

Sesamum indicum L. ve *Apium graveolens* L. ekstreleri karboplatin hepatotoksitesine karşı koruyucu mu?*

Hanefi Özbek¹, Mustafa Kösem², Ender Erdoğan³, Fevzi Özgökçe⁴

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Farmakoloji, ²Patoloji ve ³Histoloji Anabilim Dalları, Fen-Edebiyat Fakültesi ⁴Biyoloji Anabilim Dalı, Van

Amaç: Bu çalışmada karboplatinin sıçan karaciğerinde yaptığı toksite üzerine *Sesamum indicum* L. ve *Apium graveolens* L. ekstrelerinin koruyucu etkileri araştırıldı. **Yöntem:** Sprague-Dawley ırkı sıçanlardan oluşturulan gruplara serum fizyolojik (SF), karboplatin, karboplatin+*Sesamum indicum* L. (susam) sabit yağı (SSY), karboplatin+*Apium graveolens* L. (kereviz) sabit yağı (KSY), karboplatin+C vitamini ve karboplatin+E vitamini uygulandı. **Bulgular:** Çalışma gruplarına ait karaciğerlerde histopatolojik bulguya rastlanmadı. Serum ALT, ALP ve indirekt bilirubin seviyeleri karboplatin grubunda SF kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldi ve karboplatinin biyokimyasal enzimler düzeyinde karaciğer hasarı yaptığı şeklinde yorumlandı. SSY ve KSY'nin ALT, ALP, AST ve indirekt bilirubin düzeyleri karboplatin grubundan anlamlı derecede düştü. Yalnızca SSY grubunun ALP değeri SF kontrol grubundan yüksek olarak tespit edildi, bunun dışında SSY ve KSY ile SF kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. C vitamini ve E vitamini gruplarına ait biyokimyasal değerler de SSY ve KSY'na benzer şekilde bulundu. SF, karboplatin ve SSY gruplarının günlük vücut ağırlığı değişimi birbirine benzer seyretti. KSY, C vitamini ve E vitamini gruplarının günlük vücut ağırlığı değişimi ise gittikçe azalan bir seyir gösterdi. **Sonuç:** SSY ve KSY'nin karboplatine bağlı karaciğer toksitesini kısmen önleyebileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: *Sesamum indicum* L., *Apium graveolens* L., karboplatin, C vitamini, E vitamini, hepatotoksite

Are fixed oils of *Sesamum indicum* L. and *Apium graveolens* L. protective against hepatotoxicity?

Objective: Effects of *Sesamum indicum* L. and *Apium graveolens* L. extracts against carboplatin-induced hepatotoxicity were aimed to investigate in rats in this study. **Method:** Sprague-Dawley rats were divided into six groups and given isotonic saline solution (ISS), carboplatin, carboplatin+fixed oil of *Sesamum indicum* L. (FOS), carboplatin+fixed oil of *Apium graveolens* L. (FOA), carboplatin+vitamin C and carboplatin+vitamin E, respectively. **Results:** In histological examination of liver sections none of the groups exhibited pathological changes. The liver injury was evidenced by rise of serum ALT, ALP and indirect bilirubin levels in carboplatin group compared to the controls. The FOS and the FOA groups displayed significantly lower ALT, ALP and indirect bilirubin levels compared to the carboplatin group. The only difference from the ISS group was elevation of ALP level in FOS. Vitamin C and E displayed similar biochemical changes as FOS and FOA. Body weights were similar in ISS, carboplatin and FOS groups throughout the study but progressively decreased in FOA, vitamin C and vitamin E groups. **Conclusion:** FOS and FOA appears to be partially effective in alleviating carboplatin-induced hepatotoxicity.

Key words: *Sesamum indicum*, *Apium graveolens*, carboplatin, vitamin C, vitamin E, hepatotoxicity

Genel Tıp Derg 2004;14(2):49-55

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

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Hanefi Özbek, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Maraş Cad Araştırma Hastanesi, 65300, Van.

e-posta: hanefiozbek@hotmail.com

Antineoplastik bir ajan olan karboplatin, bir platin analogudur. Sisplatin kadar güçlü antineoplastik etkinliğe sahip olması nedeniyle sisplatinin bir alternatifi olarak da kullanılmaktadır (1). Karboplatinin endikasyon alanı kısıtlıdır. Genellikle önceden yapılan kemoterapiden sonra nükseden over kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (2). Bunun dışında mesane kanseri tedavisi için gemsitabin ile kombinasyonunun (3), metastatik refrakter meme kanseri için ifosfamid ve etopozidle kombinasyonunun (4) ve küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde yine etopozidle kombinasyonunun (5) iyi bir seçenek olabileceği bildirilmektedir. Karboplatinin emetik etkisi, renal toksisitesi, ototoksitesi ve nörotoksitesi sisplatinde belirgin derecede daha düşük, fakat myelosupresif etkinliği daha fazladır. Kan hücrelerinden özellikle trombositlerin düzeyini düşürmektedir (1,2). Karboplatinin renal ve hepatik majör organ toksisitesi yapabileceği ayrıca periferik nörotoksititeye sebep olabileceği bildirilmektedir (6). Karboplatin, hepatik venooklüziv hastalık (7-9), pulmoner toksisite (8), alopesi (3), mukozit (10,11), halüsinasyon (12) ve hemorajik sistit (13) yapabilmektedir. Bazı çalışmalarda (4,14,15) ise karboplatinin hepatik ve/veya renal toksik etkisine rastlanmadığı belirtilmektedir. Ettinger ve arkadaşları (16); karboplatin verilen rekürren ALL'li çocuklarda hepatik ve renal disfonksiyon bulgularının hafif ve nadiren görüldüğünü bildirirken, Welborn ve arkadaşları (17) refrakter AML'li 37 yetişkin hastaya karboplatin uygulaması sonucu bunlardan 12'sinde fatal düzeyde toksisite ortaya çıktığını, bu 12 hastadan dördünün intraserebral hemoraji, üçünün infeksiyon, beşinin ise karaciğer ve/veya böbrek toksisitesi nedeniyle öldüğünü bildirmişlerdir.

Sesamum indicum L. (Pedaliaceae), susam adıyla bilinen, vatanı Hindistan olmakla beraber Asya, Avrupa ve Türkiye'de çok eski devirlerden beri yetiştirilen bir bitkidir (18). Tokat ve Amasya illerinde (19), Ege ve Akdeniz bölgelerinde (20) kültür bitkisi olarak üretilmektedir. Uçucu yağ içermez. Tohumlarından % 45-65 civarında susam yağı elde edilebilir. Susam yağı; soluk sarı renkli, hemen hemen kokusuz, alkolde az, eter ve petrol eterinde kolaylıkla çözünen bir sıvıdır. Halk arasında küncü, şirik yağı, şırlan yağı, şırlağan yağı isimleriyle bilinir. Bileşiminde % 37-50 oleik asit, % 7-10 palmitik asit, % 37-50 linoleik asit, % 2-3

stearik asit ve % 0.5-1.5 araşidik asit bulunur. Ayrıca sesamol 1-19 mg/100 g, sesamin 600-1225 mg/100 g, sesamolin 80-430 mg/100 g ve E vitamini 0.66 mg/g bulunmaktadır. Müshil amacıyla, ayrıca bazı preparatların hazırlanmasında çözücü olarak kullanılmaktadır. Türkiye'de yemek yağı şeklinde de kullanılmaktadır. Konya bölgesinde geleneksel olarak antidiyabetik amaçla hastalara verildiği bildirilmiştir (18,21). *Sesamum indicum* L.'nin sıcak su (dekoksasyon) ve metanol ekstraktlarının diyabetli farelerde kan glikoz seviyesini düşürdüğü (22), sıçan kan hemoglobin seviyesini yükselttiği (23), Kore'de kanseri önleyici amaçla kullanıldığı, fakat yapılan bir çalışma ile böyle bir etkiye sahip olmadığı (24) gösterilmiştir.

Kereviz tohumu, *Apium graveolens* L. (Umbelliferae) türünün kurutulmuş olgun meyvesidir. Kereviz adıyla bilinir. Halk arasında gaz söktürücü, idrar artırıcı, iştah açıcı ve adet söktürücü olarak kullanılmaktadır (18). Türkiye'de Gümüşhane ili civarında yetiştiği bildirilmektedir (19). Kereviz tohumu (meyvesi); % 2-3 uçucu yağ, % 15 sabit yağ, kumarin, furokumarin, (apigenin), alkaloid ve 17 mg/100 g C vitamini içerir. *Apium graveolens* L.'nin antiinflamatuvar etkili olduğu bildirilmiştir (25). Mısır halk tıbbında *Apium graveolens* L.'nin antihelmintik olarak kullanıldığı, fakat yapılan bir çalışmada (26) bu etkisinin gözlenmediği rapor edilmiştir. Metabolizmaları esnasında karaciğer sitokrom p450 enzimlerine ihtiyaç duyan bileşiklerden olan pentobarbital, parasetamol ve aminopirin verilmiş farelerde *Apium graveolens* L. ekstrelerinin sitokrom p450 enzim ihtiyacını anlamlı derecede düşürdüğü (27), *Apium graveolens* L. ekstrelerinden elde edilen sedanolide, senkyunolide - N, senkyunolide - J, 3 - hydroxymethyl - 6 - methoxy - 2,3 - dihydro - 1H - indol - 2 - ol, L - tryptophan ve 7 - [3 - (3,4 - dihydroxy - 4 - hydroxymethyl - tetrahydro - furan - 2 - yloxy) - 4,5-dihydroxy - 6 - hydroxymethyl - tetrahydro - pyran - 2- yloxy] - 5 - hydroxy - 2 - (4 - hydroxy - 3 - methoxy - phenyl) - chromen - 4 - one bileşiklerinin COX-I ve COX-II inhibisyonu yaptığı, son iki bileşiğin antioksidan etki gösterdiği, ayrıca ilk üç bileşiğin de güçlü bir şekilde topoizomeraz-I ve topoizomeraz-II enzimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir (28). Ayrıca *Apium graveolens* L.'nin metanol, petrol eteri ve aseton ekstraktlarının karbon tetraklorürle (CCl₄) oluşturulmuş deneysel karaciğer

toksitesinde anlamlı derecede karaciğeri koruyucu etki gösterdiği (29), aynı etkiye parasetamol ve tiyoasetamid'le oluşturulmuş deneysel karaciğer toksiteslerinde de sahip olduğu (30) *Apium graveolens* L.'nin 136.4 mg/kg düzeyinde E vitamini içerdiği (31), metanol ekstresinin mosquitocid, nematosid ve antifungal aktivite gösterdiği (32) rapor edilmiştir. *Apium graveolens* L.'nin analjezik etkili olduğu ancak antiinflamatuvar aktivite göstermediği (33), farelerde deneysel mide kanseri gelişimini önlediği (34), izole sıçan torasik aortası üzerinde yapılan bir çalışmada (35) da Ca⁺² kanallarını bloke ederek vazodilatasyona neden olduğu bildirilmiştir.

Karboplatin gibi ilaçlar, karaciğer ve böbrek gibi majör organlara farklı derecelerde zarar vermelerine rağmen kanser tedavisi için kullanılmaktadırlar. Bu durumda organ toksisitesini en aza indirmeye çalışmak, tedavinin sağlıklı yürütmesi ve hasta sağlığı açısından gereklidir. Öztürk ve arkadaşları (36) *Sesamum indicum* L. ve *Apium graveolens* L.'nin Türkiye'de karaciğeri koruyucu olarak etnofarmakolojik kullanımının olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, karaciğeri koruyucu etki elde etmek amacıyla etnofarmakolojik olarak kullanılan susam ve kerevizin, deneysel karboplatin hepatotoksitesinde koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığını sıçanlar üzerinde C ve E vitaminleri ile karşılaştırmalı olarak araştırılmak amaçlanmıştır.

Yöntem

Bitki materyali

Sesamum indicum L. ve *Apium graveolens* L. meyveleri Van'daki baharatçılardan temin edildi. Bitki meyveleri botanist Dr.Fevzi Özgökçe (Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Öğretim Üyesi) tarafından tanımlanarak referans için örnek bitki meyveleri laboratuvarında (örnek no sıra ile B-01, B-15) saklandı.

Bitki materyallerinin ekstraksiyonu

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

kullanıldı. Bu işlemler susam sabit yağı (SSY) için ayrı, kereviz sabit yağı (KSY) için ayrı olarak yapıldı.

Kimyasallar

Karboplatin; Carboplatin DBL[®], ORNA İlaç, C vitamini; Redoxon[®]. Roche ve E vitamini; Evigen[®], Aksu-Farma'dan sağlandı.

Deney hayvanları

Bu çalışmada Sprague-Dawley ırkı 150-180 gram ağırlığında erkek ve dişi sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edildi. Sıçanlar, 12 saat ışık 12 saat karanlık ritminde ışıklandırılan, 22±2°C'deki odalarda, çeşme suyu ve standart pelet yem (Van Yem Fabrikası) ile beslendi, yem ve su alımı serbest bırakıldı. Deney hayvanları standart plastik kafeslerde (Değişim Ltd, İstanbul) barındırıldı. Çalışma yapılmadan önce Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar sayısı: 2002/03-06).

Deney prosedürü

Her birinde altışar adet olacak şekilde, her iki cinsiyetten 36 adet sıçan altı gruba ayrıldı. I. gruba (normal kontrol grubu) 0.2 mL serum fizyolojik (SF), II. gruba 25 mg/kg karboplatin, III. gruba 25 mg/kg karboplatin+50 mg/kg C vitamini, IV. gruba 25 mg/kg karboplatin+50 mg/kg E vitamini, V. gruba 25 mg/kg karboplatin+1.0 mL/kg SSY ve VI. gruba 25 mg/kg karboplatin+0.5 mL/kg KSY, çalışma süresince (beş gün), günde bir kez, intraperitoneal (i.p.) yolla uygulandı. Özbek ve arkadaşları (37) yapmış oldukları bir çalışmada SSY'nın 12.8 ml/kg dozunda bile deney hayvanlarında öldürücü (lethal) bir etki göstermediğini, bu yüzden SSY'nın lethal doz düzeylerinin hesaplanmadığını, KSY LD₁ değerinin ise 0.789 mL/kg olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda SSY dozu rasgele olarak 1.0 mL/kg dozunda olacak şekilde ve KSY dozu ise LD₁ dozunun altında yani 0.5 mL/kg olacak şekilde belirlendi. Karboplatin dozu ve çalışma süresi Teicher ve arkadaşlarının (38) çalışması, C vitamini ve E vitamini dozları Meier-Bratschi ve arkadaşlarının çalışması (39) referans alınarak tespit edildi.

Hayvanlar çalışma süresince günlük olarak gözlemlendi. Çalışmanın bitiminde (altıncı gün) hafif eter anestezisi altında sıçanlardan intrakardiyak yolla kan alınarak serumu ayrıldı; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve indirekt bilirubin değerlerine bakıldı. Sıçanlar çalışma süresince her gün tartılarak vücut ağırlıkları kaydedildi. Vücut ağırlığındaki günlük değişim aşağıdaki formüle göre 100 üzerinden standardize edilerek kaydedildi:

$$\text{Vücut ağırlığı değişimi (\%)} = 100 \times (\text{Ağırlık}_n - \text{Ağırlık}_{ilk}) / \text{Ağırlık}_{ilk}$$

Ağırlık_{ilk}: birinci gün ölçülen vücut ağırlığı.

Ağırlık_n: 2., 3., ... 6. gün ölçülen vücut ağırlığı.

Karaciğer fonksiyonlarının ölçümü

Serum ALT, ALP, AST direkt ve indirekt bilirubin konsantrasyonları, Roche Modular Autoanalyzer cihazında ölçüldü.

Karaciğerin histopatolojik incelemesi

Sıçanlara ait karaciğerler % 10'luk tamponlu-formalin ile fikse edilip parafin bloklara gömüldü. Dört µm kalınlığında kesilerek Hematokslen-Eozin ile boyandı ve preparatlar histolog ve patolog iki ayrı uzman tarafından (birbirinden habersiz olarak) incelendi.

İstatistiksel analiz

Grupların serum enzim seviyeleri ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Verilere One-sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılım yönünden analizleri yapıldı. Buna göre istatistiksel analiz için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Bu testte anlamlı çıkan gruplara post-hoc Tukey HSD (Honestly significant difference) testi uygulandı ve P<0.05 olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (40).

Bulgular

Sıçan karaciğerlerinin makroskopik ve histopatolojik yönden incelenmesinde patolojik bulguya rastlanmamıştır.

Çalışma gruplarının karaciğer fonksiyonları ile ilgili biyokimya sonuçları Tablo'da verilmiştir. Buna göre serum ALT, ALP, AST ve indirekt bilirubin düzeyleri incelendiğinde, karboplatin grubunda;

serum ALT seviyesinin SF kontrol grubuna göre yüksek olduğu, serum ALP seviyesinin SF kontrol grubu ve diğer gruplara göre yüksek olduğu, serum AST seviyesinin SSY grubunda diğer gruplara göre yüksek olduğu, serum indirekt bilirubin seviyesinin karboplatin grubunda C vitamini grubu hariç diğer çalışma gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir.

SF, karboplatin ve SSY gruplarındaki hayvanların vücut ağırlıklarının çalışma süresince birbirine paralel seyrettiği, yalnızca çalışmanın son gününde karboplatin grubundaki hayvanların vücut ağırlığında bir azalma olduğu izlenmektedir. KSY, C vitamini ve E vitamini gruplarındaki hayvanların vücut ağırlığının ise SF grubuna göre çalışma süresince tedricen azaldığı görülmektedir. En çok ağırlık kaybı KSY grubunda gözlenmektedir. Deney gruplarında çalışmanın ilk günü yapılan vücut ağırlığı ölçümü ile son günü yapılan vücut ağırlığı ölçümü arasındaki % fark hesaplanarak aşağıda verilmiştir:

SF kontrol grubu:	% +2.42,
Karboplatin grubu:	% -2.29,
C vitamini grubu:	% -8.03,
E vitamini grubu:	% -9.36,
SSY grubu:	% +0.63.
KSY grubu:	% -10.85.

("+" simgesi vücut ağırlığındaki artışı, "-" simgesi ise azalmayı göstermektedir).

Tartışma ve sonuç

Yalnızca karboplatin verilen gruba ait histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde karboplatinin ışık mikroskobu düzeyinde belirgin bir organ ve doku toksisitesi yapmadığı, serum ALT, ALP ve indirekt bilirubin düzeyleri dikkate alındığında ise karboplatinin biyokimyasal enzimler yönünden istatistiksel olarak anlamlı hepatotoksik etkiye neden olduğu görülmektedir. Karboplatin grubu serum AST değeri SF kontrol grubundan yüksek olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca karboplatin grubu direkt bilirubin seviyesi de SF kontrol grubundan düşük olarak tespit edilmiş, fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sayılan bu bulgular yine karaciğer toksisitesini

Tablo. Çalışma gruplarına ait biyokimya sonuçları (ortalama ± standart sapma)

Gruplar	ALT	ALP	AST	İ. bilirubin
Serum fizyolojik	35.33 ± 08.52	274.00 ± 100.41	137.33 ± 14.92	0.017 ± 0.008
Carboplatin	54.00 ± 09.56 ^a	829.50 ± 119.81 ^a	159.66 ± 18.47	0.085 ± 0.016 ^a
C vitamini	41.33 ± 05.53	368.50 ± 061.64 ^b	129.83 ± 18.73	0.060 ± 0.029 ^a
E vitamini	37.40 ± 08.73	346.40 ± 150.30 ^b	112.20 ± 20.36 ^b	0.028 ± 0.021 ^b
Susam sabit yağı	47.33 ± 11.97	478.50 ± 182.62 ^b	201.33 ± 31.02 ^{abcd}	0.045 ± 0.010 ^b
Kereviz sabit yağı	52.33 ± 18.50	421.33 ± 088.29 ^b	173.66 ± 00.57 ^{cd}	0.047 ± 0.005 ^b
ANOVA F-değeri	2.867	14.423	13.424	10.315
p-değeri	0.035	0.000	0.000	0.000

Post-hoc Tukey HSD (Tukey's honestly significant difference test) sonuçları:

a: serum fizyolojik grubuna göre P<0.05, b: Carboplatin grubuna göre P<0.05, c: Vitamin C grubuna göre P<0.05, d: Vitamin E grubuna göre P<0.05

destekler yönde değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarına ait karaciğerlerin ışık mikroskobu incelemesinde histopatolojik bir değişikliğin gözlenmemesi, fakat enzim düzeyinde anlamlı bulguların olması; karaciğer dokusundaki değişikliklerin ultrastrüktürel düzeye sınırlı kaldığı şeklinde yorumlanmıştır. Çalışma sonuçları bu yönüyle Chang, Wiedemann ve Bacha'nın sonuçları ile paralellik göstermiştir (4,14,15).

C vitamini ve E vitamini gruplarından elde edilen biyokimyasal veriler ise bunların karboplatine bağlı karaciğer hasarını önlediği yönünde değerlendirilmiştir. C vitamini ve E vitamininin karboplatin toksisitesine karşı karaciğer üzerindeki koruyucu etkisi; güçlü antioksidan özelliklerine bağlanmıştır.

Serum ALP değerleri dikkate alındığında karboplatin grubuna ait ALP değerlerinin SF kontrol ve diğer çalışma gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu, C vitamini, E vitamini, SSY ve KSY gruplarında ise kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. Bu bulgular karboplatinin karaciğerin hepatobiliyer yapısına zarar vermiş olabileceği, diğerlerinin ise bu zararı önlemiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (41).

SF kontrol grubu, vitamin C ve vitamin E grupları, SSY ve KSY gruplarına ait karaciğer dokularında da histopatolojik yönden herhangi bir patolojiye rastlanmamış, serum ALT değerleri arasında SF kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen SSY ve KSY gruplarına ait serum ALT değerlerinin yüksek olduğu dikkati çekmiştir. SSY ve KSY gruplarına ait serum AST değerlerinin SF

kontrol ve vitamin gruplarından anlamlı derecede yüksek oluşu, serum indirekt bilirubin seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da yüksek çıkması, SSY ve KSY'nin karboplatine bağlı karaciğer toksisitesi üzerinde yeterli derecede koruyucu bir etkiye sahip olmadığı şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları bu yönüyle Ahmed ve arkadaşlarının (29) ve Singh ve Handa'nın (30) çalışmaları ile paralellik göstermemiştir. KSY ve SSY'nin sıçanlar üzerinde karboplatin grubuna göre karaciğeri kısmen de olsa iyileştirici olarak gözükmeleri içerdikleri E vitaminine ve bu vitaminin antioksidan etkisine bağlanmıştır (18,31).

Sonuç olarak, deney hayvanlarına beş gün süreyle karboplatin uygulamasının biyokimyasal veriler dikkate alındığında sıçan karaciğerinde hasara yol açtığı, buna karşılık karboplatinle birlikte C vitamini veya E vitamini uygulamasının karaciğer fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği, SSY ve KSY'nin ise karboplatine bağlı karaciğer toksisitesi üzerinde yeterli derecede iyileştirici bir etkiye sahip olmamakla beraber karaciğer toksisitesini kısmen önleyebildikleri söylenebilir.

Kaynaklar

1. Katzung BG. Basic&Clinical Pharmacology, In: Cancer Chemotherapy. 6th edition, Ed. Salmon SE, Sartorelli AC. Lebanon; 1995, p. 831.
2. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt I, dokuzuncu baskı, Ankara: Hacettepe Taş; 2000.
3. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Oncology 2000;59:24-7.

4. Chang AY, Hui L, Asbury R, Boros L, Garrow G, Rubins J. Ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) in metastatic and refractory breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44 Suppl:S26-8.
5. Shi TZ, Yan JL. Therapeutic effect of carboplatin and etoposide combinative therapy on 123 lung cancer cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1994;16:384-6.
6. Hardman GJ, Limbird Lee E, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. In: Antineoplastic agents. 9th ed. Ed. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA et al. International edition: The McGraw-Hill Companies; 1996, p.1237.
7. Holland HK, Dix SP, Geller RB, Devine SM, Heffner LT, Connaghan DG, et al. Minimal toxicity and mortality in high-risk breast cancer patients receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin plus autologous marrow/stem-cell transplantation and comprehensive supportive care. *J Clin Oncol* 1996;14:1156-64.
8. Ghali R, Williams SF, Valentino LA, Feingold J, Korenblit AD, Adler SS, et al. Tandem peripheral blood progenitor cell transplants as initial therapy for metastatic breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 1995;1:40-6.
9. Jones RB, Shpall EJ, Ross M, Coniglio D, Affronti ÖML, Peters WP. High-dose carboplatin, cyclophosphamide, and BCNU with autologous bone marrow support: Excessive hepatic toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:155-6.
10. Demirer T, İlhan O, Mandel NM, Arat M, Gunel N, Celebi H, et al. A phase I dose escalation study of high-dose thiotepa, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with solid tumors and hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:697-703.
11. Welborn JL, Kopecky KJ, Meyers FJ, Veith R, Shurafa M, Doroshow JH, et al. Carboplatin infusion in relapsed and refractory acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group trial. *Leukemia* 1995;9:1126-9.
12. Chu G, Mantin R, Shen YM, Baskett G, Sussman H. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin: Toxicity and management. *Cancer* 1993;72:3707-14.
13. Ettinger LJ, Krailo MD, Gaynon PS, Hammond GD. A phase I study of carboplatin in children with acute leukemia in bone marrow relapse. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1993;72:917-22.
14. Wiedemann GJ, d'Oleire F, Knop E, Eleftheriadis S, Bucky P, Feddersen S, et al. Ifosfamide and carboplatin combined with 41.8 degrees C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. *Cancer Res* 1994;54:5346-50.
15. Bacha DM, Caparros-Sison B, Allen JA, Walker R, Tan CT. Phase I study of carboplatin (CBDCA) in children with cancer. *Cancer Treat Rep* 1986;70:865-9.
16. Ettinger LJ, Ivy P, Gaynon PS, Ettinger AG, Liu-Mares W, Krailo MD. A phase II study of carboplatin as a treatment for children with acute leukemia recurring in bone marrow: A report of the Children's Cancer Group. *Cancer* 1986;80:311-6.
17. Welborn JL, Kopecky KJ, Meyers FJ, Veith R, Shurafa M, Doroshow JH, et al. Carboplatin infusion in relapsed and refractory acute myeloid leukemia-a Southwest Oncology Group trial. *Leukemia* 1995;9:1126-9.
18. Baytop T. Therapy with medicinal plants in Turkey. 2nd edition, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
19. Zeybek N. Medical plants of Turkey (I. The North-Eastern "Pontus" of Anatolia). First Edition, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Neşriyatı; No: 8, 1960.
20. Kurucu S, Işık Ç. Akdeniz bölgesi susam tohumlarında (*Sesamum indicum* L.) yağ asitleri ve sesamolin analizi. İçinde: Maksut Coşkun, editör. XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Proceedings of The XIth Symposium on Plant Originated Crude Drugs. 1996 May 22-24; Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 1996. p. 226-231.
21. Akgül A. Baharat Bilimi & Teknolojisi. Birinci Baskı, Ankara; Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları: No: 15, 1993.
22. Takeuchi H, Mooi LY, Inagaki Y, He P. Hypoglycemic effect of a hot-water extract from defatted sesame (*Sesamum indicum* L.) seed on the blood glucose level in genetically diabetic KK-Ay mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001;65:2318-21.
23. Anila L, Vijayalakshmi NR. Beneficial effects of flavonoids from *Sesamum indicum*, *Embllica officinalis* and *Momordica charantia*. *Phytother Res* 2000;14:592-5.
24. Yun TK. Update from Asia. Asian studies on cancer chemoprevention. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:157-92.
25. Özkal N, Atasü (Sayron) E. Doğal bileşiklerin etkilerine örnekler. İçinde: K. Hüsnü Can Başer, editör. IX. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Proceedings of the 9th Symposium on Plant Drugs; 1991 May 16-19; Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Yayınları; 1992. p. 188-197.
26. El Garhy MF, Mahmoud LH. Anthelmintic efficacy of traditional herbs on *Ascaris lumbricoides*. *J Egypt Soc Parasitol* 2002;32:893-900.
27. Jakovljevic V, Raskovic A, Popovic M, Sabo J. The effect of celery and parsley juices on pharmacodynamic activity of drugs involving cytochrome P450 in their metabolism. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2002;27:153-6.
28. Momin RA, Nair MG. Antioxidant, cyclooxygenase and topoisomerase inhibitory compounds from *Apium graveolens* Linn. seeds. *Phytomedicine* 2002;9:312-8.
29. Ahmed B, Alam T, Varshney M, Khan SA. Hepatoprotective activity of two plants belonging to the Apiaceae and the Euphorbiaceae family. *J Ethnopharmacol* 2002;79:313-6.
30. Singh A, Handa SS. Hepatoprotective activity of *Apium graveolens* and *Hygrophila auriculata* against paracetamol and thioacetamide intoxication in rats. *J Ethnopharmacol* 1995;49:119-26.
31. Ching LS, Mohamed S. Alpha-tocopherol content in 62 edible tropical plants. *J Agric Food Chem* 2001;49:3101-5.
32. Momin RA, Nair MG. Mosquitocidal, nematicidal, and antifungal compounds from *Apium graveolens* L. seeds. *J Agric Food Chem* 2001;49:142-5.
33. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol* 1998;60:117-24.
34. Zheng GQ, Kenney PM, Zhang J, Lam LK. Chemoprevention of benzo[a]pyrene-induced forestomach cancer in mice by natural phthalides from celery seed oil. *Nutr Cancer* 1993;19:77-86.

35. Ko FN, Huang TF, Teng CM. Vasodilatory action mechanisms of apigenin isolated from *Apium graveolens* in rat thoracic aorta. *Biochim Biophys Acta* 1991;1115:69-74.
36. Öztürk Y, Başer KHC, Aydın S. Hepatoprotective (antihepatotoxic) plants in Turkey. İçinde: K. Hüsnü Can Başer, editör. IX.Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı. Proceedings of the 9th Symposium on Plant Drugs; 1991 May 16-19; Eskişehir, Anadolu Üniversitesi Yayınları; 1992. p. 40-50.
37. Özbek H, Öztürk M, Öztürk A, Ceylan E, Yener Z. Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. *East J Med* 2004;9:4-6.
38. Teicher BA, Holden SA, Herman TS, Epelbaum S Pardee AB, Dezube B. Efficacy of pentoxifylline as a modulator of alkylating agent activity in vitro and in vivo. *Anticancer Res* 1991;11:1555-60.
39. Meier-Bratschi A, Lutz WK, Schlatter C. Methylation of liver DNA of rat and mouse by N-nitrosodimethylamine formed in vivo from dimethylamine and nitrite. *Food Chem Toxicol* 1983;21:285-9.
40. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*, 8. baskı, Ankara; Hatiboğlu Yayınevi: 1998.
41. Murray RK, Granner DK, Mayes PA Rodwell VW. Harper's Biochemistry. In: *Enzymes. General Properties*. 25th edition. Rodwell VW, Kennelly PJ. USA: 2000: p:83.