

Lektin Verilen Normal ve Tümörlü Farelerde Serum, Karaciğer ve Böbrek AST, ALT, GGT, ALP, CK Aktiviteleri*

Kemal ÖZTABAK**, Ahmet MENGİ**

Geliş Tarihi: 31.03.2004

Kabul Tarihi: 11.03.2005

Özet: Bu çalışmada, antikarsinojen bir madde olarak da kullanılan Viscum album Agglutinin (VAA)'nın doz aşımı uygulamalarının serum, karaciğer ve böbrek aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama-glutamilttransferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP) ve kreatin kinaz (CK) enzim aktiviteleri üzerine olan etkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır. Çalışmada deneme materyali olarak, 80 adet BALB/c erkek fare kullanılmış ve dört eşit gruba ayrılmıştır. Donör bir fareden 0,1ml ($1,2 \times 10^6$) Erlich ascites hücresi alınmış ve bu hücreler kanserli kontrol ve lektin deneme grubuna periton içi (i.p.) olarak uygulanmıştır. Uygulama günü 0. gün olarak kabul edilmiştir. Aynı gün, normal kontrol ve lektin kontrol gruplarına 0,1 ml. serum fizyolojik i.p. olarak verilmiştir. Lektin kontrol ve lektin deneme grubuna, 1. ve 2. günlerde 1ml/fare (100ng/fare) VAA verilirken, normal kontrol ve kanserli kontrol gruplarına serum fizyolojik verilmiştir. Tüm gruplardan, kan örnekleri 2., 7. ve 15. günlerde göz venasından kapillar tüpler aracılığı ile serum tüplerine alınmıştır. Tüm gruplardan, 2. günde 5 hayvan, 7. günde 5 hayvan, 15. günde ise 10 hayvan otopsiye gönderilmiştir. Otopside, farelerden karaciğer ve böbrek örnekleri alınmıştır. Serum, karaciğer ve böbrek üst sıvısında AST, ALT, GGT, ALP, CK enzim aktiviteleri ölçülmüştür. Biyokimyasal analizlerin sonucunda, kontrol gruplarına göre lektin deneme grubunda serum AST, ALT, GGT, ALP ve CK aktiviteleri yükselmiştir. Tüm kontrol gruplarına göre lektin deneme grubunda karaciğer AST, ALT, GGT ve ALP spesifik aktiviteleri yükselirken, CK spesifik aktivitesi değişmemiştir. Kontrol gruplarına göre lektin deneme grubunda böbrek AST, ALT, GGT ve ALP spesifik aktiviteleri yükselirken, kanserli kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki enzim spesifik aktivitelerinde anlamlı değişimler bulunamamıştır. Enzim aktivitelerindeki bu artışların VAA'nın toksik etkisinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: VAA, Ehrlich ascites, Serum, Karaciğer, Böbrek, Enzim aktiviteleri, Fare.

AST, ALT, GGT, ALP, CK Activities in Serum, Liver and Kidney Tissues in Lectin Applied Normal Mice and Mice with Tumour Patient

Summary: The aim of the study was observed the effect of over dose application of Viscum album Agglutinine (VAA) which is used as a antikarsinogenic agent on the activities of aspartate aminotransferase (AST), alkaline aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) and creatine kinase (CK) enzymes in serum, liver and kidney. As experimental material, 80 BALB/c male mice were used and divided into four equal groups. 0,1ml ($1,2 \times 10^6$) Erlich ascites cells were taken from a donor mouse and those cells were given cancer control and lectin trial groups by intraperitoneal (i.p.). Application day was accepted as day 0. In the same day, 0,1 ml serum physiologic was given normal control and lectin control groups by i.p. While 1ml/mause (100ng/mause) VAA was giving lectin control and lectin trial groups by i.p. on days 1 and 2. 0,1 ml/mause serum physiologic was given normal control and lectin control groups. From whole groups, the blood samples were taken from ocular vena via capillary tubes into serum tubes on days 2, 7 and 15. 5 animals on days 2, 5 animals on days 7, 10 animals on day 15 were sent to autopsy. In the autopsy, samples of liver and kidney tissues were taken from

* Bu çalışma İ.Ü. Araştırma Fonu'nca desteklenmiş (Proje No:T-339/270697) ve birinci yazarın doktora tezinden özetlenmiştir.

** Dr., İ.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı 34850 Avcılar/ İstanbul.

** Prof. Dr., İ.Ü. Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı 34850 Avcılar/ İstanbul.

mice. AST, ALT, GGT, ALP, CK enzymes activities were measured in serum and supernatant of liver and kidney. At the result of biochemical analyses, serum AST, ALT, GGT, ALP, CK activities increased in lectin trial group in comparison with whole control groups. While liver AST, ALT, GGT, ALP specific activities increased in lectin trial group in compare with whole control groups, CK specific activity did not change. While kidney AST, ALT, GGT, ALP specific activities increase in lectin trial group in comparison with normal control and lectin control groups, In the enzymes specific activities did not found significant chances in lectin trial group in compare with cancer control group. It was commended that the increase of enzymes activities can be from toxic effect of VAA

Key Words: VAA, Ehrlich ascites, Serum, Liver, Kidney, Enzymes activates, Mouse.

Giriş

Lektinler genellikle şekerlere spesifik olarak bağlanabilen protein ya da glikoprotein yapısındaki maddelerdir^{1,9}. Lektinlerin hücre yüzeyinde ve organellerindeki şeker kalıntılarına spesifik olarak bağlanabilme özelliğinden yararlanılarak, normal^{5,16} ve kanserli^{13,17} hücrelere bağlanma özelliklerini ve immunmodülatör etkilerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalar özellikle ökse otundan elde edilen lektinler üzerinde yoğunlaşmıştır^{2,11}. Ökse otundan elde edilen lektin değişik kaynaklarda Viscum album Aglutinin (VAA), β -galaktozid spesifik lektin ve mistlotea lektin-I (ML-I) olarak farklı biçimlerde isimlendirilmiştir^{8,10}. VAA, A ve B zincirlerinden oluşmaktadır. Bu iki zincir birbirlerine disülfid bağları ile bağlanmıştır. B zincirinin lektinin haptoforik kısmını oluşturduğu ve glikokonjugatlara bağlanan kısım olduğu ileri sürülmektedir. A zincirinin ise toksoforik kısmı oluşturduğu ve lektinin toksik etkisinin A zincirinden kaynaklandığı düşünülmektedir^{7,8,10}. Beuth² ve Franz⁷ VAA'nın 0.5ng/kg'dan 300ng/kg'a kadar değişen dozlarında yaptıkları çalışmalarda immunmodülatör etki için en uygun non toksik dozun 1ng/kg olduğunu ve VAA uygulamasının ardından peritoneal makrofaj sayısında, doğal öldürücü hücre sitotoksitesinde, granüler lenfosit sayısında, granülositlerin fagositotik aktivitesinde, tümör nekrosiz faktör α 'da, interlökin-1 ve interlökin-6 sekresyonunda artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, antikarsenojik bir madde de olduğu ileri sürülen VAA'nın yüksek doz uygulamalarının serum, karaciğer ve böbrek AST, ALT, GGT, ALP, CK enzim aktiviteleri üzerine olan etkilerinin ortaya çıkarılması ile dokularda oluşturabileceği zararların belirlenmesi amaçlanmıştır. Viscum album Aglutinin'nin doku zararlarının ortaya çıkarılmasının yarı letel dozunun (LD₅₀) belirlenmesi ve toksite çalışmalarına katkısının olabileceği ileri sürülebilir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, materyal olarak 8-10 haftalık, ortalama 17-25 g, 80 adet BALB/c grubu erkek fare kullanılmıştır. Fareler lektin deneme (LD), kanserli kontrol (KK), lektin kontrol (LK), normal kontrol (NK) olmak üzere 20'şerli 4 gruba ayrılarak 15 günlük uygulama - araştırma programına alınmışlardır. Her grubu oluşturan 20 hayvan ortak kafeslerde beslenmiştir. Kanserli kontrol grubu ve lektin deneme gruplarına donör bir farenin abdominal bölgesinden alınan Ehrlich ascites sıvısı 0,1 ml ($1,2 \times 10^6$) i.p. olarak uygulanmış ve bu uygulama günü 0. gün olarak kabul edilmiştir. Diğer gruplardaki hayvanlara da aynı gün 0,1 ml. serum fizyolojik i.p. olarak uygulanmıştır. Lektin deneme ve lektin kontrol gruplarına 1. ve 2. günlerde 1 ml (100 ng/fare) VAA i.p. olarak uygulanmıştır. Diğer gruplara da aynı gün 1 ml serum fizyolojik aynı yolla verilmiştir. Hayvanlar ticari rat yemi ile ad libitum olarak beslenmiş, oda sıcaklığının $22 \pm 2^\circ\text{C}$, ortam neminin ise 40 ± 10 olmasına özen gösterilmiştir. VAA verilisinin son günü olan 2. günde ve bunu takiben 7. ve 15. günlerde gözden, kapillar tüp aracılığı ile serum tüplerine kan örnekleri alınarak numunelerden serum örnekleri elde edilmiştir. Her kan alımının ertesi günü örnekler otoanalizde çalışılmıştır. 2. ve 7. günlerde her gruptan 5 adet hayvan, 15. gün ise her gruptan 10 adet hayvan eter anestezisi altında uyutularak, otopsiye alınmıştır. Otopside karaciğer ve böbrek örnekleri toplanarak serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Bir gram doku örneğinin 2 ml 0,25 M sakkaroz çözeltisi ile karıştırılması baz alınarak doku örnekleri hazırlanmış ve homojenizatörde parçalanmıştır. Homojenatlar önce 2500- 3000 devirde 5 dakika, daha sonra 5000 devirde 15 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen süpernatantlar kapaklı tüplere alınarak, -20°C 'lik derin dondurucuya yerleştirilmiştir¹⁴. Daha sonra doku örnekleri otoanalizatörde toplu olarak çalışılmıştır. Serum, karaciğer ve böbrekte aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT),

gama-glutamilttransferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), kreatin kinaz (CK) enzim aktiviteleri tayin edilmiştir. Parametrelerin tayini Biobak firmasından temin edilen bio-clinica marka ticari kitler kullanılarak Ciba-Corning Express Plus marka otoanalizörde yapılmıştır. Dokularda enzim spesifik aktiviteleri, enzim aktivitelerinin total proteine bölünmesi ile hesaplanmıştır¹². Elde edilen verilerin istatistiki analizleri, Snedecor ve Cochran¹⁵, in bildirdiği şekilde lektin deneme grubuyla kontrol grupları arasında student t-testi ile yapılmıştır. VAA Ludwiy-Maximillians Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Enstitüsünden temin edilmiştir. VAA, rat albümin (Sigma Chemical Co., Munich, Germany, ml'de 50 µg) içeren 20 mM steril PBS'de 1ml'sinde 100 ng olacak şekilde çözümlenerek hazırlanmıştır¹⁰.

Bulgular

Çalışmada tüm gruplardan elde edilen serum, karaciğer ve böbrek örneklerinde AST, ALT, GGT, ALP ve CK aktiviteleri tespit edilmiştir. 2., 7. ve 15. günlerde kontrol gruplarına göre lektin deneme grubundaki serum AST, ALT, GGT, ALP ve CK aktivitelerindeki artışlar $p < 0,001$ ve $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuşken, 15. günde kanserli kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki serum GGT aktivite artışı istatistiki açıdan anlamlı bulunamamıştır (Tablo I). Yine 2., 7. ve 15. günlerde karaciğer AST, ALT, ALP spesifik aktivite artışlarının tüm kontrol gruplarına göre lektin deneme grubunda $p < 0,001$ ve $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı günlerde lektin kontrol ve normal kontrol gruplarına göre lektin deneme grubundaki karaciğer GGT spesifik aktivite artışları $p < 0,001$, $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuşken kanserli kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki artışlar istatiki açıdan anlamlı bulunamamıştır. Tüm günler için karaciğer CK spesifik aktivitesinde ise lektin deneme grubu ile kontrol grupları arasında istatistiki açıdan her hangi bir farklılık saptanamamıştır (Tablo II). Deneme günlerinde kontrol gruplarına göre lektin deneme grubundaki böbrek AST, ALT, GGT ve ALP spesifik aktivite artışları $p < 0,001$ ve $p < 0,01$ düzeyinde anlamlı olduğu saptanmışken, böbrek CK spesifik aktivitesinde deneme günleri boyunca kontrol gruplarına göre lektin deneme grubunda istatistiki açıdan anlamlı farklılıklar bulunamamıştır (Tablo III). Histopatolojik incelemelerde ise kanserli kontrol ve lektin de-

neme gruplarında karın boşluğunda Ehrlich ascites sıvı tümörünün bulunduğu ve tümörün karaciğer ile böbreğe metastaz yaptığı saptanmıştır.

Tablo I. Farelerde serum AST, ALT, GGT, ALP ve CK aktiviteleri (IU/L)

Table I. Serum AST, ALT, GGT, ALP and CK activities in mice (IU/L)

		LD	KK	LK	NK
		x SD	x SD	x SD	x SD
AST	2.gün	210,25±6,74	158,10±3,64***	103,60±5,44***	55,80±3,75***
	7.gün	325,73±8,34	269,46±10,90***	100,40±5,85***	57,60±3,02***
	15.gün	433,70±16,31	373,10±14,56***	98,70±3,67***	56,30±3,52***
ALT	2.gün	107,30±4,55	71,15±8,08***	36,30±4,24***	23,40±2,64***
	7.gün	148,53±5,66	121,00±4,08***	38,66±3,33***	25,06±2,89***
	15.gün	184,20±8,62	177,90±4,97***	34,80±3,67***	24,80±3,32***
GGT	2.gün	4,15±0,36	3,50±0,51***	3,10±0,78***	1,85±0,74***
	7.gün	4,40±0,50	3,66±0,48***	3,46±1,12***	1,83±0,45***
	15.gün	4,80±0,42	4,50±0,52	3,60±0,69***	1,80±0,63***
ALP	2.gün	139,35±4,89	104,55±4,93***	60,55±4,32***	35,10±2,88***
	7.gün	185,60±6,56	156,46±6,31***	60,40±4,27***	35,73±2,52***
	15.gün	195,07±9,24	178,40±6,76***	65,10±4,28***	36,10±2,51***
CK	2.gün	227,00±7,42	187,15±5,40***	178,55±9,53***	170,50±8,33***
	7.gün	291,80±8,20	248,80±6,35***	174,40±5,60***	166,50±3,83***
	15.gün	291,80±8,20	248,80±6,35***	174,40±5,60***	168,50±3,83***

* $p < 0,05$ *** $p < 0,001$, 2.gün n=20, 7.gün n=15, 15.gün n=10

* $p < 0,05$ *** $p < 0,001$, day 2 n=20, day 7 n=15, day 15 n=10

Tablo II. Farelerde karaciğer AST, ALT, GGT, ALP ve CK spesifik aktiviteleri (IU/g)

Table II. AST, ALT, GGT, ALP and CK specific activities of liver tissues in mice (IU/g)

		LD	KK	LK	NK
		x SD	x SD	x SD	x SD
AST	2.gün	6,44±0,45	5,95±0,29**	4,95±0,41***	4,49±0,21***
	7.gün	7,58±0,73	6,78±0,26**	5,09±0,31***	4,73±0,13***
	15.gün	8,71±0,70	7,37±0,50***	5,05±0,15***	4,74±0,26***
ALT	2.gün	3,42±0,29	3,10±0,18**	2,60±0,10***	2,28±0,21***
	7.gün	4,67±0,28	4,15±0,23***	2,64±0,16***	2,47±0,14***
	15.gün	5,48±0,54	4,45±4,97***	2,62±0,10***	2,42±0,13***
GGT	2.gün	0,13±0,01	0,12±0,01	0,11±0,01*	0,09±0,01***
	7.gün	0,14±0,02	0,13±0,03	0,10±0,01**	0,09±0,01***
	15.gün	0,15±0,02	0,14±0,01	0,11±0,01***	0,10±0,02***
ALP	2.gün	0,19±0,01	0,16±0,01***	0,13±0,02***	0,11±0,02***
	7.gün	0,44±0,02	0,34±0,05***	0,14±0,02***	0,11±0,02***
	15.gün	0,46±0,06	0,35±0,05***	0,19±0,02***	0,12±0,02***
CK	2.gün	0,25±0,04	0,25±0,04	0,24±0,02	0,24±0,03
	7.gün	0,24±0,03	0,25±0,03	0,26±0,03	0,25±0,04
	15.gün	0,26±0,05	0,24±0,04	0,26±0,03	0,24±0,02

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$, 2.gün n=5, 7.gün n=5, 15.gün n=10

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$, day 2 n=20, day 7 n=15, day 15 n=10

Tablo III. Farelerde böbrek AST, ALT, GGT, ALP ve CK spesifik aktiviteleri (IU/g)**Table III. AST, ALT, GGT, ALP and CK specific activities of kidney tissues in mice (IU/g)**

		LD	KK	LK	NK
		x SD	x SD	x SD	x SD
AST	2.gün	3,00±0,20	3,01±0,14	2,48±0,19***	2,36±0,13***
	7.gün	3,22±0,11	3,29±0,22	2,49±0,31***	2,32±0,10***
	15.gün	5,51±0,41	5,53±0,32	2,42±0,15***	2,32±0,21***
ALT	2.gün	1,93±0,13	1,95±0,09	1,53±0,10***	1,48±0,05***
	7.gün	2,42±0,17	2,31±0,13***	1,53±0,10***	1,48±0,05***
	15.gün	2,79±0,24	2,07±0,16	1,52±0,06***	1,42±0,16***
GGT	2.gün	4,65±0,20	4,82±0,21	4,07±0,37**	3,85±0,28***
	7.gün	4,87±0,25	5,04±0,38	4,14±0,46**	3,82±0,14***
	15.gün	5,49±0,43	5,42±0,40	4,15±0,21***	3,83±0,35***
ALP	2.gün	6,80±0,49	6,72±0,34	5,76±0,47***	5,44±0,32***
	7.gün	6,83±0,40	7,02±0,46	5,72±0,66***	5,48±0,37***
	15.gün	7,49±0,66	7,50±0,54	5,85±0,30***	5,42±0,43***
CK	2.gün	0,52±0,03	0,53±0,09	0,47±0,04	0,50±0,09
	7.gün	0,50±0,03	0,53±0,06	0,42±0,09	0,45±0,06
	15.gün	0,51±0,06	0,51±0,07	0,48±0,07	0,48±0,09

** p< 0,01 *** p< 0,001, 2.gün n=5, 7.gün n=5, 15.gün n=10

p< 0,01 * p< 0,001, day 2 n=20, day 7 n=15, day 15 n=10

Tartışma ve Sonuç

Aspartat transaminaz karaciğer, dalak ve diğer organlarda yoğun bir şekilde bulunduğu, bu dokularda oluşan hücre yıkımlarında da serum AST aktivitelerinde yükselmeler görülebileceğinden dolayı hepatoselüler karaciğer harabiyetinin belirlenmesinde ALT daha büyük önem kazanır^{3,12}. Bu araştırmada serum AST düzeylerinin yükselmesinde literatür verilerine uygun olarak karaciğer ve karaciğer dışı doku ve organlardaki, özellikle iskelet kasındaki hasarlardan ileri gelebileceği düşünülmektedir. Organizmada birçok doku ve organda bulunan GGT'nin en yoğun bulunduğu doku böbrekler ve karaciğerdir^{3,12}. Safra kesesinden safranın bağırsağa akışının engellendiği kronik hepatoselüler hastalıklar ya da karaciğer yıkımlanmasına yol açan hastalıklarda plazma GGT düzeyinin arttığı klasik bulgudur^{3,12}. Ayrıca son yıllarda primer hepatik neoplastik hastalıklarda plazma GGT aktivitesinin daima yüksek bulunduğu ve GGT'nin hepatik tümörlerin tanısında diğer enzimlere göre daha güvenilir bir kriter olduğu öne sürülmektedir¹². Bu çalışmadaki lektin deneme grubu serum GGT enzim aktivitesindeki artışlar yukarıdaki literatür verileriyle uyumaktadır. Fakat bu artışın daha çok Ehrlich ascites sıvı tümörünün safra kanalları üzerine oluşturduğu kısmi basınçtan ve karaciğere yapmış olduğu metaztastan ileri gelebileceği dü-

şünülmektedir. Lektin deneme grubundaki serum GGT aktivitelerinin normal kontrol ve lektin kontrol grubuna göre yüksek bulunması bu düşüncüyü destekler niteliktedir. Alkalen fosfataz aktivitesinde karsinomlar gibi primer karaciğer neoplazilerinde normal sınırlardan en fazla 10 katı kadar, sekonder neoplazilerde (metastazik) orta dereceli yükselmeler gözlenir³. Fahim ve ark.⁶'da solid ascites karsinomu bulunan farelerde karaciğere özgü serum ALP izoenzim aktivitesinin % 82,3 oranında arttığını saptamışlardır. Chen ve ark.⁶ hepatoselüler karsinomlu, Boyd³ metastazik karaciğer neoplazili hastalarda serum ALP düzeylerinin yanı sıra AST, ALT ve GGT düzeylerinde yükseldiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da lektin deneme grubundaki farelerin ALP düzeyindeki yükselmeler Ehrlich ascites sıvı tümöründen ileri gelebilir ve bu olgu Boyd³, Chen ve ark.⁴ ve Fahim ve ark.⁶'nın bulgularını destekler niteliktedir. Travmalar CK aktivitesinde artışa neden olan en yaygın sebeplerdir. Ayrıca serum CK enzim artışları toksik ve metabolik kas hastalıklarında, malign hiperpiroksi karsinoma durumlarında da görülebilir^{3,12}. Normal kontrol ve lektin kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki serum CK aktivitesinin yükselmesinin karın boşluğundaki tümörün ve VAA enjeksiyonlarının kaslarda travmatik etki oluşturmasından kaynaklanabileceği söylenebilir. Kanserli kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki serum CK aktivitesindeki artışların VAA'nın toksik etkisinden kaynaklanabileceği düşünülebilir. Karaciğer ve böbrek CK spesifik aktivitelerinde kontrol gruplarına göre lektin deneme grubundaki değişimlerin istatistiki açıdan anlamlı bulunmamasının, bu enzimin karaciğer ve böbrek dokusuna spesifik olmamasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Viscum album Agglutinin'nin immunmö-dülatör dozundan daha yüksek dozların çeşitli hücre populasyonlarında tanımlanamayan toksik bir etkiye neden olduğu bildirilmiştir^{7,8,13}. Bu çalışmada, kanserli kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki enzim aktivitelerinde görülen artışların VAA'nın toksik etkisinden kaynaklanabileceği düşünülebilir, keza bu artışın başka nedeninde VAA'nın hücre mebranı ve organellerindeki^{5,16} şeker kalıntılarına bağlanmasının bu organellerin aktivitelerinde ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açması olabileceği söylenebilir. Bu da kanserli kontrol grubuna göre lektin deneme grubundaki enzim aktivitelerinin artışının bir başka nedeni olabilir. Normal kontrol

ve lektin kontrol grublarına göre lektin deneme grubundaki böbrek AST, ALT, ALP ve GGT spesifik aktivite artışları, Ehrlich ascites sıvı tümörünün böbreklere metastaz yapmasından kaynaklanabilir.

Sonuç olarak, VAA'nın serum, karaciğer ve böbrek enzim aktivitelerinde anlamlı düzeylerde yükselmelere yol açmasının, VAA'nın yüksek dozda kullanımının zararlı etkilerini gösterdiği ve VAA'nın immunmodülatör dozunun da serum ve doku enzim aktivitesi üzerine etkilerinin belirlenmesinin zorunlu olduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. BARDOST A, BRKOVIC D, GABIUS HJ. Localization of endogenous sugar-binding proteins (lectins) in tumors of the central and peripheral nervous system by biotinylated neoglycoproteins. *Anticancer Res* 1991; 11: 1183-1188.
2. BEUTH J, KO HL, TUNGGAL L, STEUER MK, GEISEL J, JELJASZEWICZ J, PULVERER G. Thymocyte proliferation and maturation in response to galactoside-specific mistletoe lectin-1. *In vivo* 1993; 7: 407-410.
3. BOYD JW. Serum enzymes in the diagnosis of disease of in man and animals. *J Comp Path* 1988; 98: 381-404.
4. CHEN C, CHEN PJ, YANG PM, LAI MY, TSANG YM, CHEN DS. Clinical and microbiological features of liver abscess after transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (12): 2257-2259.
5. ELINGER A, PAVELKA M. Subdomains of the rough endoplasmic reticulum in colon goblet cells of rat: Lectin-cytochemical characterization. *J Histochem Cytochem* 1992; 40 (7): 919-930.
6. FAHİM FA, ESNAT AY, MADY EA, AMİN MA. Serum LDH and ALP isozyme activities in mice bearing solid Ehrlich carcinoma and/or treated with the maximum tolerated dose (MTD) of aloin. *Dis Markers* 1997; 13 (3): 183-193.
7. FRANZ H. Mistletoe lectins and their A and B chains. *Onc* 1986; 43 (1): 23-34.
8. GABIUS HJ. Tumor lectinology: At the intersection of carbohydrate chemistry, biochemistry, cell biology, and oncology. *Angew Chem Int* 1988; 27: 1267-1276.
9. GABIUS S, KAYSER K, BOVIN VN, YAMAZAKI N, KOJMA S, KALTNER H, GABIUS HJ. Endogenous lectins and neoglycoconjugates: A sweet approach to tumor diagnosis and targeted drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 1996; 42 (4): 250-261.
10. GABIUS HJ, GABIUS S. Tumorlektinologie-status und perspektiven klinischer anwendung. *Naturwissenschaften* 1990; 77: 505-514.
11. KHWAJA AT, DIAS CB, PENTECOST S. Recent studies on the anticancer activities of mistletoe (*Viscum album*) and its alkaloids. *Oncology* 1986; 43 (1): 42-50.
12. LINDENA J, SOMMERFELD U, HAPFEL C, TRAUSCHOLD I. Catalytic enzymes activity concentration in tissue of man, dog, rabbit, guinea pig, rat and mouse. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 34-47.
13. MANNORI G, MUGNAI G, RUGGERI S. Lectin reactivity of murine fibrosarcoma lines with a different metastatic potential. *Cancer Let* 1991; 59: 133-138.
14. ÖZCAN A, MENGİ A. Ratlara Oral Olarak Verilen Alkolün Serum, Karaciğer, böbrek GGT, ALT ve AST Düzeyleri ile Karaciğer Yağlanması Üzerine Etkileri. *Turk J Vet Animal Sci* 1998; 22: 181-185.
15. SNEDECOR GW, COCHARAN WG. *Statistical Methods*. 7th ed. The Iowa State Univ, Iowa, 1980.
16. STIRPE F, SANDVIG K, OLSNES S, PHIL A. Action of viscumin, a toxic lectin from mistletoe, on cells in culture. *J Biologicalchem* 1982; 257 (22): 13271-13277.
17. TÜRKMEN G, GÜREL A, ÖZTABAK KÖ, MENGİ A. Ratlarda tümör gelişimi üzerine lektinin etkisi. *İ Ü Vet Fak Derg* 1997; 23 (2): 255-271.