarak azalttığı ispatlanmıştır (Gülçin ve ark., 2004).

2.6. Uygun Tümör ve Uygun Konut Seçimi

Kanser üzerine çalışmak isteyen araştırmacıların çalışacakları kanser tipi ve ona uygun olan konutu belirlemesi gerekir.

Çalışmamızda kullanılan Ehrlich ascites (asit) tümör hücreleri 1905’de bir farede spontan olarak başlayan meme kanserinden kökenlenmiş olup 1932 yılında asit tümör halinde üretilmeye başlanmıştır (Lazebnik ve ark., 1991). 1950’li yıllardan sonra Wilm’in, transplante edilebilen sıçan renal tümörünü kullanmaya başlamasıyla transplante tümör modelleri ön plana çıkmıştır. Bununla birlikte ortaya konan değişik tümör modellerinin gelişimi ile birlikte çeşitli anti-karsinojen ajanların denenmesinde hızlı bir artış gözlenmiştir (Lazebnik ve ark., 1991).

2.7. Ehrlich Ascites Tümör (EAT)

EAT hücreleri 1905’te bir farede spontan olarak başlayan meme adenokarsinomundan kökenlenmiş, 1932 yılında Loewenthal ve Jahn bu tümörün farelerin peritonunda sıvı halde büyüyen formunu elde etmeyi başarmışlar ve peritonda hücrelerin yanı sıra asit sıvısı da olduğu için tümör Ehrlich Ascites Tümörü adını almıştır (Lazebnik ve ark., 1991). Transplante edilme oranı çok yüksek olup hemen hemen %100 dür. Hiç regresyon göstermeyen EAT çok kısa yaşama

sürelidir ve %100 ölüme götürür. Fare dışındaki deney hayvanlarında red olayı gözlenmektedir.

Lette yaptığı çalışmalarla 2. Dünya savaşı sırasında hem bu tümörün devamını sağlamış hem de tümörü kalitatif ve kantitatif bakımdan kanser araştırmaları için uygun bir test sistemi haline getirmiştir (Lazebnik ve ark., 1991).

Tümör hücrelerinin herhangi bir vücut boşluğuna enjekte edilmesinden sonra orada çoğalmaları ile neoplastik hücreler ihtiva eden bir effüzyon meydana gelmesi, asit terimi ile ifade edilir. Genellikle tümörler tekrarlayan pasajlarla virülanslarını arttırlar. Bu gibi tümörlerin büyüme hızı artar. Farklılaşma gitgide kaybolur, gelişmeyi kontrol eden başlıca mekanizmalardan sıyrılır ve asit formuna dönüşürler (Altun ve Özalpan, 2004).

Asit, gri-beyaz bazen hafif kanlı görünümünde olan bir sıvıdır ve 0.1 cc'de yaklaşık 10 milyon neoplastik hücre içerir. EAT'nin sıvı formunun elde edilmesiyle birlikte, çalışmalarda yoğun bir şekilde sıvı tümör kullanılmıştır. Kullanımdaki yoğunluğun nedeni, sıvı formun serbest tümör hücrelerini içeren süspansiyon şeklinde olması ve bunun sonucunda istenilen sayıdaki hücrenin bir başka hayvana transplante edilebilmesidir. Dolayısıyla alışılmış basit sayma yöntemleriyle hem transplante edilen tümör hücre sayısı, hem de oluşan tümör büyüklüğünü kolay bir şekilde saptanabilmesi mümkün olmaktadır (Altun ve Özalpan, 2004).

EAT amaca göre asit form veya solid form olarak kullanılmaktadır. Eğer tümör hücresi içeren asit sıvısı deney hayvanına intraperitoneal (i.p.) yolla enjekte edilirse asit form, subkutanöz (s.c.) yolla enjekte edilirse solid form elde edilir.

EAT hücreleri, farelerin peritoneal boşluğunda süspansiyon halinde çoğalırlar ve in vitroda yapay yüzeylere yapışmazlar. Pasajdan 4-6 gün sonra asit oluşmaya başladığı anlaşılabilir ve toplam 5-12 cc asit teşekkül eder (Altun ve Özalpan, 2004).

EAT hücreleri, farenin peritoneal boşluğuna inokulasyonunu takiben 2 fazda çoğalırlar. Bu fazlar, hücre sayısının eksponansiyel olarak arttığı çoğalma fazı ve bunu izleyen, hücre sayısının hemen hemen sabit kaldığı plato fazıdır (Altun ve Özalpan, 2004).

Yapılan araştırmalarda, 3×10^6 EAT hücrelerinin intraperitoneal enjeksiyonundan sonra hücre sayısının 9. güne kadar eksponansiyel olarak arttığı, 9. ve 10. günden itibaren de plato fazına girdiği görülmüştür (Altun ve Özalpan, 2004).

EAT hücrelerinin sayıları çoğalma periyodu boyunca hızlı hücre bölünmeleri ile artar ve periton boşluğunu doldururlar. Tümör hücrelerindeki bu çoğalmaya paralel olarak asit sıvısının birikimi de meydana gelir. Belli bir zaman sonra da konak hayvan hem tümör hacminin oluşturduğu basınç hem de tümörün organizmaya verdiği hasar sonucunda ölür. Çoğalma fazından plato fazına geçişleri boyunca EAT hücrelerinin canlılık oranlarında önemli bir azalma ortaya çıkmamaktadır (Lazebnik ve ark., 1991).

EAT hücre çoğalmasının plato fazında azalması ile asit sıvısı birikimindeki artış arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Bir çalışmaya göre, *in vivo* şartlarda tümör çoğalmasının plato fazında hücrelerin geriye dönüşümlü olarak geç G_2 fazında biriktiklerini ve bu dönemde asit sıvısı uzaklaştırıldığı taktirde senkron olarak mitoz fazını geçirip G_1 fazına girdiklerini tespit etmiştir (Lazebnik ve ark., 1991). Yine aynı çalışmada *in vitro* şartlarda ortamın asit sıvısı içermesi durumunda, hücrelerin G_1 ve S fazlarını geçirdikten sonra G_2 fazında biriktikleri de gözlemlenmiştir.

Ehrlich ascites tümörü taşıyan farelerde, çoğalmanın plato fazında asit sıvısının çoğunun boşaltılması ile tümörün çoğalmasında yeni bir artış meydana gelir. Bu artış eğer aynı tümörü plato fazında taşıyan bir diğer fareden alınan hücresiz asit sıvısı enjekte edilirse yeniden inhibe edilir (Lazebnik ve ark., 1991).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Tez çalışmasında kullanılan ve ağırlıkları 25-30 gram arasında değişen fareler Dollvet Veteriner Aşı, İlaç, Biyolojik Madde Üretimi Sanayi Ticaret A.Ş. tarafından bağışlanmıştır. Uygun koşullarda ve polipropelen kafeslerde normal şartlar altında $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de, $50-70^{\circ}\text{C}$ rutubete sahip odada bakımları yapıldı. Yemleri de Gaziantep İpek Yem Fabrikasından temin edildi.

Tez çalışmasında deney hayvanlarının kullanılabilmesi için Harran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HRÜ-HADYEK)'nden 05.06.2009 tarih ve B.30.2.HRÜ.0.05.07.00/17 sayılı onay ile izin alınmıştır.

Hayvanlara uygulama yapılmadan önce 2 hafta süreyle buldukları ortama alışmaları beklendi. Daha sonra işlemlere başlandı.

3.2. Ehrlich Ascites Tümör Hücreleri

Deneyde kullanılan EAT hücreleri, hiperdiploid EAT hücreleridir. Bu hücreler 1977 yılında Köln Radyobioloji Bölümü'nden temin edilerek İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Radyobioloji Anabilim Dalı'nda devamı sağlanmıştır. Buradan 2009 yılında Üniversitemize gönderilmiş ve çalışmamızda kullanılmıştır. Rutin olarak her 10 günde bir, donör fareden diğerine transplantasyonları yapılmıştır.

3.3. *Urtica dioica* L. Bitki Ekstratının Hazırlanması

Deneyde kullanılan *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) (Isırgan otu) bitkisinin toprak üstü kısımları alınıp, iyice temizlendikten sonra toz haline getirildi. Ağırlık ve hacim eşit oranda olacak şekilde 24 saat metanolde bekletildi. Daha sonra süzme kağıdından geçirilerek içeriğindeki partiküller ve Rotary evaporatör ile de alkol uzaklaştırıldı. Liyofilizasyon cihazı ile de kurutulmuş yoğunluğu 12 mg/ml olacak şekilde ekstraktı elde edildi.

3.4. Deneysel Uygulamalar

Deney hayvanı olarak 25-30 gram ağırlığında 84 adet Balb/C ırkı yetişkin fareler kullanıldı. Her grupta 12'şer hayvan olacak şekilde toplam 7 grup oluşturuldu. Bütün farelere i.p. yoldan 2×10^6 adet EAT hücresi uygulandı. I no'lu grup kontrol grubu, II no'lu grup i.p. yolu ile sadece 5 mg/kg sisplatin verilen grup, III no'lu grup i.p. yolla sadece 100 mg/kg *Urtica dioica* L. ekstresinin uygulandığı grup oldu. Bundan sonraki grupların hepsine sisplatin aynı dozda (5 mg/kg) uygulandı, ancak; IV no'lu gruba i.p. yol ile 25 mg/kg *Urtica dioica* L. ekstresi, V no'lu gruba i.p. yol ile 50 mg/kg *Urtica dioica* L. ekstresi, VI no'lu gruba i.p. yolu ile 100 mg/kg *Urtica dioica* L. ekstresi ve son olarak VII no'lu gruba da i.p. yolu ile 200 mg/kg *Urtica dioica* L. ekstresi uygulandı. Deneyin kontrol ve çalışma gruplarını içeren program Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1 Kontrol ve Deney grupları

Grup No	Denek Sayısı	Uygulanacak Madde
I	12	Kontrol grubu
II	12	Sadece 5mg/kg Sisplatin verilen Grup
III	12	Sadece 100 mg/kg bitki ekstratı verilen grup
IV	12	5mg/kg Sisplatin + 25 mg/kg bitki ekstresi
V	12	5mg/kg Sisplatin +50 mg/kg bitki ekstresi
VI	12	5mg/kg Sisplatin + 100 mg/kg bitki ekstresi
VII	12	5mg/kg Sisplatin + 200 mg/kg bitki ekstresi

Hayvanlara kanser hücrelerinin enjeksiyonu, antitümöral ilaç enjeksiyonu ve bitki ekstrelerinin verilmesi i.p. yolla yapılmıştır. Her uygulama öncesi hayvanların karın bölgesi antiseptik bir solüsyonla temizlenip sterilize edilmiş ve her hayvan için ayrı steril iğne kullanılmıştır.

İlk gün hayvanların tamamına EAT hücreleri enjekte edildi. Ertesi gün ise, sisplatin ve *Urtica dioica* ekstresi enjekte edildi. İlaç ve ekstre uygulamasının yapıldığı gün 0. gün olarak kabul edildi. Uygulamanın yapıldığı ilk günü takip eden 2., 4., 6. ve 9. günlerde her gruptan seçilen 3'er fare inhalasyon yoluyla anestezi yapılarak derin genel anestezi altında peritonları açılarak periton içi 50 ml HBSS

(Hank's Balanced Salt Solution) ile yıkandı ve Neubauer lamında periton içi sıvılarından kanser hücresi sayımı yapıldı.

3.4.1. Mitotik İndeks Çalışması

Kontrol ve deney gruplarından 2., 4., 6. ve 9. günler için farelerden karın içi asit sıvıları alındı ve her bir hayvandan üçer adet preparat hazırlandı. Her preparat fikse edildi ve feulgen boyasından sonra giemsa boyasıyla boyandı. Her preparatta 1000 adet hücrede mitoz yapan hücrelerin sayısı belirlendi.

3.4.2. Hücre Çoğalma Hızı Çalışması

Kontrol ve deney gruplarında 2., 4., 6.ve 9. günler için ayrı ayrı farelerin periton içleri 50 ml HBSS ile yıkandı ve Neubauer lamında kanser hücrelerinin sayımı yapıldı.

3.4.3. Patolojik Çalışmalar

Deney hayvanlarının tamamı genel anestezisi altında sakrifiye edildikten sonra farelerin böbrek dokuları çıkarılarak öncelikle fizyolojik suda yıkanarak yabancı maddeler uzaklaştırıldı. Tüm örnekler 24 saat boyunca Bouin fiksatifinde bekletildikten sonra dokulardan sarı renk uzaklaştırılana kadar %70'lik alkolde yıkandı. Sonrasında değişik derişikliklerdeki alkoller ve ksilollerden geçirilerek tespit edilmiştir. Böylece parafin blokları hazırlanan doku örneklerinden 5 mikron kalınlığında doku kesitleri alınmış ve deparafinizasyon işlemi uygulanmıştır. Hematoksilen boyada 5 dakika bekletildikten sonra yıkanıp eozin ile 30 saniye daha yıkanıp tekrar dehidrasyon yapıldı ve preparatlar hazır hale getirildi.

Böbrek dokularının histopatolojik olarak incelenmesinde Jablonski ve ark. (1983)'nın 1'den 4'e kadar olan derecelendirme kriterleri esas alınmıştır. Bu derecelendirmeye Baker ve ark. (1985)'nin derece 0 kriteri de eklenmiştir.

Çizelge 3.2. Böbrek dokularının histopatolojik değerlendirmesi için derecelendirme kategorisi (Baker ve ark., 1985)

Derece	Tanım
0	Normal histolojik görünüm
1	Her hücrede mitoz ve nekroz görülmesi
2	Etrafındaki sağlam kalan tübüllerle beraber komşu proksimaldeki kıvrılmış tübüllerde yer alan hücrelerin nekrozu
3	İçteki korteks boyunca yayılmış bir takım nekrozla beraber proksimal kıvrılmış tübülün üçüncü distaline kadar sınırlanmış nekroz
4	Proksimal kıvrılmış tübüllerin her üç segmentini de etkileyen nekroz

Bu beş farklı derece esas alınarak böbreklerin histopatolojik incelenmesi yapılmıştır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Araştırma Bulguları

4.1.1. Mitotik İndeks

Kontrol ve deney gruplarından 2., 4., 6. ve 9. günler için farelerin karın içi asit sıvıları alındı ve her bir hayvandan üçer adet preparat hazırlandı. Her preparat fikse edildi ve önce feulgen sonra giemsa ile boyandı. Her preparatta 1000 adet hücrede mitoz yapan hücrelerin sayısı belirlendi. Her hayvan için ortalama mitoz sayısı belirlendi ve standart sapmaları ile ortalama değerleri hesaplandı. Varyans analizi yapıldı. Sonuçlar Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1.'de görülmektedir.

Varyans analizi sonucunda kontrol grupları ile deney grupları arasında anlamlı düzeyde farklar bulundu.

Deney gruplarının kontrol grubu ile ve kendi aralarında günlere göre ikili karşılaştırmaları SPSS 15 programı kullanılarak ANOVA testi ile yapıldı. ANOVA testi sonuçlarına göre kontrol grubu ile diğer deney grupları arasında tüm günler için $p < 0,01$ düzeyinde ileri derecede anlamlı farklar olduğu anlaşılmış olup, hangilerinin birbirinden farklı olduğunu anlamak için DUNCAN testi kullanılmıştır. DUNCAN testi sonucunda ise sadece birinci grubun diğerlerinden çok anlamlı derecede farklı olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$).

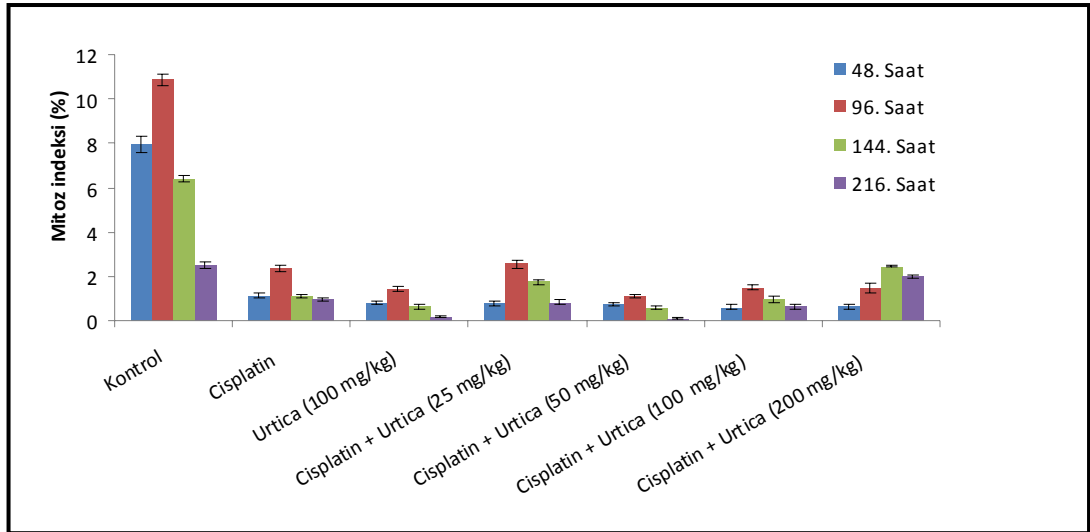
DUNCAN çoklu karşılaştırmalı testi sonucunda sadece kanser hücrelerinin enjekte edildiği ve aynı zamanda kontrol grubu da olan 1. grupta çok anlamlı derecede fark gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Diğer grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarında ise 5. grupta diğerlerine nazaran anlamlı fark olduğu gözlendi. ($p < 0.01$).

Özellikle 2. grubun, 4. ve 7. gruplarla arasında hiç fark bulunmadığı da gözlenmiştir.

Çizelge 4.1. Mitotik indeks yüzdesi. Bütün grupların 2., 4., 6. ve 9. günlerdeki mitotik indeks yüzdeleri görülmektedir.

Grup Numaraları	2. Gün	4. Gün	6. Gün	9. Gün
I	7,93 ± 0,38	10,87 ± 0,26	6,40 ± 0,17	2,50 ± 0,17
II	1,13 ± 0,09	2,37 ± 0,15	1,10 ± 0,06	0,97 ± 0,07
III	0,80 ± 0,06	1,43 ± 0,09	0,63 ± 0,12	0,17 ± 0,03
IV	0,80 ± 0,12	2,57 ± 0,18	1,73 ± 0,09	0,83 ± 0,12
V	0,73 ± 0,09	1,10 ± 0,06	0,60 ± 0,06	0,10 ± 0,06
VI	0,60 ± 0,12	1,50 ± 0,12	0,93 ± 0,15	0,63 ± 0,12
VII	0,63 ± 0,09	1,47 ± 0,23	2,43 ± 0,03	2,00 ± 0,06



Şekil 4.1. Mitotik indeks. Bütün grupların 2., 4., 6. ve 9. günlerdeki mitotik indeks yüzdeleri görülmektedir.

4.1.2. Hücre Çoğalma Hızı

Kontrol ve deney gruplarında 2., 4., 6. ve 9. günlerde sakrifiye edilen farelerin periton içi 50 ml HBSS ile yıkandı ve hücreler Neubauer lamında sayıldı. Ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4.2 ve Şekil 4.2.'de görülmektedir.

Deney gruplarının kontrol grubu ile ve kendi aralarında günlere göre ikili karşılaştırmaları SPSS 15 programı kullanılarak ANOVA testi ile yapıldı. ANOVA

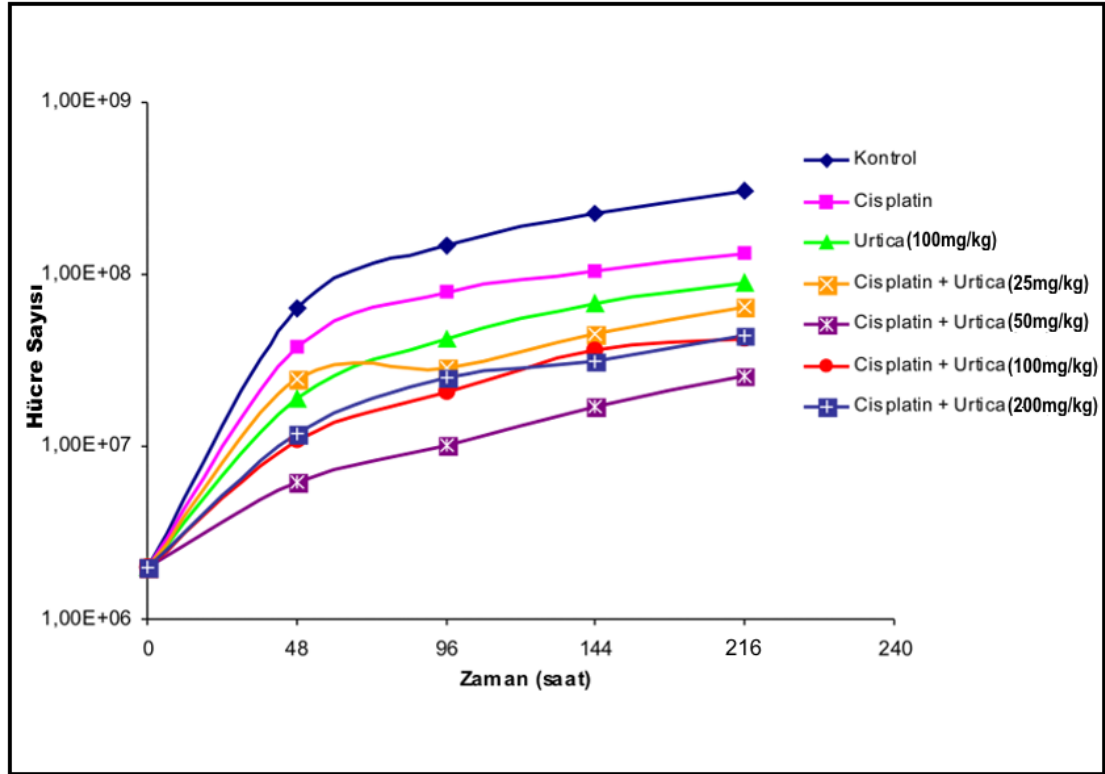
testi sonuçlarına göre kontrol grubu ile diğer deney grupları arasında tüm günler için $p < 0,01$ düzeyinde ileri derecede anlamlı farklar olduğu anlaşılmış olup, hangilerinin birbirinden farklı olduğunu anlamak için DUNCAN testi kullanılmıştır. DUNCAN testi sonucunda ise sadece birinci grubun diğerlerinden çok anlamlı derecede farklı olduğu gözlenmiştir ($p < 0.01$).

DUNCAN çoklu karşılaştırmalı testi sonucunda sadece kanser hücrelerinin enjekte edildiği ve aynı zamanda kontrol grubu da olan 1. grupta çok anlamlı derecede fark gözlenmiştir ($p < 0.01$).

Diğer grupların kendi aralarındaki karşılaştırmalarında ise mitotik indeks değerlerinde olduğu gibi 5. grupta diğerlerine nazaran anlamlı fark olduğu gözlendi. ($p < 0.01$).

Çizelge 4.2. Hücre Çoğalma Hızı. 2×10^6 EAT hücresinin enjeksiyonundan sonra 2., 4., 6.ve 9. günlerde her grubun sahip olduğu hücre sayısı görülmektedir.

Grup Numaraları	0. Gün	2. Gün	4. Gün	6. Gün	9. Gün
I	2.000.000	11,833,333 ± 1708800.749	60,133,333 ± 4990323.971	142,666,667 ± 62171804.97	332,000,000 ± 1000000
II	2.000.000	8,333,333 ± 4252450.274	21,500,000 ± 9013878.189	36,933,333 ± 7214799.605	28,400,000 ± 3857460.304
III	2.000.000	3,600,000 ± 529150.2622	9,200,000 ± 0	9,133,333 ± 1792577.288	14,200,000 ± 1600000
IV	2.000.000	18,333,333 ± 15217862.31	14,166,667 ± 6525590.65	12,500,000 ± 5894913.061	9,333,333 ± 2753785.274
V	2.000.000	3,166,667 ± 1258305.739	10,833,333 ± 577350.2692	7,166,667 ± 1154700.538	7,333,333 ± 577350.2692
VI	2.000.000	4,000,000 ± 866025.4038	4,333,333 ± 1443375.673	8,000,000 ± 866025.4038	16,833,333 ± 5795112.884
VII	2.000.000	3,000,000 ± 1000000	9,333,333 ± 2516611.478	15,500,000 ± 3605551.275	22,333,333 ± 7637626.158



Şekil 4.2. Hücre Çoğalma Hızı. Bütün grupların 2., 4., 6. ve 9. günlerdeki hücre çoğalma hızı yüzdeleri görülmektedir.

4.1.3. Patolojik Bulgular

Deney hayvanlarının sakrifikasyonu genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir ve sakrifiye edilen hayvanların böbrek dokuları çıkarılmıştır. Hazırlanan doku preparatlarının histopatolojik incelemeleri sonucunda cisplatinin böbrek dokusunda büyük tahribata yol açtığı gözlenmiştir.

Jablonski ve ark. (1983)'nin böbrek histopatolojisi derecelendirme kriterleri ile Baker ve ark. (1985)'nin kriterleri de eklenerek beş farklı derecelendirme kriteri esas alınmış ve bunlara göre değerlendirme yapılmıştır.

Kontrol grubunda, Bowmann kapsülü, distal ve proksimal tübüllerle birlikte glomeruli normal yapıda gözlenmiştir (Şekil 4.3).

Sadece cisplatin verilen hayvanların böbreklerinde ise özellikle kortekste, proksimal ve distal tübül kısımlarında morfolojik olarak büyük hasara yol açtığı gözlenmiştir. Glomerular atrofiyle birlikte Bowmann kapsülünde genişleme, geniş çaplı epitelyal hücre dejenerasyonu, interstisyel ödem olduğu gözlenmiştir.

Ağırlıklı olarak proksimal tübüllerde meydana gelen ve tübüller etrafındaki kapılar boşluklarda vasküler tıkanıklık olduğu da gözlenmiştir (Şekil 4.4).

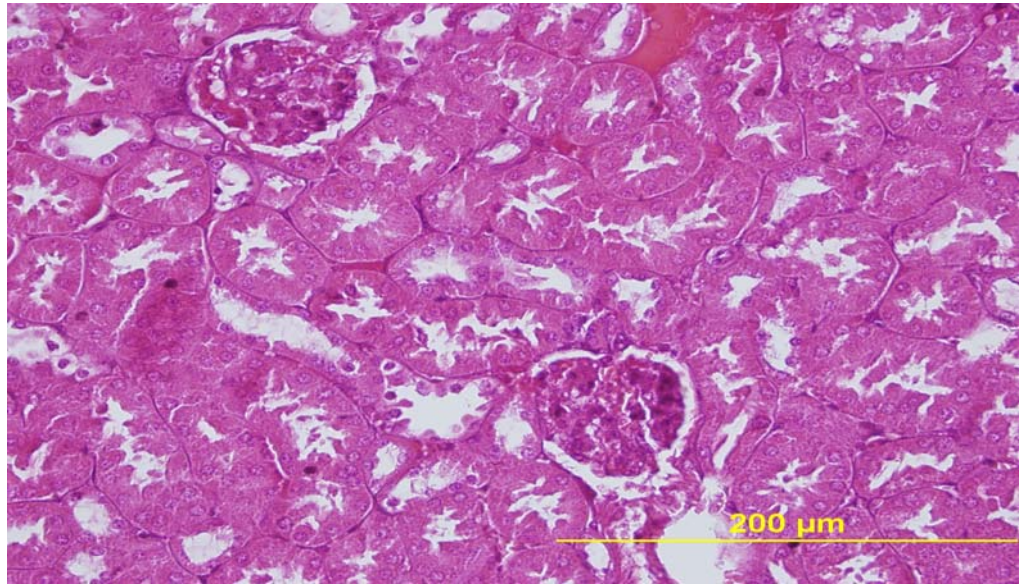
Sadece 100 mg/kg *Urtica dioica* L. ekstresi verilen gruptaki hayvanların böbreklerinde normal yapı gözlenmiş, glomeruli, distal ve proksimal tübüllerde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 4.5).

Sisplatin ve 25 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun 48. saatteki böbrek yapılarında proksimal tübül hasarının boyutunda biraz azalma, çok az mononükleer inflamasyon hücresinin infiltrasyonu ve tübüller etrafında çok az vasküler tıkanıklık gözlenmiştir (Şekil 4.6).

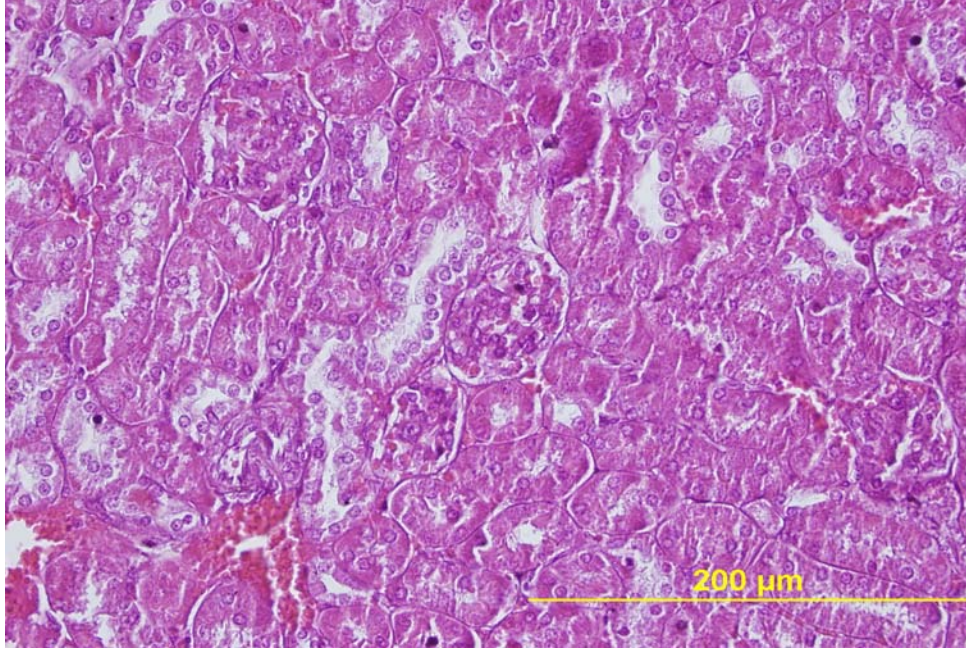
Sisplatin ve 50 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun 96. saatteki böbrek yapılarında kontrol grubuna benzer yapılar gözlenmiş ancak istisnai olarak nadir de olsa vasküler daralma ve nükleolar dejenerasyon gösteren birkaç tübül gözlenmiştir (Şekil 4.7).

Sisplatin ve 100 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun 144. saatteki böbrek yapılarında kontrol grubuyla benzer histolojik yapı gözlenmiştir. Normal çekirdekli tübül hücrelerine sahip normal Bowmann kapsülü gözlenmiştir (Şekil 4.8).

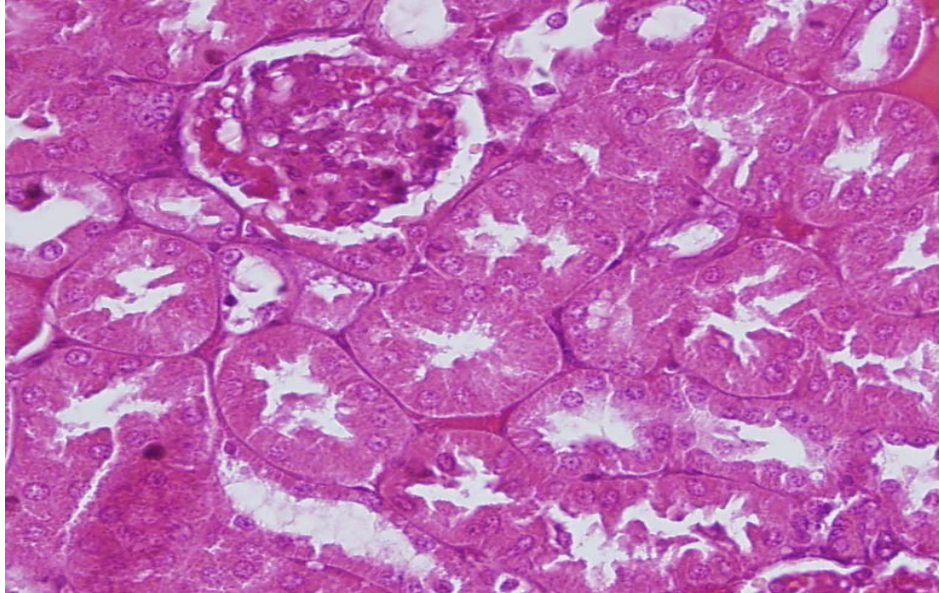
Sisplatin ve 200 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun 216. saatteki böbrek yapılarında kontrol grubuyla benzer histolojik yapı gözlenmiştir (Şekil 4.9).



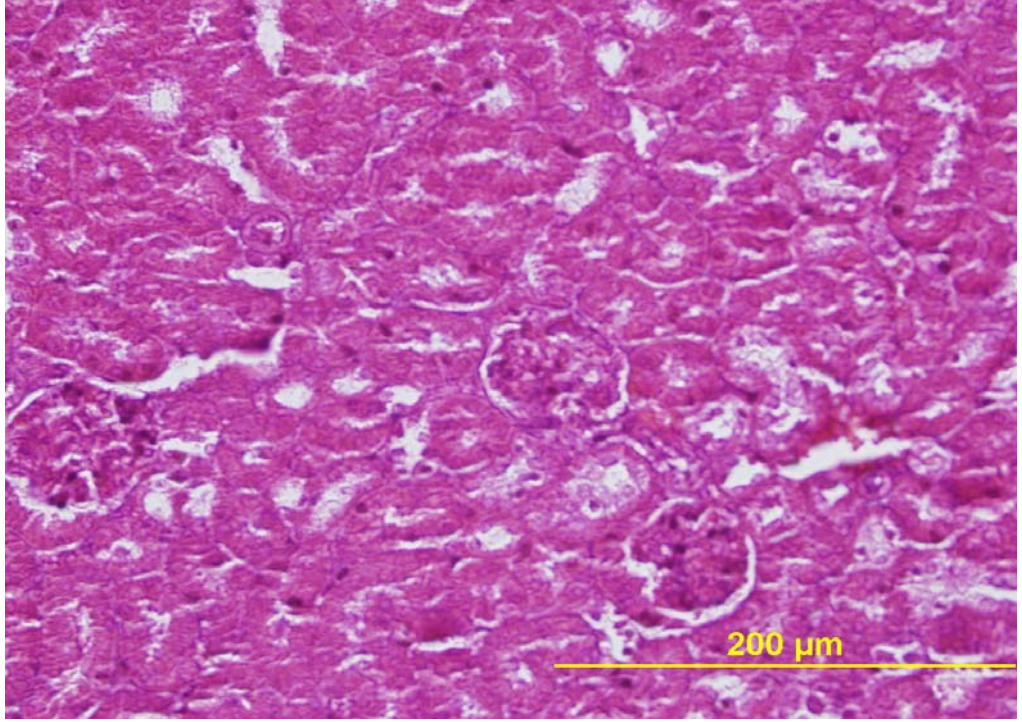
Şekil 4.3. Kontrol grubuna (I. Grup) ait normal histolojiye sahip böbrek doku kesiti (Derece 0) (H ve E boyası, orijinal büyütme x200)



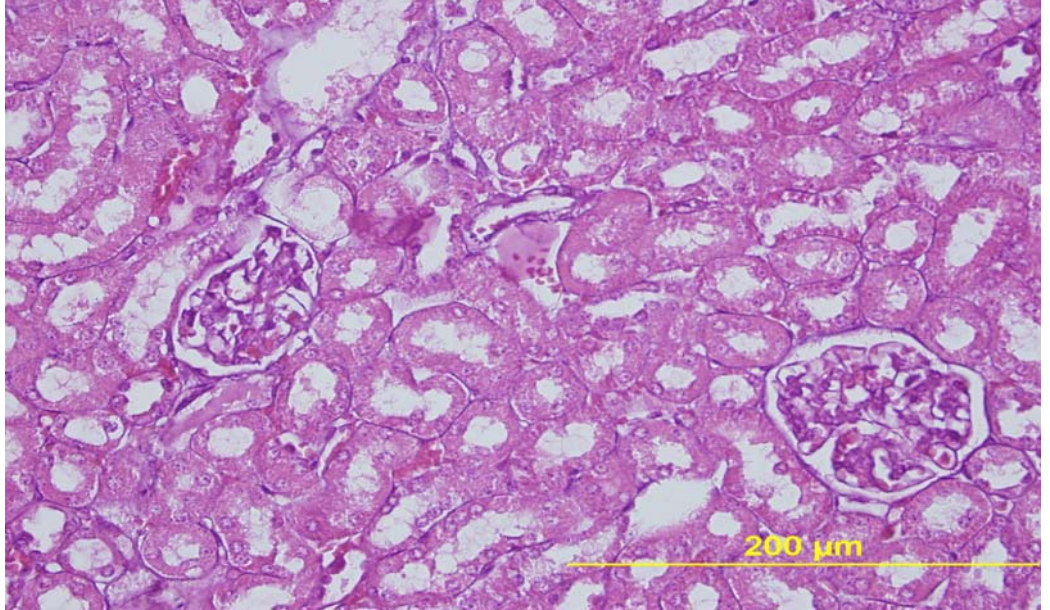
Şekil 4.4. Sadece sisplatin verilen gruba (II. Grup) ait hasara uğramış böbrek doku kesiti (Derece 4) (H ve E boyası, orijinal büyütme x100)



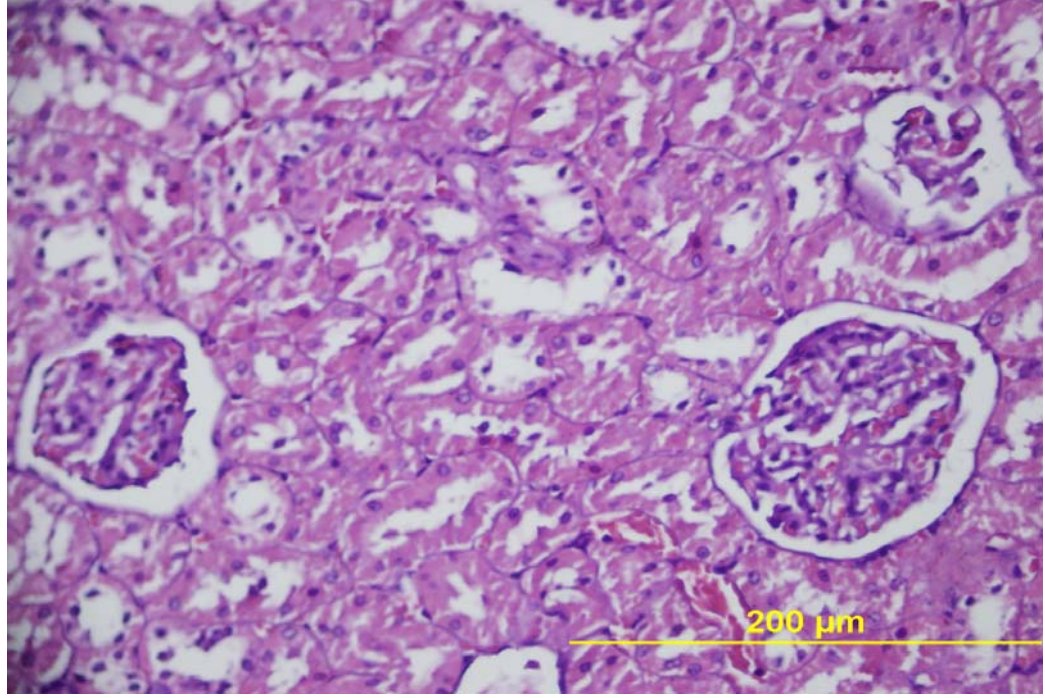
Şekil 4.5. Sadece 100 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen gruba (III. Grup) ait normal yapıda gözlenen böbrek doku kesiti (Derece 0) (H ve E boyası, orijinal büyütme x400)



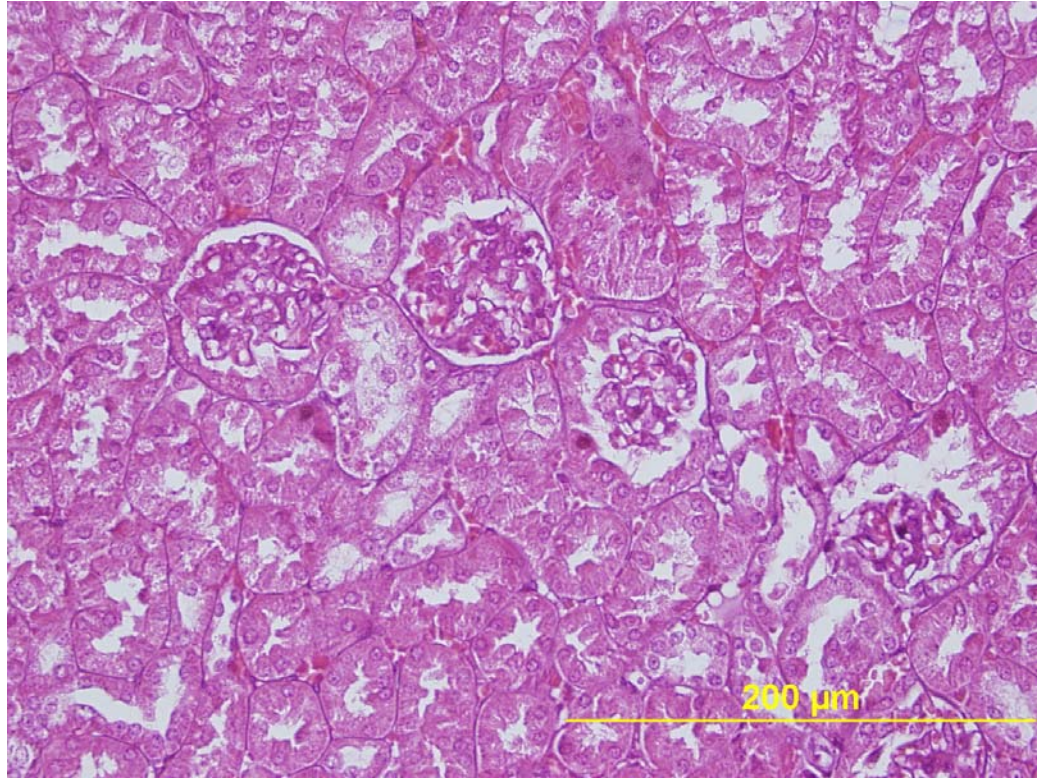
Şekil 4.6. Sisplatin ve 25 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun (IV. Grup) 48. saatteki böbrek doku kesiti (Derece 3) (H ve E boyası, orijinal büyütme x100)



Şekil 4.7. Sisplatin ve 50 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun (V. Grup) 96. saatteki böbrek doku kesiti (Derece 2) (H ve E boyası, orijinal büyütme x200)



Şekil 4.8. Sisplatin ve 100 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun (VI. Grup) 144. saatteki böbrek doku kesiti (Derece 0) (H ve E boyası, orijinal büyütme x200)



Şekil 4.9. Sisplatin ve 200 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verilen grubun (Derece 0) (VII. Grup) 216. saatteki böbrek doku kesiti (H ve E boyası, orijinal büyütme x200)

4.2. TARTISMA

İnsan sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan biri kanserdir (Yavuz ve ark., 2007). Bu hastalığın günümüzde çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Bu seçenekler arasında en sık kullanılanı kemoterapidir.

Kemoterapi, kanser hücreleriyle beraber sağlıklı hücrelerinde zarar görmesine neden olmaktadır. Kemoterapinin hem sağlıklı hücrelere hasar verip yan etkilerinin olması hem de tedavinin uzun süreli olması hastaları alternatif arayışlara sürüklemektedir (Yavuz ve ark., 2007).

Bu alternatif tedavi arayışlarına “Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi” (TAT) adı verilmektedir (Kav ve ark., 2008). Dünyada ve ülkemizde TAT kullanımı giderek artmaktadır. Özellikle Amerika’da eğitim düzeyi ve gelir seviyesi yüksek insanların TAT kullanımı sadece kanser için değil herhangi bir hastalık için bile oldukça yüksek bir seviyededir (Dreikorn, 2005).

Ülkemizde TAT olarak bitkisel tedavi oldukça yaygın görülmektedir (Aydın ve ark., 2008). Meme kanserli hastaların kemoterapi süresince hangi alternatif tedavileri kullandıkları eğer kullandılsarsa hangisi olduğunu tespit etmek için yapılan çalışmada hastaların çoğunlukla bitkisel kaynaklı tedavilere yöneldikleri ve ilk sırada sarımsak ikinci sırada ise ısırgan otunu kullandıkları tespit edilmiştir (Yavuz ve ark., 2007).

Bir diğer çalışmada ise Aydın ilinde 837 kişiye anket yöntemiyle bitkisel tedavi yöntemlerini kullanıp kullanmadıkları sorulmuş ve çalışma sonucunda ilk sırada ihlamur, ikinci sırada adaçayı, üçüncü sırada kekik ve dördüncü sırada ise ısırgan otunun tercih edildiği tespit edilmiştir (Aydın ve ark., 2008).

Kav ve arkadaşlarının, (2008); yaptıkları literatür çalışmasında ülkemizde kanser hastalarının kullandıkları TAT yöntemleri tespit edilmeye çalışılmış ve çalışma sonucuna göre ülkemizde sıklıkla bitkisel tedavi yöntemlerinin kullanıldığı gözlenmiş ve en yaygın kullanılan bitkinin ise ısırgan otu olduğu tespit edilmiştir.

Günümüzde pek çok araştırmacı TAT yöntemlerini kabullenmekle beraber özellikle kansere karşı bitkilerin kullanılması üzerine de çalışmaktadırlar. Bunun yanı sıra kemoterapide kullanılan ilaçların yol açtığı yan etkilerin giderilmesi için de bitkilerden faydalanılmaktadır.

Pek çok kanser ilacının da bitkisel kaynaklı olduğu göz önüne alınırsa anitümör ilaçların yan etkilerinin giderilmesinde yine bitkilerin kullanılması hem daha az masraflı hem de daha kolay sonuca ulaştırmaktadır (Pezzuto, 1997) .

Dünyada ve ülkemizde kanser kemoterapisinde en sık kullanılan ilaç sisplatindir (Hanigan ve Devarajan, 2003; Yao and ve ark., 2007). Sisplatin, platin kompleksi içeren geniş spektrumlu ve döneme özgü olmayan organik bir kemoterapötik bir ajandır (Kostova, 2006; Arnesano ve Natile, 2008).

Sisplatinin kanser hücrelerini yok etmesinin yanında pek çok da yan etkisi mevcuttur, bu yan etkilerin içinde ilk sırada yer alanı ve en önemli doz sınırlayıcı yan etkisi nefrotoksisitedir (Schrier, 2002). Böbrek, sisplatin vücuttan atan en önemli organdır, orantısız olarak böbrekte biriken sisplatin nefrotoksisiteyi tetikler, özellikle de akut renal hasara neden olur (Çetin ve ark., 2006) ve proksimal tübül hücrelerini yok eder (Townsend ve ark., 2003).

Kanter ve ark., (2007); çalışmasında albino sıçanların bir grubuna i.v. yolla sadece sisplatin, diğer gruba da sisplatin yanında E vitamini enjekte edilmiş ve hayvanların böbrek dokularının ışık ve elektron mikroskobundaki görüntüleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda sadece sisplatin verilen grubun böbrek dokularında böbrek cisimciğinin normal görünüm ve büyüklüğünü kaybetmiş olduğu, bazılarının ortadan kaybolduğu, bu alanlara lenfositlerin infiltre olduğu; ayrıca glomerular yapının kısmen ya da tamamen ortadan kaybolduğu; özellikle kortikomedüller bölgede olmak üzere tübüler genişlemeler ve tübüler hasarların olduğu ve proksimal tübül dejenerasyonları, bazal membran kalınlaşması, vakuolizasyon, intersitisiyel bağ dokuda da birçok infiltrasyon sahasının olduğu gözlenmiştir. E vitamin ve sisplatin verilen grupta ise morfolojik hasarların azaldığı gözlenmiştir. Kanter ve arkadaşlarının çalışması bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Joy ve ark., (2009); yaptıkları çalışmada albino farelere sisplatin 12 mg/kg dozunda verilmiş ve bir gruba da sisplatinin yanı sıra *Rubia cordifolia* bitkisinin hidroalkol ekstresi verilmiştir. Çalışma sonunda bitki ekstresinin verildiği grupta sisplatinin neden olduğu renal hasarın azaldığı gözlenmiştir.

Antunes ve ark., (2001); çalışmasında sisplatinin böbrek hasarı ve lipid peroksidasyonuna karşı selenyum ve curcuminin etkinliğini araştırmışlar ancak bunların ayrı ayrı sisplatine karşı herhangi bir etkinliklerinin olmadığını gözlemlemişlerdir.

Osman ve ark., (2000); çalışmasında sisplatinin methimazol kullanılarak nefrotoksik etkisi üzerine araştırma yapılmış ve sisplatin verilen grubun böbreklerinde görülen renal hasarın, hem sisplatin hem de methimazol verilen grubun böbreklerinde çok fazla görülmediği tespit edilmiştir.

Söğüt ve ark., (2004); çalışmasında sisplatin nefrotoksitesini önlemek için E vitamini kullanılmış ve yapılan deneyler sonucunda E vitamini verilen hayvan grubunda hasara karşı glikoliz ve pentoz fosfat metabolitik yollarının daha da aktifleştiği gözlenmiştir.

Güleç ve ark., (2004); çalışmasında sisplatin nefrotoksitesine karşı *Ginkgo biloba* ekstratı kullanılmış ve yapılan deneyler sonucunda ekstratın koruyucu etkisi olduğu gözlenmiştir.

Saad ve ark., (2000); çalışmasında sisplatinin rebamipid kullanılarak nefrotoksik etkisi üzerine araştırma yapılmış ve sisplatin verilen grubun böbreklerinde görülen renal interstitiumda hücre enflamatuvar hücre infiltrasyonları, dejeneratif hücre hasarı ve apoptotik tübül hücreleri görülmüş ancak hem sisplatin hem de rebamipid verilen grubun böbreklerinde herhangi bir patolojik değişiklik tespit edilmemiştir.

Erdinç ve ark., (2007); çalışmasında sisplatin nefrotoksitesine karşı bir dihidropiridin grubu kalsiyum antagonisti olan nifedipinin etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Sadece sisplatin verilen wistar albino sıçanların böbreklerinde yaygın tübül nekroz ve tübül dilatasyon olduğu gözlenmiş ve hem sisplatin hem de nifedipin verilen grubun böbreklerinde ise daha az tübül nekroz ve dilatasyon olduğu gözlenmiştir.

Kim et al., (2006); çalışmasında LLC-PK₁ kanser hücreleri üzerinde sisplatinin neden olduğu nefrotoksitesite üzerine *Brassica capa* bitkisinin etanol ekstratının sisplatinin neden olduğu nefrotoksitesiteye karşı koruyucu olduğu sonucuna varmışlardır.

Durak ve ark., (2002); kobaylara (*Guinea pigs*), çalışmamızda da yapıldığı üzere i.p. yolla 0,5 mg/kg olacak şekilde tek doz sisplatin uygulaması yapılmış ve farklı gruplara da sisplatinle beraber vitamin C ve E ile doğal bir antioksidan ekstresi olan SARMEX verilmiş ve deney sonucunda antioksidan kullanımıyla renal antioksidan sisteminin güçlendiği ve sisplatinin neden olduğu böbrek yetmezliğinden de koruduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda sisplatinin neden olduğu nefrotoksisite üzerine ısırgan otunun etkin olup olmadığı gözlenmiş ve böbrek histopatolojisi sonuçlarına göre sisplatinin neden olduğu renal hasarın hem sisplatin hem de bitki ekstratı verilen gruplara göre daha ağır olduğu ve geri dönülemez olduğu gözlenmiştir. Yukarıda verilen çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde bizimde çalışmamızda da ısırgan otu enjekte edilen gruplarda verilen ekstratın miktarına bağlı olarak böbrek dokularında farklı oranlarda daha az hasara hatta hiç hasara rastlanmamıştır.

Sadece antitümör ilaçlarının yan etkilerini azaltmak için değil kanseri tedavi etmek için de bitki ekstratları üzerine çalışmalar yapılmaktadır.

Akev ve ark., (2007a); çalışmasında *Aloe vera* lektini olan Aloktin 1 kullanarak EAT hücrelerine karşı etkinliklerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda Aloktin 1'in kanser önleyici etkinliği ortaya çıkarılmıştır. Yine aynı yıl içinde yaptıkları bu çalışmanın devamı niteliğinde olan çalışmalarında ise *Aloe vera* bitkisinin yaprak kısmından elde edilen ekstratın EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve timus ve dalak patoloji sonuçları ve biyokimyasal parametrelerin sonuçları doğrultusunda özellikle bitki ekstresinin EAT verilmeden önce uygulandığı grupta antitümöral aktivite tespit edilmiştir (Akev ve ark., 2007b).

Baez ve ark., (2007); çalışmasında *Ananas comosus*'tan izole edilen temel sistein proteinazının EAT hücreleri, Lewis akciğer kanser hücreleri, Sarkoma (S-37) hücreleri, MB-F10 Melanoma hücreleri ve ADC-755 memeli adenokarsinomu üzerinde etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Chakraborty ve ark., (2007); çalışmasında farelere 2×10^5 EAT hücresi enjekte edilerek kanserleştirilen farelerde *Acanthus ilicifolius* ekstresinin etkin olduğunu tespit etmişlerdir.

Jagetia ve ark., (2005); çalışmasında EAT hücreleri enjekte edilmiş fareler üzerinde *Aegle marmelos* (L.) ekstresinin etkili olduğu tespit edilmiştir.

Pal ve ark., (2005); çalışmasında zerdeçalın aktif maddesi olan curcuminin EAT hücreleri üzerinde kanser hücrelerinin sayısını azaltıcı etkisi olduğunu tespit etmişlerdir.

Kviecinski ve ark., (2008); çalışmasında farelere 5×10^6 adet EAT hücresi i.p. yolla enjekte edilmiş ve sonrasında bir gruba 150 mg/kg diğer gruba da 300 mg/kg olacak şekilde *Asteraceae* familyasından olan *Bidens pilosa* bitkisinin kloroform ve metanol ekstratları verilmiş. Deney sonucunda kloroform ekstratının kanser hücrelerine karşı metanol ekstratına nazaran daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir.

Adriana ve ark., (2006); çalışmasında Swiss albino farelerde EAT modelinde doksorubisin ve üzüm çekirdeğinin kanser üzerine etkinliğini belirlemek için biyokimyasal parametreler yanında bizim de çalışmamızda kullandığımız tümör hücresi sayımı metodu kullanılarak tespit edilmeye çalışılmış. Çalışma sonucunda üzüm tohumunun kansere karşı herhangi bir etkinliği tespit edilememiş, ancak doksorubisin tedavisiyle indüklenen lipid proksidasyonunu azaltıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Babu ve ark., (2002); çalışmasında *Acanthus ilicifolius* bitkisinin alkolik ekstratının Dalton lenfoma asidik tümör hücreleri, EAT hücreleri ve fare akciğer fibroblast (L-929) hücreleri üzerindeki etkinliği araştırılmış ve sonuçta alkol ekstratının L-929 hücreleri üzerinde ölümcül olduklarını ancak 500 mg/kg dozunda verilen ekstratın oral yolla verildiği EAT hücrelerinde tümör hacminin azaldığı ve yine aynı dozda hayvanların yaşam sürelerinin %75 oranında uzadığı tespit edilmiştir.

El-Khawaga ve ark., (2003); çalışmasında Mısır'a ait propolis bitkisinin EAT hücreleri taşıyan farelerdeki etkinliği araştırılmış ve sonuçta 160 mg/kg dozunda verilen ekstratın hayvanlarda antioksidan enzim seviyelerini arttırdığı, tümör hücre hacminde azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir.

Özaslan ve ark., (2007); çalışmasında *Plantago major* L.'nin sıcak su ekstresinin Balb/C ırkı farelerdeki EAT hücreleri üzerine etkinliği araştırılmış ve özellikle %1'lik konsantrasyona sahip ekstratın verildiği grubun kolon ve ince

bağırsaklarında kanser hücre invazyonu tespit edilmemiştir. *Plantago major* L. ekstratının EAT'yi inhibe edici özelliği olduğu sonucuna varılmıştır.

Özaslan ve ark., (2009); çalışmasında *Plantago major* bitkisinin 25, 50 ve 75 µg/ml konsantrasyonlarının EAT taşıyan farelerin kolon ve bağırsak dokuları incelenmiş ve özellikle bitki ekstresi verilen gruplarda herhangi bir invazyon olmadığı tespit edilmiştir.

Gupta ve ark., (2000); çalışmasında *Cassia fistula* L. bitkisinin metanol ekstratının EAT taşıyan fareler üzerindeki hayatta kalma süresini arttırdığı ve tümör büyüklüğünü azalttığı ve bunların yanı sıra hücre sayımında tümör hücrelerinin azalması sonuçları ortaya çıktığından bu bitkinin antitümöral etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Yine Gupta ve ark., (2004a); başka bir çalışmasında *Bauhinia racemosa* bitkisinin 50, 100, 200 mg/kg dozlarının EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve ekstratın tümör hacminde azalmaya neden olduğu ve EAT taşıyan hayvanların yaşam sürelerinin uzadığı, bununla beraber antioksidan enzim düzeylerinin artışına neden olduğu tespit edilmiştir.

Gupta ve ark., (2004b); çalışmasında EAT taşıyan beyaz farelerde *Caesalpinia bonducella* bitkisinin metanol ekstratının antitümöral etkinliği araştırılmış ve hematolojik profil, biyokimyasal parametreler ve EAT taşıyan farelerin yaşam süreleri ve tümör büyümesine bakılarak sonuçta bu bitkininin metanol ekstratının antitümöral etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Matsuzaki ve ark., (2003); çalışmasında *Pfaffia paniculata* bitkisinin EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve bizim çalışmamızda da yaptığımız gibi asidik sıvının hacmi, Neubauer lamında tümör hücrelerinin sayım sonuçları doğrultusunda bu bitkinin antitümöral etkisi olduğu tespit edilmiştir.

Yine Matsuzaki ve ark., (2006); bir başka çalışmasında yukarıda da bahsi geçen çalışmada antitümöral etkinliğini kanıtladıkları *Pfaffia paniculata* bitkisinin etanolik, butanolik ve sulu ekstratları EAT hücreleri üzerinde denenmiş ve çalışma sonucunda butanolik ekstratın diğer iki ekstrata oranla kanser hücrelerinin yaşam sürelerini daha fazla uzattığı tespit edilmiştir.

Gomes ve ark., (2008); *Copaifera multijuga*'nın yağ ve fraksiyonlarının Ehrlich asidik ve solid tümör modeli üzerindeki etkinliği araştırılmış ve sonuçta bitkinin kanser hücrelerini inhibe edici özellikte olduğu tespit edilmiştir.

Xingming ve ark., (2009); çalışmasında *Sophora moorcroftiana* bitkisinin etanol ekstratının farklı dozlarının (200, 400 ve 800 mg/kg) farelerde ki S₁₈₀ sarkoma hücreleri üzerindeki etkinliği araştırılmış ve 800 mg/kg'lık dozun kansere karşı daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Raj Kapoor ve ark., (2003); *Bauhinia variegata* bitkisinin etanol ekstratının Swiss albino farelere enjekte edilen EAT üzerine etkinliği araştırılmış ve oral yolla verilen ekstratın ortalama yaşam süresini uzattığı ve tümör hacmini azalttığı tespit edilmiştir.

Raj Kapoor ve ark., (2004); çalışmasında *Indigofera aspalathides* bitkisinin etanol ekstratının EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve hayatta kalma süresi, bizim de çalışmamızda kullandığımız peritoneal hücre sayımı, hematolojik parametreler, solid tümör miktarlarına bakılarak bitkinin antitümöral etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Raj Kapoor ve ark., (2007); çalışmasında *Phyllanthus polyphyllus*'un metanol ekstratının EAT modeli ve insan meme kanseri (MCF7), insan kolon kanseri (HT29), ve karaciğer kanser hücreleri (HepG2) üzerindeki etkinliği araştırılmış ve çalışma sonucunda ekstratın hem EAT modeli üzerinde hem de insan kanser hücreleri üzerinde etkili olduğu özellikle antioksidan enzim etkinliklerini arttırdığı tespit edilmiştir.

Noguire ve ark., (2008); çalışmasında *Synadenium umbellatum* Pax bitkisinin etanol ekstratının yanında kloroform, heksanik ve metanolik ekstratlarının da EAT üzerinde denenmesi sonucunda metanol ekstratı hariç diğer ekstratlarının antitümöral aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Taşkın ve ark., (2009); çalışmasında *Morinda citrifolia* (L.) bitkisinin doksorubisin ile EAT hücreleri üzerine etkinliği araştırılmış ve sonuçta uygulama yapılmış olan hayvanlarda tümör dokularının sadece EAT verilen farelere oranla %40-50 oranında küçüldüğü ve proliferasyonunda azaldığı tespit edilmiştir.

Nascimento ve ark., (2006); çalışmasında *Chenopodium ambrosioides* L. bitkisinin hidroalkolik ekstratının i.p. yolla hem solid hem de asidik Ehrlich tümör taşıyan Swiss albino farelere verilmesinin kanser hücreleri üzerine etkinliği araştırılmış ve sonuçta asidik hücre sayısı, asidik hacim ve hayatta kalma sürelerine bakılarak hidroalkolik ekstratın tümör hücrelerini inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Silva ve ark., (2009); çalışmasında *Casearia sylvestris* bitkisinin iki gallik asit türevinin Balb/C ırkı farelerde EAT hücreleri ve Lewis akciğer kanseri hücreleri (LLC₁) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. EAT hücreleri taşıyan farelerin hayatta kalma süreleri uzamış ve LLC₁ kanser modelinde ise tümör hacminin azalmasına neden olmuştur.

Sacoman ve ark., (2008); çalışmasında *Pothomorphe umbellata* bitkisinin diklorometan ekstratının 9 insan kanser hücre modeli (MCF-7, NCI-ADR/RES, OVCAR-3, PC-3, HT-29, NCI-H460, 786-O, UACC-62, K-562) ve EAT hücreleri üzerindeki etkinliği araştırılmış, sonuçta bütün insan kanser modellerinde az konsantrasyonlarda dahi etkinlik gösterdiği tespit edilmiş ve EAT hücreleri üzerinde de hem hayatta kalma süresi uzamış hem de hayatta kalan hayvan sayısında artış gözlenmiştir.

Zümrütdal ve ark., (2008); çalışmasında *Lawsonia inermis* bitkisinin EAT hücreleri taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve bitkininin antikanserojenik etkinliği olduğu tespit edilmiştir.

Senthilkumar ve ark., (2008); çalışmasında *Pisonia aculeata* bitkisinin etanol ekstratının EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve hayatta kalma süreleri, hematolojik parametreler, solid tümör hacmi ve peritoneal hücre sayımı sonuçları doğrultusunda bitkinin antitümöral etkinliği olduğu tespit edilmiştir.

Badria ve ark., (2007); çalışmasında Mısır'da yetişen bir bitki olan *Calligonum comosum* L bitkisinin total metanolik ekstratları ve diğer fraksiyonlarının EAT taşıyan fareler üzerindeki etkileri araştırılmış ve özellikle dehidrokateşin fraksiyonunun diğerleri arasında en iyi antitümöral ve antioksidan etkinliğe sahip olduğu tespit edilmiştir.

Jagetia ve Baliga, (2006a); çalışmasında *Alstonia scholaris* bitkisinin farklı dozlardaki alkaloid fraksiyonlarının kültüre edilmiş insan neoplastik hücreleri (HeLa,

HepG₂, HL 60, KB ve MCF-7) ve EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği araştırılmış ve bitkinin antitümöral etkinliği olduğu tespit edilmiştir.

Jagetia ve Rao., (2006b); çalışmasında *Tinospora cordifolia* bitkisinin diklorometan ekstresinin EAT transplante edilmiş fareler üzerindeki 25, 30, 40, 50 ve 100 mg/kg'lık dozajlardan 50 mg/kg'lık dozun ideal olduğu sonucuna varılmış ve sonrasında bu dozun EAT inokülasyonunun farklı zaman aralıklarında (tümör inokülasyonunun 1., 3., 6., 9., 12. ve 15. günlerinde) yapılması durumundaki etkinliği araştırılmış ve antikanser aktivitesi en fazla 1., 3. ve 6. günlerde gözlenmiş diğer günlerde pek fazla bir değişiklik gözlenmemiştir.

Musa ve ark., (2004); çalışmasında *Nigella sativa* bitkisinin etanol ekstratının EAT taşıyan fareler üzerindeki etkinliği bizim çalışmamızda kullandığımız mitotik indeks, hayatta kalma süresi ve kalp dokusu GSH seviyelerine bakılarak tespit edilmeye çalışılmış ve mitoz yapan hücre sayısında görülen azalma, hayatta kalma süresinin uzaması ve bir antioksidan enzim olan GSH seviyesinin artması sonuçları elde edilmiş ve bunun doğrultusunda da bu bitkinin etanol ekstratının antitümöral etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Dongre ve ark., (2007); çalışmasında *Hypericum hookerianum* bitkisinin metanol 100, 200 ve 400 mg/kg'lık dozlarının EAT taşıyan Swiss albino farelerdeki etkinliği araştırılmış ve özellikle 200 mg/kg'lık dozunun çok iyi derecede antitümöral etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.

Muthuraman ve ark., (2008); çalışmasında *Tragia plukenetii* bitkisinin etanol ekstratının 100, 200 ve 300 mg/kg dozlarının (oral yolla farelere verilmiştir), i.p. olarak enjekte edilen EAT hücreleri (2×10^6) üzerine etkinliği araştırılmış ve sonuçta hematolojik ve antioksidan parametrelere bakıldığında bitkinin antitümöral etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Sharma ve ark., (2009); çalışmasında *Cymbopogon flexuosus* bitkisinin temel yağının 12 insan kanser hücresi modelinde ve ayrıca farelerdeki Ehrlich kanser modelinin asidik ve solid formları ile Sarcoma-180 tümör modeli üzerindeki etkinliği araştırılmış ve sonuçta bütün kanser modellerinde antitümöral etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir.

Guruvayoorappan ve Kuttan, (2007); çalışmasında *Biophytum sensitivum* bitkisinin alkolik ekstratının Dalton lenfoma kanser hücreleri ve EAT üzerindeki etkileri araştırılmış ve tümör büyümesini inhibe ettiği ve hematolojik parametrelerde antioksidan enzim değerlerinin arttığı gözlenmiştir.

Matthew ve Kuttan, (1999); çalışmasında *Tinospora cordifolia* bitkisinin metanolik ekstratının Balb/C farelerde solid tümör büyümesini inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Sunila ve Kuttan, (2004); çalışmasında *Piper longum* bitkisinin alkolik ekstratının Dalton lenfoma hücreleri ve EAT hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiş ve Dalton lenfoma hücrelerinde tümör büyümesini inhibe ettiği ve EAT hücrelerinde hayatta kalma süresini uzattığı tespit edilmiştir.

Pek çok bitki kanser tedavisi ve kemoterapötik ilaçların yan etkilerinin azaltılması hatta ortadan kaldırılması için kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan pek çok antitümöral ilaç bitkisel kökenlidir (Cragg ve ark., 1997; Cragg ve ark., 2005). Halen yaygın olarak kullanılan vinblastin, vinkristin, kampotesin türevleri, topotesan, irinotesan, etoposid ve paklitaksel gibi kemoterapötik ilaçlar bitkisel kaynaklıdır (Cragg ve ark., 2005). Örneğin *Dysoxylum binectariferum* (*Meliaceae*) bitkisinden izole edilen alkaloid rotukin maddesi flavopiridol ilacının hammaddesini oluşturur ve bu ilaç halen faz I ve II ilaç denemeleri aşamasındadır (Shoeb, 2006).

Özellikle çalışmamızda kullandığımız ısırgan otu bitkisi de pek çok hastalığın tedavisi için kullanılmasının yanı sıra sıklıkla prostat kanserinin tedavisinde hatta önlenmesi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, botanik diüretik olarak kullanılan *Levisticum officinale*, *Solidago* spp, *Petroselinum crispus*'tan sonra sıklıkla *Urtica dioica* kullanıldığı tespit edilmiş ayrıca benign prostat hiperplazisi için de *Serenoa repens*, *Prunus africana* yanında yine en fazla *Urtica dioica* kullanıldığı belirlenmiştir (Safarinejad, 2005). Yapılan pek çok literatür taramasında dünyada benign prostat hiperplazisi için *Urtica dioica* kullanıldığı belirlenmiştir (Wilt ve ark., 2000).

Özellikle benign prostat hiperplazisi (BPH) ve alt üriner sistem semptomlarının (LUT) tedavisi için uzun yıllardır süregelen geleneksel tedavi yöntemlerinde en fazla *Urtica dioica* bitkisinin kullanıldığı da bilinmektedir (Steenkamp, 2003).

Lichius ve Muth (1997)'un yaptığı bir deney hayvanı çalışmasında *Urtica dioica*'nın metanol ekstratının prostat büyümesini engellediği tespit edilmiştir.

Prostat kanserli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise *Urtica dioica*'nın su ekstratı verilerek Adenozin deaminaz (ADA) aktivitesi üzerine etkinliği incelenmiş ve ekstratın ADA enzim aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir (Durak ve ark., 2004).

Konrad ve ark., (2000) çalışmasında *Urtica dioica*'nın %20'lik metanol ekstratının insan prostat epitelyal (LNCaP) ve stromal (hPCPs) hücreleri üzerine proliferatif etkinliği incelenmiş ve olumlu sonuç elde edilmiştir.

Urtica dioica bitkisinin aynı zamanda antioksidan özelliklerinin de olduğu bildirilmiştir. Farelere, *Urtica dioica* bitkisinin % 20 ile 80 arasında değişen oranlarda etanol-su ekstratları verilmiş ve farelerde neden olduğu değişimler gözlenmiştir. Deney sonucunda antioksidan enzim seviyelerinde gözle görülür artışlar tespit edilmiştir (Özen ve Korkmaz, 2003).

Türkiye'nin doğusunda tıbbi tedavi amaçlı kullanılan *Prangos ferulacea* (*Apiaceae* fam.) (Çaşır), *Sedum sempervivoides* (*Crassulaceae* fam.) (Horoz lelesi), *Malva neglecta* (*Malvaceae* fam.) (Ebegümece), *Cruciata taurica* (*Rubiaceae* fam.) (Sarılık Otu), *Rosa pimpinellifolia* (*Rosaceae* fam.) (Koyun Gözü), *Galium verum* subsp. *verum* (*Rubiaceae* fam.) (Madavur Otu) ve *Urtica dioica* (*Urticaceae* fam.) (Isırgan Otu) bitkilerinin antioksidan özellikleri incelenerek karşılaştırma yapılmış ve *Urtica dioica* bitkisinin en fazla antioksidan özellik gösteren bitki olduğu tespit edilmiştir (Mavi ve ark., 2004).

Urtica dioica bitkisinin meme kanseri oluşturulmuş ratlardaki antioksidan durum üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada ise Malondialdehid (MDA) düzeylerinin azalması ve total antioksidan durumu (TAS) artışı gözlenmiştir (Tello ve ark., 2008).

Urtica dioica bitkisinin kanser üzerine etkili olup olmadığı üzerine pek fazla çalışma olmamakla beraber yine bir *Urtica* türü olan *Urtica pilulifera* bitkisinin %20'lik metanol ekstratının EAT taşıyan fareler üzerine antitümöral etkisi incelenmiş ve bitkinin metanol ekstratının farklı dozlarının tamamının da hayatta

kalma süresini uzattığı tespit edilmiş ve solid tümör kütesinin de azaldığı gözlenmiştir (Abdel-Kader ve ark., 2007).

Çalışmamızda yaygın olarak kullanılan bir kanser modeli olan EAT ona en uygun konak olan Balb/C ırkı farelerde kullanılmış ve günümüzde en fazla kullanılan ancak nefrotoksisite gibi önemli bir yan etkiye de sahip platin bazlı bir antitümöral ilaç olan sisplatinin yan etkisi üzerine yine TAT olarak en sık kullanılan bitkilerden biri olan ve böbrek rahatsızlıkları için en fazla kullanılan *Urtica dioica*'nın etkisi incelenmiştir.

Çalışmamız sonunda yukarıda da bahsi geçen pek çok çalışmanın da desteklediği benzer sonuçlar elde edildi. Sisplatin ve *Urtica*'nın metanol ekstratının farklı dozlarının değişen oranlarda da olsa böbrek hasarını geriletici hatta yok edici özellikleri olduğu gözlemlendi.

Çalışmamızın 3. grubunda ise, yani sadece EAT ve 100 mg/kg *Urtica* ekstresi verilen hayvanlarda EAT ve sisplatin verilen gruba nazaran daha iyi oranlarda iyileşme tespit edilmiştir. Bu, *Urtica*'nın kendi başına da antitümöral etkiye sebep olduğunu göstermesi açısından önem arz etmektedir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Günümüzde insan sağlığını tehdit eden ve en çok ölümlerle sonuçlanan hastalık kanserdir. Kanser tedavisinde sıklıkla kemoterapi uygulanmaktadır. Sisplatin ise dünyada en sık kullanılan antineoplastik ajandır. Bütün ilaçların olduğu gibi kemoterapi ilaçlarının da yan etkileri mevcuttur. Sisplatinin bilinen en yaygın yan etkisi ise nefrotoksisitedir.

Dünyada ve ülkemizde özellikle kanser hastalarının hastalığı yenmek veya kemoterapinin yan etkilerini azaltmak amacıyla dendiği bazı yöntemler mevcuttur. Bunlar içerisinde en sık başvurulanı ise bitkilerin kullanılmasıdır. Ülkemizde sıklıkla ıhlamur, adaçayı, kekik, ısırgan otu vb bitkilerin kullanıldığı tespit edilmiştir (Aydın ve ark., 2008).

Çalışmamızda EAT taşıyan kanserli farelere sisplatinin neden olduğu böbrek tahribatını önleyici etkisi olup olmadığını araştırmak üzere *Urtica dioica* L. metanol ekstresi verilmiştir. Ayrıca *Urtica dioica* L. ekstresinin antitümöral etkinliği de araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre sisplatinin neden olduğu böbrek tahribatını geriletmede *Urtica dioica* L. ekstresinin etkinliği tespit edilmiştir. Yine yaptığımız çalışma sonucunda *Urtica dioica* L. ekstresinin EAT hücreleri üzerinde de inhibe edici etkisi olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- ABDEL-KADER, M., MAHMOUD, A. H., MOTAWA, H. M., WAHBA, H. E., EBRAHIM, A. Y., 2007. Antitumor Activity of *Urtica pilulifera* on Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *Asian Journal of Biochemistry*, 2(6):375-385.
- ADRIANA, M., SUCIU, S., CLICHICI, S., DAICOVICIU, D., POP, N., POSTESCU, L.D., 2006. Study on the effects of Grape Seed Extract in Ehrlich Ascitic Carcinoma. *Buletin USAMV-CN*, 63:114-119.
- AKÇASU, A., BANOĞLU, N., BERKARDA, Ş., DOĞAN, N., DÖKMECİ, G., DÖKMECİ, İ., EROĞLU, L., EVİNÇ, A., GÖÇER, F., GÖRGÜLÜ, A., KADAİFÇİ, R., KARA, İ., KARADAĞ, H., KESİM, Y., KOŞAY, S., OKTAY, Ş., ŞADAN, G., TUĞLULAR, I., ULAK, G. ve ULUGÖL, A. 1992. *Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*. Nobel Tıp Kitabevleri, 976, İstanbul.
- AKEV, N., TURKAY, G., CAN, A., GUREL, A., YILDIZ, F., YARDIBI, F., EKIZ, E. E., UZUN, H., 2007a. Tumour Preventive Effect of Aloe vera Leaf Pulp Lectin (Aloctin I) on Ehrlich Ascites Tumours in Mice. *Phytotherapy Research*, 21(11):1070-1075.
- AKEV, N., TURKAY, G., CAN, A., GUREL, A., YILDIZ, F., YARDIBI, H., EKIZ, E. E., UZUN, H., 2007b. Effect of Aloe vera leaf pulp extract on Ehrlich Ascites Tumours in Mice. *European Journal of Cancer Prevention*, 16:151-157.
- ALTUN, S., ÖZALPAN, A., 2004. Interactive regeneration of Liver and Growth of Ehrlich Ascites Tumour in Mice. *Biologia, Bratislava*, 59(3):375-382.
- ANONYMOUS, 2007. *Treatment of Prostat Cancer with Naural Therapeutics*. Prostate Cancer Fund, 5th Edition, 21, Washington-USA.
- ANTUNES, L. M. G., DARIN, J. D. C., BIANCHI, M. L. P., 2001. Effects of the Antioxidants Curcumin or Selenium on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Lipid Peroxidation in Rats. *Pharmacological Research*, 43(2):145-150.
- ARANY, I., SAFIRSTEIN, R. L., 2003. Cisplatin Nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology*, 23(5):460-464.
- ATEŞŞAHİN, A., CERİBAŞI, A. O., YUCE, A., BULMUS, O., CİKİM, G., 2007. Role of Ellagic Acid Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 100(2):121-126.
- AYAN, A. K., ÇALIŞKAN, Ö. ve ÇIRAK C., 2006. Isırgan otu (*Urtica spp.*)' nun Ekonomik Önemi ve Tarımı. *OMÜ Ziraat Fakültesi Dergisi*, 21(3):357-363.

- AYDIN, S., BOZKAYA, A. O., MAZICIOĞLU, M., GEMALMAZ, A., ÖZÇAKIR, A., ÖZTÜK, A., 2008. What Influences Herbal Medicine Use?-Prevalence and Related Factors. *Turkish Journal of Medical Science*, 38(5):455-463.
- BALDEW, G. S., VAN DEN HAMER, C. J. A., LOS, G., VERMEULEN, N. P. E., DE GOEIJ, J. J. M., MCVIE, J. G., 1989. Selenium-Induced Protection Against cis-Diamminedichloroplatinum(II) Nephrotoxicity in Mice and Rats. *Cancer Research*, 49:3020-3023.
- BABU, B. H., SHYLESH, B. S., PADIKKALA, J., 2002. Tumour Reducing and Anticarcinogenic Activity of *Acanthus ilicifolius* in Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 79:27-33.
- BADRIA, F. A., AMEEN, M., AKL, M. R., 2007. Evaluation of Cytotoxic Compounds from *Calligonum comosum* L. Growing in Egypt. *Z. Naturforsch.*, 62(c):656-660.
- BAKER, G. L., CORRY, R. J., AUTOR, A. P., 1985. Oxygen Free Radical Induced Damage in Kidneys Subjected to Warm Ischemia and reperfusion. Protective Effect of Superoxide Dismutase. *Ann. Surg.*, 202(5):628-641.
- BARRY, M. A., BEHNKE, C. A., EASTMAN, A., 1990. Activation of Programmed Cell Death (Apoptosis) by Cisplatin, Other Anticancer Drugs, Toxins and Hyperthermia. *Biochemical Pharmacology*, 40(10):2353-2362.
- BAYTOP, A. 1991. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*. İ.Ü. Basımevi ve Film Merkezi, 280, İstanbul.
- BOZCUK, N. A. 2000. *Genetik*. Palme Yayıncılık, 320, Ankara.
- CAMPBELL, A. N. and REECE, B. J. 2006. *Biyoloji Altıncı Baskıdan Çeviri*. Çeviri Editörleri; GÜNDÜZ, E., DEMİRSOY, A. ve TÜRKAN, İ. Palme Yayıncılık, 1247, Ankara.
- CASCIATO, A. A. ve LOWITZ B.B. 2000. *Manual of Clinical Oncology*. Edited by. Lippincott Williams & Wilkins, 768 pages, Philadelphia.
- ČEMAŽAR, M., AUERSPERG, M., ŠČANČAR, J., KIRBIŠ, S.I., POGAČNIK, A. and SERSA, G., 2002. Schedule-Dependent Interaction between Vinblastine and Cisplatin in Ehrlich Ascites Tumors in Mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(5):337-343.
- CHAKRABORTY, T., BHUNIYA, D., CHATTERJEE, M., RAHAMAN, M., SINGHA, D., CHATTERJEE, B. N., DATTA, S., RANA, A., SAMANTA, K., SRIVASTAWA S., MAITRA S., K. and CHATTERJEE, M., 2007. *Acanthus ilicifolius* Plant Extract Prevents DNA Alterations in a Transplantable Ehrlich Ascites Carcinoma-Bearing Murine Model. *World Journal of Gastroenterology*, 13(48):6538-6548.

- CHU, G., 1994. Cellular Responses to Cisplatin. *The Journal of Biological Chemistry*, 269(2), 787-790
- CRAGG, G. M., NEWMAN, D. J. and SNADER, K. M., 1997. Natural Products in Drug Discovery and Development. *Journal of Natural Products*. 60(1):52-60.
- CRAGG, G. M. and NEWMAN, D. J., 2005. Plants as a Source of Anti-Cancer Agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 100:72-79.
- CROCE, C. M., 2008. Molecular Origins of Cancer, Oncogenes and Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 358:502-511.
- ÇETİN, R., DEVRİM, E., KILIÇOĞLU, B., AVCI, A., ÇANDIR, Ö., DURAK, İ., 2006. Cisplatin Impairs Antioxidant System and Causes Oxidation in Rat Kidney Tissues: Possible Protective Roles of Natural Antioxidant Food. *Journal of Applied Toxicology*, 26:42-46.
- DANYELLE, M. T., DENG, M., ZHANG, L., LAPUS, M. G., HANIGAN, M. H., 2003. Metabolism of Cisplatin to a Nephrotoxin in Proximal Tubule Cells. *Journal of American Society of Nephrology*, 14:1-10.
- DİLSİZ, N. 2009. *Moleküler Biyoloji*. Palme Yayıncılık, 276, Ankara.
- DONGRE, S. H., BADAMI, S., NATESAN, S., CHANDRASHEKHAR, R., 2007. Antitumor Activity of the Methanol Extract of *Hypericum hookerianum* Stem Against Ehrlich Ascites Carcinoma in Swiss Albino Mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 103:354-359.
- DREIKORN, K., 2005. Complementary and Alternative Medicine in Urology. *BJU International*, 96:1177-1184.
- DURAK, İ., ÖZBEK, H., KARAAVVAZ, M., ÖZTÜRK, S. H., 2002. Cisplatin Induces Acute Renal Failure by Impairing Antioxidant System in Guinea Pigs: Effects of Antioxidant Supplementation on the Cisplatin Nephrotoxicity. *Drug and Chemical Toxicology*, 25(1):1-8.
- DURAK, İ., BİRİ, H., DEVRİM, E., SÖZEN, S., AVCI, A., 2004. Aqueous Extract of *Urtica dioica* Makes Significant Inhibition on Adenosine Deaminase Activity in Prostate Tissue from Patients with Prostate Cancer. *Cancer Biology and Therapy*, 3(9):855-857.
- DVORKIN, L., SONG, K. Y., 2002. Herbs for Benign Prostatic Hyperplasia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 36(9):1443-1452.

- EL-KHAWAGA, O. A., SALEM, T. A., ELSHAL, M. F., 2003. Protective Role of Egyptian Propolis Against Tumor in Mice. *Clinica Chimica Acta*, 338:11-16.
- ER, Ö., MISTIK, S., ÖZKAN, M., ÖZTÜRK, A. ve ALTINBAŞ, M., 2008. Factors Related to Complementary/Alternative Medicine Use Among Cancer Patients in Central Anatolia. *Tumori*, 94:833-837.
- ERDİNÇ, M., ERDİNÇ, L., NERGİZ, Y., KELLE, İ., 2007. The Effects of Nifedipine on Renal Perfusion Pressure and Kidney During Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Dicle Tıp Dergisi*, 3(4):248-253.
- EŞİYOK, D., ÖTLEŞ, S., AKÇİÇEK, A., 2004. Herbs as A Food Source in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 5:334-339.
- EVRENKAYA, T. R., BİLGİ, O., ATASOYU, E. M., GÜLTEPE, M., TULBEK, M. Y., 2000. Ratlarda Sisplatin Nefrotoksitesisi Üzerine Verapamil ve Balık Yağının Etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 1:25-29.
- FJELDBORG, P., SØRENSEN, J., HELKJÆR, P. E., 1986. The Long Term Effect of Cisplatin on Renal Function. *Cancer*, 58:2214-2217.
- FRAGOSO, L. R., ESPARZA, J. R., BURCHIEL, S., RUIZ, D. H., TORRES, E., 2008. Risks and Benefits of Commonly Used Herbal Medicines in Mexico. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 227(1):125-135.
- GOMES, N. M., REZENDE, C. M., FONTES, S. P., HOVELL, A. M. C., LANDGRAF, R. G., MATHEUS, M. E., PINTO, A. C., FERNANDES, P. D., 2008. Antineoplastic Activity of *Copaifera multijuga* oil and Fractions Against Ascitic and solid Ehrlich Tumor. *Journal of Ethnopharmacology*, 119:179-184.
- GONZALEZ, R., ROMAY, C., BORREGO, A., HERNANDEZ, F., MERINO, N., ZAMORA, Z., ROJAS, E., 2005. Lipid Peroxides and Antioxidant Enzymes in Cisplatin Induced Chronic Nephrotoxicity in Rats. *Mediators of Inflammation*, 3:139-143.
- GUPTA, M., MAZUMDER, U. K., RATH, N., MUKHOPADHYAY, D. K., 2000. Antitumor Activity of Methanolic Extract of *Cassia fistula* L. Seed Against Ehrlich Ascites Carcinoma. *Journal of Ethnopharmacology*, 72:151-156.
- GUPTA, M., MAZUMDER, U. K., KUMAR, R. S., KUMAR, T. S., 2004a. Antitumor Activity and Antioxidant Role of *Bauhinia racemosa* Against Ehrlich Ascites Carcinoma in Swiss Albino Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 25(8):1070-1076.

- GUPTA, M., MAZUMDER, U. K., KUMAR, R. S., SIVAKUMAR, T., VAMSI, M. L. M., 2004b. Antitumor Activity and Antioxidant Status of *Caesalpinia bonducella* Against Ehrlich Ascites Carcinoma in Swiss Albino Mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 94:177-184.
- GURUVAYOORAPPAN, C., KUTTAN, G., 2007. Immunomodulatory and Antitumor Activity of *Biophytum sensitivum* Extract. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 8:27-32.
- GUIL-GUERRERO, J. L., REBOLLOSO-FUENTES, M. M., TORIJA ISASA, M. E., 2003. Fatty Acids and Carotenoids from Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 16:111-119.
- GÜLÇİN, İ., KÜFREVİOĞLU, Ö. İ., OKTAY, M. ve BÜYÜKOKUROĞLU, M. E., 2004. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 90:205-215.
- GÜLEÇ, M., YILMAZ, H. R., IRAZ, M., AĞLAMİŞ, S. ve SÖĞÜT S., 2004. Sisplatin Nefrotoksisitesi Oluşturulan Sıçanların Plazma Glutasyon Peroksidaz, Süperoksit Dismutaz, Adenozin Deaminaz Aktiviteleri ve Nitrik Oksit Seviyelerine Ginkgo Biloba Ekstratının Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Medicinal Science*, 24:585-591.
- HANIGAN, M. H., DEVARAJAN, P., 2003. Cisplatin Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms. *Cancer Ther.*, 1:47-61.
- JABLONSKI, P., HOWDEN, B. O., RAE, D. A., BIRNEL, C. S., MARSHAL, V. C., TONGE, J., 1983. An Experimental Model for Assessment of Renal Recovery from Warm Ischemia. *Transplantation*, 35:198.
- JACOB, S. L. 1998. NMS Farmakoloji. Çeviri Editörü; KOŞAY, S. Nobel Tıp Kitabevleri, 384, İstanbul.
- JAGETIA, G. C., VENKATESH, P. and BALIGA M. S., 2005. *Aegle marmelos* (L.) CORREA Inhibits the Proliferation of Transplanted Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *Biological Pharmacology Bulletin*, 28(1):58-64.
- JAGETIA, G. C., BALIGA M. S., 2006a. Evaluation of Anticancer Activity of the Alkaloid Fraction of *Alstonia scholaris* (Sapthaparna) In vitro and In vivo. *Phytotherapy Research*, 20:103-109.
- JAGETIA, G. C., RAO, S. K., 2006b. Evaluation of the Antineoplastic Activity of Guduchi (*Tinospora cordifolia*) in Ehrlich Ascites Carcinoma Bear,ng Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 29(3):460-466.
- JOY, J., KRISHNAN, C., NAIR, K., 2009. Amelioration of Cisplatin Induced Nephrotoxicity in Swiss Albino Mice by *Rubia cardifolia* Extract. *J. Cancer Res. Ther.*, 4(3):111-115.

- KAN, Y., ORHAN, İ., KOCA, U., ÖZÇELİK, B., ASLAN, S., KARTAL, M., KÜSMENOĞLU, Ş., 2009. Fatty Acid Profile and Antimicrobial Effect of the Seed Oils of *Urtica dioica* and *U. pilulifera*. *Turkish Journal of Pharmacological Science*, 6(1):21-30.
- KANTER, M., TARLADAÇALIŞIR, Y. T., UYGUN, M., 2007. Cisplatin Nefrotoksisitesinde E Vitamininin Koruyucu Etkileri: Işık ve Elektron Mikroskopik Çalışma. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 5(3):83-90.
- KARAHAN, İ., YILMAZ, S., ATEŞŞAHİN, A., 2006. Ratlarda Cisplatin ve Gentamisin Kan ile Karaciğerde Oluşturdukları Oksidatif Stres Üzerine Likopenin Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 20(1):39-43.
- KAV, S., HANOĞLU, Z., ALGIER, L., 2008. Türkiyede Kansersiz Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*, 1(18), 32-38.
- KELLAND, L. R., CLARKE, S. J., MCKEAGE, M. J., 1992. Advances in Platinum Complex Cancer Chemotherapy. *Platinum Metal Reviews*, 36(4):178-184.
- KELLAND, L., 2007. The Resurgence of Platinum-based Cancer Chemotherapy: Circumvention of Clinical Cisplatin Resistance. *Nature Review Cancer*, 7(8):573-584.
- KHYNRIAM, D. and PRASAD, S. B., 2001. Hematotoxicity and Blood Glutathione Levels After Cisplatin Treatment of Tumor-Bearing Mice. *Cell Biology and Toxicology*, 17:357-370.
- KHYNRIAM, D. and PRASAD, S. B., 2003. Changes in Endogenous Tissue Glutathione Level in Relation to Murine Ascites Tumor Growth and The Anticancer Activity of Cisplatin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(1):53-63.
- KIM, Y., H., KIM, Y., J., OH, Y., J., BACK, N., I., CHUNG, S. A., CHUNG, H. G., JEONG, T., S., CHOI, M., S., LEE, K., T., 2006. Protective Effect of the Ethanol Extract of the Roots of *Brassica rapa* on Cisplatin Induced Nephrotoxicity in LLC-PK₁ Cells and Rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 29(12):2436-2441.
- KLEIN, A. V., HAMBLEY T. W., 2009. Platinum Drug Distribution in Cancer Cells and Tumors. *Chemical Reviews*, 109(10):4911-4920.
- KLUG, S. W. and CUMMINGS, M. R. 2003. Genetik Kavramlar Altıncı Baskıdan Çeviri. Çeviri Editörü; Prof. Dr. Cihan ÖNER. Palme Yayıncılık, 816, Ankara.
- KOCH, E., 2001. Extracts from Fruits of Saw Palmetto (*Sabal serrulata*) and Roots of Stinging Nettle (*Urtica dioica*): Viable Alternatives in the Medical

Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia and Associated Lower Urinary Tracts Symptoms. *Planta Med.*, 67:489-500.

KONRAD, L., MULLER, H. H., LENZ, C., LAUBINGER, H., AUMULLER, G., LICHIOUS, J. J., 2000. Antiproliferative Effect on Human Prostate Cancer Cells by a Stinging Nettle Root (*Urtica dioica*) Extract. *Planta Med.*, 66(1):44-47.

KOSLOVA, I., 2006. Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 1:1-22.

KVIECINSKI, M. R., FELIPE, K. B., SCHOENFELDER, T., WIESE, L. P. L., ROSSI, M. H., GONÇALEZ, E., FELICIO, J. D., FILHO, D. W., PEDROSA, R. C., 2008. *Journal of Ethnopharmacology*, 117:69-75.

LA BARBA, R. C. 1970, Experiential and Environmental Factors in Cancer. Review of Research with Animals. *Psychosomatic Medicine*, 32(3):259-276

LAZEBNIK, Y. A., MEDVEDEVA, . D. and ZENIN, V. V.,1991. Reversible G₂ Block in the Cell Cycle of Ehrlich Ascites Carcinoma Cells. *Experimental Cell Research*, 195:247-254.

LICHIOUS, J. J., MUTH, C., 1997. The Inhibiting Effects of *Urtica dioica* Root Extracts on Experimentally Induced Prostatic Hyperplasia in the Mouse. *Planta Med.*, 63(4):307-310.

MATSUZAKI, P., AKISUE, G., OLORIS, S. C. S., GORNIK, S. L., DAGLI, M. L. Z., 2003. Effect of *Pfaffia paniculata* (Brazilian ginseng) on the Ehrlich Tumor in its Ascitic Form. *Life Sciences*, 74:573-579.

MATSUZAKI, P., HARAGUCHI, M., AKISUE, G., CATARINA, S., OLORIS, S. C. S., NAGAMINE, M. K., SILVA, T. C. D., SAKAI, M., FONSECA, E. S. M., PALERMO-NETO, J., GORNIK, S. L., DAGLI, M. L. Z., 2006. Antineoplastic Effects of Butanolic Residue of *Pfaffia paniculata*. *Cancer Letters*, 238:85-89.

MAVI, A., TERZI, Z., OZGEN, U., YILDIRIM, A., COŞKUN, M., 2004. Antioxidant Properties of Some Medicinal Plants: *Prangos ferulacea* (Apiaceae), *Sedum sempervivoides* (Crassulaceae), *Malva neglecta* (Malvaceae), *Cruciatata taurica* (Rubiaceae), *Rosa pimpinellifolia* (Rosaceae), *Galium verum* subsp. *Verum* (Rubiaceae), *Urtica dioica* (Urticaceae). *Biol. Pharm. Bull.*, 27(5):702-705.

MUKHERJEE, A. K., BASU, S., SARKAR, N., GHOSH, A. C., 2001. Advances in Cancer Therapy with Plant Based Natural Products. *Current Medicinal Chemistry*, 8(12):1467-1486.

- MUSA, D., DILSIZ, N., GUMUSHAN, H., ULAKOGLU, G., BITIREN, M., 2004. Antitumor Activity of an Ethanol Extract of *Nigella sativa* Seeds. *Biologia, Bratislava*, 59(6):735-740.
- MUTHURAMAN, M. S., DORAIRAJ, S., RANGARAJAN, P., PEMAIHAH, B., 2008. Antitumor and Antioxidant Potential of *Tragia Plukenetii* R. Smith on Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *African Journal of Biotechnology*, 7(20):3527-3530.
- NASCIMENTO, F. R. F., CRUZ, G. V. B., PEREIRA, P. V. S., MACIEL, M. C. G., SILVA, L. A., AZEVEDO, A. P. S., BARROQUEIRO, E. S. B., GUERRA, R. S. N. M., 2006. Ascitic and Solid Ehrlich Tumor Inhibition by *Chenopodium ambrosoides* L. Treatment. *Life Sciences*, 78:2650-2653.
- OMMATY, R. 2008. *Vademecum Modern İlaç Rehberi + ATC Index*. Medical Tribune Yayıncılık LTD. ŞTİ., 1511, İstanbul.
- OSMAN, A. M., EL-SAYED, E. M., EL-DEMERDASH, E., AL-HYDER, A., EL-DIDI, M., ATTIA, A. S., HAMADA, F. M. A., 2000. Prevention of Cisplatin-Induced Nephrotoxicity by Methimazole. *Pharmacological research*, 41(1):115-121.
- ÖZASLAN, M., KARAGÖZ, D. I., KLENDER, M. E., KILIÇ, H. İ., 2007. In vivo Antitumoral Effect of *Plantago major* L. Extract on Balb/C Mouse with Ehrlich Ascites Tumor. *The American Journal of Chinese Medicine*, 35(5):841-851.
- ÖZASLAN, M., KARAGOZ, I. D., KILIÇ, I. H., CENGİZ, B., KALENDER, M. E., GULDUR, M. E., KARAGOZ, A., ZUMRUTDAL, M. E., 2009. Effect of *Plantago major* sap on Ehrlich Ascites Tumours in Mice. *African Journal of Biotechnology*, 8(6):955-959.
- ÖZEN, T. and KORKMAZ, H., 2003. Modulatory Effect of *Urtica dioica* L. (*Urticaceae*) Leaf Extract on Biotransformation Enzyme Systems, Antioxidant Enzymes, Lactate Dehydrogenase and Lipid Peroxidation in Mice. *Phytomedicine*, 10:405-415.
- PAL, S., BHATTACHARYYA, S., CHOUDHURI, T., DATTA, G. K., DAS, T. and SA, G., 2005. Amelioration of Immune Cell Number Depletion and Potentiation of Depressed Detoxification System of Tumor-Bearing mice by Curcumin. *Cancer Detection and Prevention*, 29:470-478., 42(1):81-86.
- PEZZUTO, J. M., 1997. Plant-Derived Anticancer Agents. *Biochemical Pharmacology*, 53(2):121-133.
- RAJKAPOOR, B., JAYAKAR, B., MURUGESH, N., 2003. Antitumor Activity of *Bauhinia variegata* Against Ehrlich Ascites Carcinoma Induced Mice. *Pharmaceutical Biology*, 41(8):604-607.

- RAJKAPOOR, B., JAYAKAR, B., MURUGESH, N., 2004. Antitumor Activity of *Indigofera aspalathoides* on Ehrlich Ascites Carcinoma in Mice. *Indian Journal of Pharmacology*, 36(1):38-40.
- RAJKAPOOR, B., SANKARI, M., SUMITHRA, M., ANBU, J., HARIKRISHNAN, N., GOBINATH, M., SUBA, V., BALAJI, R., 2007. Antitumor and Cytotoxic Effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich Ascites Carcinoma and Human Cancer Cell Lines. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 71(9):2177-2183.
- SAAD, S. Y., NAJJAR, T. A., AL-SOHAIBANI, M. O., 2000. The Effect of Rebamipide on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Pharmacological Research*, 42(1):81-86.
- SAAD, S. Y., AL-RIKABI, A. C., 2002. Protection effects of Taurine supplementation against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Chemotherapy*, 48(1):42-48.
- SAFARINEJAD, M. R., 2005. *Urtica dioica* for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, 5(4):1-11.
- SACOMAN, J. L., MONTEIRO, K. M., POSSENTI, A., FIGUEIRA, G. M., FOGGIO, M. A., CARVALHO, J. E., 2008. Cytotoxicity and Antitumoral Activity of Dichloromethane Extract and its Fractions from *Pothomorphe umbellata*. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41:411-415.
- SAMUR, M., BOZCUK, H. S., KARA, A. ve SAVAŞ, B., 2001. Factors Associated with Utilization of Nonproven Cancer Therapies in Turkey A Study of 135 Patients From A Single Center. *Support Care Cancer*, 9:452-458.
- SCHRIER, R. W., 2002. Cancer Therapy and Renal Injury. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(6):743-745.
- SEÇMEN, Ö., GEMİCİ, Y., GÖRK, G., BEKÂT, L. ve LEBLEBİCİ, E. 1998. *Tohumlu Bitkiler Sistematığı*. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kitaplar Serisi, 396, İzmir.
- SENTHILKUMAR, R., MANIVANNAN, R., BALASUBRAMANIAM, A., SIVAKUMAR, T., RAJKAPOOR, B., 2008. Effects of Ethanol Extract of *Pisonia aculeata* Linn. on Ehrlich Ascites Carcinoma Bearing Mice. *International Journal of Green Pharmacy*, 2(1):50-53.
- SHARMA, P. R., MONDHE, D. M., MUTHIAH, S., PAL, H. C., SHAHI, A. K., SAXENA, A. K., QAZI, H. C., 2009. Anticancer Activity of an Essential

- Oil from *Cymbopogon flexuosus*. *Chemico-Biological Interactions*, 179:160-168.
- SHOEB, M., 2006. Anticancer Agents from Medicinal Plants. *Bangladesh Journal Of Pharmacology*, 1:35-41.
- SILVA, S. L. D., CHAAR, J. D. S., YANO, T., 2009. Chemotherapeutic Potential of Two Gallic Acid Derivative Compounds from Leaves of *Casearia sylvestris* Sw (Flacourtiaceae). *European Journal of Pharmacology*, 608:76-83.
- SÖĞÜT, S., YILMAZ, H. R., SONGUR, A., GÜLEÇ, M., KOTUK M. ve AĞLAMİŞ, S., 2004. Sıçanlarda cisplatin ile oluşturulmuş nefrotoksisitede bazı metabolik enzim aktiviteleri ve bunlar üzerine E vitamininin etkileri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2(1):23-28.
- SUGIHARA, K., NAKANO, S., KODA, M., TANAKA, K., FUKUISHI, N., GEMBA, M., 1987. Stimulatory Effect of Cisplatin on Production of Lipid Peroxidation in Renal Tissues. *Japan. J.Pharmacol.*, 43:247-252.
- SUNILA, E. S., KUTTAN, G., 2004. Immunomodulatory and Antitumor Activity of *Piper longum* Linn. And Piperine. *Journal of Ethnopharmacology*, 90:339-346.
- STEENKAMP, V., 2003. Phytochemicals for the Prostate. *Fitoterapia*, 74:545-552.
- TASKIN, E. İ., AKGUN-DAR, K., KAPUCU, A., OSANC, E., DOGRUMAN, H., ERALTAN, H., ULUKAYA, E., 2009. Apoptosis Inducing Effects of *Morinda citrifolia* L. and Doxorubicin on the Ehrlich Ascites Tumor in Balb-c Mice. *Cell Biochemistry and Function*, 27:542-546.
- TELLO, S., HALİFEOĞLU, İ., BOZKURT, M., BULMUŞ, Ö., 2008. Meme Kanseri Oluşturulmuş Ratlarda Isırgan Otuunun Total Antioksidan Durumu Üzerine Etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 22(4):179-183.
- THIPPESWAMY, G. and SALIMATH, B. P., 2007. Induction of caspase-3 activated DNase mediated apoptosis by hexane fraction of *Tinospora cordifolia* in EAT cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23:212-220.
- VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M. and MAZUR, M., 2006. Free Radicals, Metals And Antioxidants in Oxidative Stres-Induced Cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160:1-40.
- VAN DAMME, E. J. M., BROEKAERT, W. F., PEUMANS, W. J., 1988. The *Urtica dioica* Agglutinin is a Complex Mixture of Isolectins. *Plant Physiol.*, 86:598-601.
- WILT, T. J., ISHANI, A., RUTKS, I. and MACDONALD, R., 2000. Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia. *Public Health Nutrition*, 3(4A):459-472.

- WORKMAN, P., ABOAGYE, E. O., BALKWILL, F., BALMAIN, A., BRUDER, G., CHAPLIN, D. J., DOUBLE, J. A., EVERITT, J., FARNINGHAM, D. A. H., GLENNIE M. J., KELLAND, L. R., ROBINSON, V., STRATFORD, I. J., TOZER, G. M., WATSON, S., 2010. Guidelines for the Welfare and Use of Animals in Cancer Research. *British Journal of Cancer*, 102:1555-1557.
- XINGMING, M., HONGJUAN, Y., YING, D., YANPING, L., WEIHUA, T., FANGYU, A., JUN, G., 2009. Antitumor Effects of Ethanol Extracts from *Sophora moorcroftiana* Seeds in Mice. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 11(1):18-22.
- YAO, X., PANICHPISAL, K., KURTZMAN, N., NUGENT, K., 2007. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *The American Journal of the Medical Sciences*, 334(2):115-124.
- YARNEL, E., 2002. Botanical Medicine for the Urinary Tract. *World Journal of Urology*, 20:285-293.
- YAVUZ, M., İLÇE, A. Ö., KAYMAKÇI, Ş., BİLDİK, G., DIRAMALI, A., 2007. Meme Kanseri Hastalarının Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerini Kullanma Durumlarının İncelenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Medicinal Science*, 27:680-686.
- YENERMAN, M., 1994. Genel Patoloji. İ. Ü. Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, Cilt 2, 698, İstanbul.
- ZUMRUTDAL, M. E., OZASLAN, M., TUZCU, M., KALENDER, M. E., DAGLIOGLU, K., AKOVA, A., KARAGOZ, I. D., KILIC, I. H., COLAK, O., KOKSAL, F., 2008. Effect of *Lawsonia inermis* Treatment on Mice with Sarcoma. *African Journal of Biotechnology*, 7(16):2781-2786.

ÖZGEÇMİŞ

04.07.1982'de Adana'da doğdu. İlk ve Ortaöğrenimini Adana'da tamamladı. 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi Bölümü Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalını kazandı ve bu bölümden 2006 yılında mezun oldu. 2008 yılı bahar döneminde Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladı. Mart 2009'da Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne araştırma görevlisi olarak atandı. Halen bu görevine devam etmektedir. Evli ve 1 çocuk annesidir.

ÖZET

Günümüzde kanser, kalp hastalıklarından sonra insan sağlığını etkileyen en önemli 2. hastalıktır. Sisplatin ise kemoterapide kullanılan en etkili antikanser ilacıdır. Etkili antikanser aktivitesine rağmen sisplatinin klinik olarak kullanımını sınırlayan en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksisitedir.

Pek çok klinik hastalığın tedavisinde, bitki ekstratlarından elde edilen bitkisel ilaçlardan yararlanılmaktadır. Tez çalışmamızda *Urtica dioica*'nın EAT'ye karşı potansiyeli ve sisplatine karşı böbrek koruyucu aktivitesi üzerine odaklanıldı.

Çalışmamızda 84 adet yetişkin Balb/C fare kullanıldı. Her fareye i.p. yolla 2×10^6 EAT hücresi enjekte edildi. Fareler 7 eşit gruba ayrıldı (n=12), 1. gruptaki farelere sadece 2×10^6 EAT hücresi enjekte edildi ve kontrol grubu olarak ayrıldı, 2. gruptaki farelere i.p. yolla 5mg/kg sisplatin verildi, 3. gruptaki farelere i.p. yolla 100 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi verildi, 4., 5., 6. ve 7. gruplara ise 25, 50, 100, 200 mg/kg *Urtica dioica* ekstresi anılan sıraya göre verildi.

2., 4., 6. ve 9. günlerden sonra her gruptan 3'er fare kurban edildi. EAT hücreleri toplanarak sayıldı ve histopatolojik çalışma için böbrek dokuları çıkarıldı.

Bu çalışmamız *Urtica dioica*'nın mitotik aktivitedeki hücrelerin ve tümör hücrelerinin sayısını azaltarak etkili bir antitümör aktivite gösterdiğini belirlemiştir. Diğer taraftan patolojik sonuçlar da *Urtica dioica* ekstresinin sisplatinin neden olduğu böbrek hasarını iyileştirdiğini göstermiştir.

SUMMARY

Recent days cancer is the second disease following heart diseases effect human health. Cisplatin is one of the most potent anticancer drug used in chemotherapy. In spite of its significant anticancer activity, but the clinical usage of cisplatin is limited due to its undesirable side effects such as nephrotoxicity.

Herbal medicine derived from plant extracts are being increasingly utilized to treat wide variety of clinical diseases. In our study we examined the potential of *Urtica dioica* against EAT and the nephroprotective activity against cisplatin.

In our study 84 adult Balb/C mice were used. Each mice was received 2×10^6 intraperitoneally viable EAT cells. Mice were divided into 7 equal groups (n=12), each mouse in group I was received 2×10^6 and kept as control group, group II was received intraperitoneally 5 mg/kg cisplatin, group III was received intraperitoneally 100 mg/kg *Urtica dioica* extract, group IV, V, VI and VII were received 25, 50, 100 and 200 mg/kg *Urtica dioica* extract respectively.

After 2., 4., 6. and 9. days post treatment 3 mice from each group were examined. EAT cells were collected and the kidneys were dissected for histopathological study. The present investigation indicate that *Urtica dioica* L. extract showed significant anti-tumour activity by decreasing the number of viable cells of tumour and the total of cells in mitotic activity. On the other hand pathological results showed *Urtica dioica* L. extract ameliorate the kidney damage that was caused by cisplatin.