

***Urtica dioica* L. (Isırgan Otu)'nin Metanol ve Su Ekstraktının 7,12-dimetilbenz(a)antrasen Uygulanan Tavşan Tüylerindeki İz Element Seviyeleri Üzerine Etkileri**

İdris TÜREL *  Ali ERTEKİN ** Gökhan OTO *** F. Çağlar ÇELİKEZEN ** Semih YAŞAR **

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji-Toksikoloji AD, Van - TÜRKİYE

** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya AD, Van - TÜRKİYE

*** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, Van - TÜRKİYE

Makale Kodu (Article Code): 2009/027-A

Özet

Bu çalışmada, *Urtica dioica* L.'nin, bir karsinojenik madde olan polisiklik aromatik hidrokarbonlardan 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) uygulanan tavşanların tüylerindeki iz element (Zn, Cu, Mn, Fe) konsantrasyonlarına etkileri araştırıldı. Her biri yedişer tavşandan oluşan üç deneme ve bir kontrol grubu oluşturuldu. A grubuna 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (0,5 ml/kg/gün), B grubuna 0,5 ml/kg/gün DMBA+0,2 ml/kg/gün dozunda ısırgan otu metanol ekstraktı, C grubuna 0,5 ml/kg/gün DMBA+0,5 ml/kg/gün dozunda ısırgan otu sulu ekstraktı ve kontrol grubuna ise fizyolojik tuzlu su ile hazırlanan %10'luk dimetilsülfoksit çözeltisinden 0,5 ml/kg/gün dozunda İM olarak beş ay süreyle uygulandı. Yapılan ölçümlerde Cu düzeylerinde gözlenen azalmalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bulundu (P<0.01). Fe düzeylerinde DMBA+*Urtica dioica* L'nin sulu ekstraktı uygulanan grupta kontrol grubuna göre ölçülen azalma istatistik açıdan önemli bulundu (P<0.05). Sonuç olarak, *Urtica dioica* L'nin metanol ve sulu ekstraktlarının uygulandığı deneme gruplarında tüy iz element seviyeleri kontrol verilerine göre düşük, DMBA grubuna göre yüksek bulundu. Bu bağlamda *Urtica dioica* L'nin DMBA'nın neden olduğu zararlı etkilere karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: *Urtica dioica* L., 7,12-Dimetilbenz(a)antrasen, Tavşan, Tüy, İz element

The Effects of Nettle herb (*Urtica dioica* L.) on the Levels of Trace Elements in the Rabbit Fur Treates with 7,12-dimethylbenzanthracene

Summary

In this study the effect of nettle herb (*Urtica dioica* L.) on the levels of trace element (Zn, Cu, Mn, Fe) in the rabbit fur treated with 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) were investigated. The rabbit were divided into three experimental groups and one control group, each group contained seven rabbits. DMBA (0.5 ml/kg/day) were administreated IM to group A as carcinogenic compound. DMBA (0.5 ml/kg/day) were administreated IM as carcinogenic compound plus methanol extract of nettle herb (0.2 ml/kg/day) to group B, DMBA (0.5 ml/kg/day) were administreated IM as carcinogenic compound plus water extract of nettle herb (0.5 ml/kg/day) to group C and 10% dimethylsulphoxide (0.5 ml/kg/day) dissolved in normal saline solution were administrated to control group. All of the treatments were performed for five mounths to each group. The decreases in Cu levels were significant when compared with that of control group (P<0.01). The decreases in Fe levels in water extract of DMBA+*Urtica dioica* L. was statistically significant compared with that of control group (P<0.05). In conclusion, fur trace element levels of groups treated with methanol or water extract of *Urtica dioica* L. were less compared with that of control group but were higher compared with that of DMBA group. It was thought that *Urtica dioica* L. can have protective effect against damage caused by DMBA.

Keywords: *Urtica dioica* L., 7,12-Dimethylbenzanthracene, Rabbit, Fur, Trace element

GİRİŞ

Son yıllarda çeşitli hastalıkların önlenmesinde, koruyucu amaçla tıbbi bitkilerin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu amaçla kullanılan bitkilerden

biri olan *Urtica dioica* L. (ısırgan otu) Urticaceae familyasına ait bir bitkidir. *Urtica dioica* L.'nin yaprak ve tohumları ekzama, apse, yara, basur, karaciğer



İletişim (Correspondence)



+90 432 2251128/1571



iturel@yyu.edu.tr

yetmezliği, romatizmal ağrılar, iç hastalıkları, diyabet, deri enfeksiyonları, burun kanamaları ve kanser gibi pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır ^{1,2}. *Urtica dioica* L. mide-bağırsak tümörleri ³, özefagus kanseri ⁴, prostat ^{5,6} tedavisinde profilaktik amaçla kullanılmaktadır. Kanter ve ark. ⁷ *Urtica dioica* L tohumlarının Türkiye'nin birçok bölgesinde ilerlemiş kanser hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanıldığını bildirmektedir.

Bilinen en güçlü karsinogenler olan polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), değişik dokularda ve hayvan türlerinde tümör meydana getirmektedirler. Deriye uygulandıklarında papillom ve deri kanserleri, deri altına enjekte edildiklerinde sarkomlar, oral yolla alındıklarında bağırsak karsinomları ve bazı organ tümörlerini meydana getirmektedirler. PAH'lar tümör başlatıcı, geliştirici ve ilerletici özellikleri olan potent karsinogenlerdir. Aynı zamanda deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda bu maddelerin immun sistemi baskılayıcı oldukları gösterilmiştir. Karsinogenik potansiyellerinin yüksek oluşu da bu immünotoksik etkilerine bağlanmaktadır ⁸.

İz elementler, organizmada pek çok önemli olayda katalitik, enzimatik ve yapısal faaliyetlere katılan, besin ve su ile dışarıdan alınması gereken anorganik maddelerdir. Organizmaya giren iz elementler çeşitli kan proteinlerine bağlanarak bütün dokulara dağılırlar. İz element miktarı beslenme, yaş, hastalık, ekoloji gibi çeşitli faktörlerle yakından ilgilidir. Özellikle Zn, Cu ve Mn, enfeksiyon hastalıklarında immünite faktörleri ve kansere karşı koruyucu olarak önem taşımaktadırlar ⁹.

Saç ve tüylerdeki iz element konsantrasyonları klinisyenler tarafından vücuttaki element profilini yansıttığı için, besinsel noksanlık belirtilerini ortaya koymak amacıyla kullanılmaktadırlar. Çeşitli kanser türlerinde iz element konsantrasyonları diagnoz açısından önemli bir kriterdir. Kanserli hastaların çeşitli dokularındaki iz element konsantrasyonlarının saptandığı pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, vücudun element durumunu tespit etmek için, örneğin elde edilmesi ve hazırlanmasının kolaylığı, diğer biyopsi materyallerine göre bozulma komplikasyonlarının en alt seviyede olması gibi avantajlarından dolayı, saç ve tüyler tercih edilen materyallerdir. İz elementlerden özellikle Zn ve Cu kanser teşhisinde öne çıkmaktadır ⁹⁻¹¹.

Bu çalışma, kanserojen bir ajan olan polisiklik aromatik hidrokarbonlardan 7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) uygulanan tavşanların tüylerindeki iz element

konsantrasyonları üzerine *Urtica dioica* L.'nin etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali

Bu çalışmada hayvan materyali olarak 28 dişi Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Tavşanlar Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinden temin edildi. Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Sayı: 2005/002).

Bitki Materyali

Çalışmamızda kullanılan bitki materyalini oluşturan ısırgan otu bitkisi Van/Edremit ilçesinden Mayıs-Haziran aylarında toplandı. Örnek tür tayini, Dr. Fevzi Özgökçe (YYÜ, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü) tarafından yapıldı ve bitki örnekleri YYÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Herbaryumuna S12941 kayıt numarası ile kaydedildi.

Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Toplanan bitkiler gölgede kurutularak elektrikli değirmende iyice öğütüldü ve 0.4 mm'lik elekten geçirildi, elekten geçirilen bitki materyali renkli cam kavanozlarda gölgelik ortamda kullanımına kadar saklandı. Uygulamaya başlanmadan önce elekten geçirilen ısırgan otu bitkisi metanol ekstraktı, dijestan tarzında 50°C'ye ayarlı sokalet cihazında 12 saat süre ile ekstraksiyona tabi tutuldu. İşlem sonucunda elde edilen ekstrakt evapore edilerek metanolünden ayrıştırıldı. Daha önceden darası alınan balon jodede biriktirilen ekstraktın verimi %12.5 olarak tespit edildi. Elde edilen ısırgan otu bitkisi ekstraktı %2'lik Tween 80 solüsyonunda çözüldürüldü ve 1 ml'sinde 175 mg bulunan ısırgan otu metanol ekstraktı, 0.2 ml/kg/gün dozunda İM olarak uygulandı. Isırgan otu bitkisi sulu ekstraktı için 2 gr bitki tartıldı ve 100 cc'lik beher içine konuldu. Kaynatılmış ve 60°C'ye soğutulmuş distile sudan 100 cc alınarak, beher içinde bulunan 2 gr'lık ısırgan otu bitkisi üzerine damla tarzında döküldü ve 60°C'ye ayarlanmış Benmaride 1 saat süreyle cam bagetle karıştırılarak bekletildi. Bunu izleyerek Benmariden çıkarılan beher içindeki ısırgan otu-su karışımı soğumaya terk edildi. Tamamen soğuduktan sonra ısırgan otu-su karışımı Whatman No: 1 süzgeç kağıdından steril kaba süzüldü ve kullanıma hazır hale getirildi. Isırgan otunun su ekstraksiyonu günlük olarak hazırlandı ve 0.5 ml/kg dozda İM olarak uygulandı ¹².

Kimyasalların Hazırlanması

Çalışmada toksikasyon oluşturmak için kullanılan DMBA %10'luk dimetilsülfoksit (DMSO)'te çözüldü-rüldü ve bu çözeltili şekilde uygulandı ¹³.

Deney Prosedürü

Tavşanlar 15 gün yem ve adaptasyon amacı ile bekletildikten sonra denemeye alındılar ve bu amaç için dört gruba ayrıldılar.

Kontrol grubu (n=7): Fizyolojik tuzlu su ile hazırlanan %10'luk DMSO çözeltisi 0.5 ml/kg/gün dozunda İM olarak uygulandı.

DMBA uygulama A grubu (n=7): %10'luk DMSO'da çözüldürülmüş olan DMBA maddesi 0.5 ml/kg/gün şeklinde İM olarak verildi.

DMBA+Isırgan otu metanol ekstraktı uygulama B grubu (n=7): 0.5 ml/kg/gün DMBA maddesi ve 0.2 ml/kg/gün dozunda ısırgan otu metanol ekstraktı İM olarak uygulandı.

DMBA+Isırgan otu sulu ekstraktı uygulama C grubu (n=7): 0.5 ml/kg/gün DMBA maddesine ilaveten 0.5 ml/kg/gün dozunda ısırgan otu sulu ekstraktı İM olarak uygulandı.

fotometresinde Zn, Cu, Mn ve Fe analizleri yapıldı.

İstatistik Metodu

Elde edilen verilerin analizi, ONE WAY-ANOVA kullanılarak yapıldı ¹⁶. Hangi grupların birbirlerinden farklı olduğu Duncan testi ile belirlendi. Sonuçlar; ortalama ± standart hata (x±Sx) olarak verildi.

BULGULAR

DMBA uygulanan tavşanların tüylerindeki iz element konsantrasyonları *Tablo 1*'de gösterildi.

Çalışma sonucunda, Cu konsantrasyonlarında kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistik olarak önemli bir fark olduğu tespit edildi (P<0.01). Kontrol grubuna göre A, B ve C gruplarında 90 ve 150. günlerde önemli düşüşler tespit edildi. Çinko ve Mn konsantrasyonları bakımından kontrol grubuna göre gruplar arasında 90 ve 150. günlerde istatistik olarak önemli bir fark gözlenmedi. Demir konsantrasyonları ise kontrol grubuna göre A ve B grubunun 90 ve 150. günleri ile C grubunun 150. günleri arasında istatistik olarak fark olmadığı, C grubunun 90. gününde istatistik olarak önemli farkın olduğu bulundu (P<0.05). C grubunun 90. gününde diğer gruplara göre önemli oranda düşüş olduğu saptandı.

Tablo 1. Deneme ve kontrol grubu tavşanların tüylerindeki iz element düzeyleri (x±Sx)

Table 1. The levels of trace elements in rabbit fur treated and control groups (mean±SE)

Deneme Grupları	Cu		Zn		Mn		Fe		n
	90. Gün **	150. Gün **	90. Gün ns	150. Gün ns	90. Gün ns	150. Gün ns	90. Gün *	150. Gün ns	
A Grubu	2.95±0.10 b	2.48±0.48 c	38.54±1.31	42.29±4.24	0.21±0.02	0.20±0.04	9.23±0.63 a	8.79±0.63	7
B Grubu	3.12±0.27 b	2.82±0.22 bc	42.88±4.01	43.08±4.12	0.18±0.03	0.22±0.02	8.52±1.26 a	7.62±0.43	7
C Grubu	3.58±0.32 b	3.85±0.26 ab	46.41±4.63	51.94±5.87	0.15±0.02	0.22±0.05	4.95±0.51 b	9.39±0.66	7
Kontrol	4.80±0.50 a	4.80±0.50 a	40.54±4.35	40.54±4.35	0.24±0.05	0.24±0.05	8.40±1.10 a	8.40±1.10	7

ns: önemsiz, * P<0.05, ** P<0.01

a,b,c: Aynı sütundaki farklı harfle gösterilen gruplar arası fark önemlidir (P<0.05)

A Grubu: 7,12-dimetilbenz(a)antrasen uygulanan grup

B Grubu: DMBA + *Urtica dioica* L'nin metanol ekstraktı uygulanan grup

C Grubu: DMBA + *Urtica dioica* L'nin sulu Ekstraktı uygulanan grup

Örnekleme

Çalışma süresi 150 gün olarak ayarlandı ¹⁴. Tavşanların vücudunun sırt bölgesinden denemenin 90 ve 150. günlerinde 2-3 gr kadar tüy örnekleri alındı.

İz Element Tayini

Tüy örnekleri Szymkiewicz ve ark.¹⁵ tarafından bildirilen metoda uygun olarak analizler için hazırlandı. UNICAM marka atomik absorpsiyon spektro-

TARTIŞMA ve SONUÇ

Çeşitli kanser türlerinde iz element konsantrasyonları, diaznoz açısından önemli bir kriterdir. Kanserde görülen bu değişikliklerin, iz elementlerin sindirim sisteminde emilmesi ve depolanmasındaki muhtemel bozukluklara bağlı olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmalarda vücudun element durumunu ortaya koymak için, kan, serum, plazma, bazı iç organlar, saç ve tüy gibi biyolojik materyaller kullanılmaktadır.

Numune hazırlanmasındaki avantajlarından dolayı saç ve tüylerin analiz materyali olarak kullanılması tercih edilmektedir ^{9,17,18}.

Sunulan çalışmada, karsinojenik bir madde olarak DMBA ve koruyucu olarak *Urtica dioica* L.'nin metanol ve sulu ekstraktı uygulanan tavşanların tüylerindeki iz element konsantrasyonları araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, tüylerdeki Cu konsantrasyonları kontrol grubuna göre diğer bütün gruplarda anlamlı ölçüde ($P<0.01$) düşük bulundu. Çinko ve Mn konsantrasyonlarında ise kontrol grubuna göre deneme grupları arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi ($P>0.05$). Bakır ve Zn için DMBA uygulanan grubun 90. ve 150. günlerine göre, DMBA + *Urtica dioica* L.'nin metanol ve sulu ekstraktı uygulanan grupların 90. ve 150. günlerinde önemsiz ($P>0.05$) artışlar olduğu gözlemlendi. Mert ve ark.¹⁹ karsinojenik bir madde olan N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine karşı koruyucu olarak *Nigella sativa* ve vit E + vit C + Selenyum kompleksi uygulayarak yaptıkları bir çalışmada, tüylerdeki Cu ve Zn konsantrasyonlarını sadece nitrosoguanidin uygulanan grupta diğer gruplara oranla anlamlı ölçüde ($P<0.05$) düşük bulmuşlardır. Yao ve ark.²⁰ osteomalı, Piccini ve ark.²¹ ise akciğer kanserli hastaların saçlarındaki Cu ve Zn düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Kanserli çocuklarda yapılan bir çalışmada, sağlıklı ve hastalıklı grup arasındaki Cu, Zn konsantrasyonları bakımından farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($P<0.01$), saçtaki Cu, Zn ve Cu/Zn oranlarının vücut iz element konsantrasyonlarını yansıttığı için, hastalığın teşhisinde ve prognozunda yararlanılabilecek parametreler olduğu ortaya konulmuştur ²².

Bu çalışmada, tüy örneklerindeki Mn konsantrasyonları, kontrol gruplarına göre deneme gruplarında düşük bulundu ($P>0.05$). Mert ve ark.¹⁹ yaptıkları çalışmada, Mn konsantrasyonları bakımından, deneme grupları arasında önemli bir fark olmadığını, kontrol grubu Mn düzeylerinin deneme gruplarına kıyasla daha yüksek düzeylerde olduğunu bildirmişlerdir. Wang ve ark.²³ yüksek oranda kanser görülen bölgelerde, kanserin az görüldüğü bölgelere göre Mn seviyesinin düşük olduğunu bildirmektedir.

Yapılan çalışmada, tüy örnekleri Fe düzeyleri bakımından değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre 90. günde DMBA+*Urtica dioica* L.'nin sulu ekstraktı uygulanan grupta önemli düşüş ($P<0.05$) diğer deneme grupları arasında ise 90. ve 150. günlerde istatistiksel olarak önemli bir farkın olmadığı tespit edildi ($P>0.05$, Tablo 1). Isırgan otunun fazla miktarda Fe

içerdiği bildirilmesine rağmen ²⁴, bu çalışma sonuçları ile paralellik arz etmemektedir. Oto ve Türel ²⁵'in DMBA ve ısırgan otuyla yaptıkları bir çalışmada alyuvar ve hemoglobin miktarında meydana gelen azalmalar da bu çalışmayı destekler niteliktedir. DMBA, önemli patolojik ve toksikolojik hasara neden olabilen serbest radikallerin oluşumuna yol açan kimyasal maddelerden biridir ²⁶. Gülçin ve ark.²⁷ yaptıkları bir çalışmada ısırgan otunun serbest radikal oluşumunu engelleyen güçlü bir antioksidan olduğunu tespit etmişlerdir. Oto ve Türel ²⁵ yaptıkları bir çalışmada ısırgan otunun DMBA' nın toksik etkilerini kısmen önlediğini ortaya koymuşlardır.

Aydın ve ark.⁴ oral yolla gıda alamayan özefagus kanserli ve tıbbi tedaviyi reddeden bir hastanın altı ay süreyle günde 1500 cc kaynatılmış ısırgan otu suyu tükettiğini, bu süre sonunda yapılan incelemelerde hastanın rahatlıkla oral yolla gıda tüketebilecek hale geldiğini bildirmişlerdir. Leung ve Huang ¹⁷ nasofarengeal kanser teşhisi yeni konmuş olan, üç ve altı aydır tedavi görenler olmak üzere üç ayrı grup oluşturarak yaptıkları çalışmada, tüm bu gruplar ve sağlıklı bireyler arasında saçtaki iz element düzeyleri bakımından önemli farklar bulmuşlardır. Hastalık teşhisi konulmuş olan gruplarda iz element seviyeleri kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur. Üç ve 6 ay süresince tedavi uygulananlarda iz element seviyelerinin yükselmeye başladığı yine aynı çalışmada bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda, saçtaki element düzeylerinin bir bireydeki genel element durumunu yansıtmaması bakımından önemli olduğu ve saçtaki element durumuna bakılarak bireyin sağlık durumunun ortaya konulabileceği ileri sürülmektedir ^{17,19}.

Sonuç olarak, Cu düzeylerinde saptanan düşmeler kontrol verilerine göre karşılaştırıldığında istatistik olarak önemli bulundu ($P<0.01$). Fe düzeylerinde de DMBA+*Urtica dioica* L.'nin sulu ekstraktı uygulanan grupta anlamlı azalmalar gözlemlendi ($P<0.05$). Tüylerin tüm organizmanın element profilini yansıttığı göz önüne alınacak olursa, DMBA uygulanan gruba göre DMBA+ısırgan otu metanol ve sulu ekstraktlarının uygulandığı gruplarda, element seviyelerinin yüksek bulunması bu uygulamanın kanserojen ve toksik maddelerin zararlı etkilerine karşı koruyucu olarak yararlı olabileceğini akla getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Türel I, Oto G, Ayaz E, Yılmaz O, Mercan U: Anthelmintic activity of *Urtica dioica* L. in mice naturally infected with *Aspiculuris tetraptera*. *J Anim Vet Adv*, 7 (12): 1642-1644, 2008.

- 2. Sezik E, Yesilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T:** Traditional medicine in Turkey. X. folk medicine in central anatolia. *J Ethnopharmacol*, 75 (2-3): 95-115, 2001.
- 3. Treben M:** Gesundheit aus der apotheke gottes (Tanrı'nın eczanesinden sağlık). *Çeviren:* Güleğül Giray, Ruh ve Madde Yayıncılık ve Sağlık Hizmetleri A.Ş., ikinci baskı, sayfa 48-52, Haziran 2001, Kurtiş Matbaacılık.
- 4. Aydın M, Aslaner A, Zengin A:** Using *Urtica dioica* in esophageal cancer: A report of a case. *Int J Surg*, 7 (2): 3-3, 2006.
- 5. Cetinus E, Kılınç M, İnanç F, Kurutas EB, Buzkan N:** The role of *Urtica dioica* (Urticaceae) in the prevention of oxidative stress caused by tourniquet application in rats. *Tohoku J Exp Med*, 205 (3): 215-221, 2005.
- 6. Lichius JJ, Muth C:** The inhibiting effect of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Med*, 63, 307-310, 1997.
- 7. Kanter M, Meral I, Dede S, Cemek M, Ozbek H, Uygan I, Gunduz H:** Effects of *Nigella sativa* L. and *Urtica dioica* L. on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄-treated rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 50, 264-268, 2003.
- 8. Davila DR, Mounho BJ, Burchiel SW:** Toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons to the human immune system: Models and mechanisms. *TEN*, 4, 5-9, 1997. **In,** Karakaya A. Polisiklik aromatic hidrokarbonlara maruz kalan bir grup işçide hücrel immün fonksiyonların incelenmesi. Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi Kesin Raporu, 98-03-00-07, 2003.
- 9. Underwood EJ:** Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 4th ed., p. 545, Academic Press, New York, USA. ISBN: 01-270-90657, 1977.
- 10. Lamand M, Favier A, Pineau A:** Determination of trace elements in the hair: Significance and limitations. *Ann Biol Clin (Paris)*, 48 (7): 433-42, 1990.
- 11. Garg AN, Weginwar RG, Sagdeo V:** Minor and Trace Elemental contents of cancerous breast tissue measured by instrumental and radiochemical neutron activation analysis. *Biol Trace Elem Res*, 26-27, 485-496, 1990.
- 12. Bnouham M, Merhfour FM, Ziyat A, Mekhfi H, Aziz M, Legssyer A:** Antihyperglysemic activity of the aqueous extract of *Urtica dioica*. *Fitoterapia*, 74, 677-681, 2003.
- 13. Penn A, Batastini G, Soloman J, Burns F, Albert R:** Dose dependent size increase of aortic lesions following chronic exposure to 7,12-dimethylbenzanthracene. *Cancer Res*, 41 (2): 588-592, 1981.
- 14. Yılmaz M, Kemalöglü YK, İnal O, Kul O, Yarım M:** Tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan yassı hücreli dil kanseri modeline selenyumun etkisi. Gazi Üniv Tıp Fak KBB Hast ABD, 24. *Ulusal Otorinolarongoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Kong*, 23-27 Eylül 1997, Antalya.
- 15. Szymkiewicz MM, Niemiec J, Stepinska M:** Determination of the relationship between the contents of Mg, Zn, Cu, Fe and Mn in blood and feathers of Rhode Island Red hens and the results of hatchability. *Ann Warsaw Agricult Univ SGGW AR. Anim Sci*, 25, 8-14, 1990.
- 16. Ergün G, Aktaş S:** Anova modellerinde kareler toplamı yöntemlerinin karşılaştırılması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 15 (3): 481-489, 2009.
- 17. Leung PL, Huang HM:** Analysis of trace elements in the hair of volunteers suffering from naso-pharyngeal cancer. *Biol Trace Elem Res*, 57, 19-25, 1997.
- 18. Oyama T, Matsuno K, Kawamoto T, Mitsudomi T, Shirakusa T, Kodama Y:** Efficiency of serum copper/zinc ratio for differential diagnosis of patients with and without lung cancer. *Biol Trace Elem Res*, 42, 115-127, 1994.
- 19. Mert N, Ağaoğlu ZT, Gündüz H, Ertekin A, Dede S:** *Nigella sativa* (Çörek Otu), vitamin C, E ve selenyumun, nitrosoguanidin uygulanan tavşanların tüylerindeki iz element seviyelerine etkileri. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg*, 26 (3): 87-90, 2000.
- 20. Yao HY, Zeng XZ, Lu CR, Wang XD, Che JM, Mu MY, Yang J, Wang ZX, Zhang HS, Yie YQ, Chung HC, Liu TC:** Particle induced X-ray emission for trace element analysis of hairs from patients with cancer. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih*, 10 (2): 92-64, 1988.
- 21. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Medici CI, Zoboli A:** A Case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Elem Res*, 51 (1): 23-30, 1996.
- 22. Donma MM, Donma O, Tas MA:** Hair zinc and copper concentrations and zinc:copper ratios in pediatric malignancies and healthy children from southeastern Turkey. *Biol Trace Elem Res*, 36 (1): 51-63, 1993.
- 23. Wang YX, Qin JF, Wu SM, Yan LB:** Study on the relation of Se, Mn, Fe, Sr, Pb, Zn, Cu, and Ca to liver cancer mortality from analysis of scalp hair. *Sci Total Environ*, 91, 191-198, 1990.
- 24.** http://www.realist.web.tr/isirgan_otu_sifa_kupu.htm
Erişim tarihi: 11.12.2008.
- 25. Oto, G, Turel İ:** Isırgan otu (*Urtica dioica* L.)'nun dimetilbenzantrazen (DMBA) uygulanan tavşanlarda hematolojik, biyokimyasal parametreler ile bazı tümör markırları üzerine etkisi. *Yüzüncü Yıl Üniv Sağ Bil Enst Derg*, 10 (1-2): 31-42, 2007.
- 26. Özdemir İ, Selamoğlu Z, Ateş B, Gök Y ve Yılmaz İ:** Yeni sentezlenmiş organoselenyum bileşiklerinin DMBA ile indüklenmiş sıçanların biyokimyasal parametreleri üzerine etkileri. *Türk Biyokimya Derg*, 30 (1): 1-172, 2005.
- 27. Gülçin İ, Küfrevioğlu Öİ, Oktay M, Büyükkuroğlu ME:** Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *J Ethnopharmacol*, 90, 205-215, 2004.