

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**CİVAN PERCEMİ (*ARCHILIA MILLEFOLIUM*)'NİN EHRlich**  
**SOLID TÜMÖR OLUŞTURULAN FARELERDE**  
**ANTİTÜMÖRAL ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan**

**Gökçe BAĞCI UZUN**

**Danışman**

**Doç. Dr. Mehtap NİSARİ**

**Doktora Tezi**

**Ocak 2020**

**KAYSERİ**

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI

CİVAN PERÇEMİ (*ARCHILIA MILLEFOLIUM*)'NİN EHRlich  
SOLID TÜMÖR OLUŞTURULAN FARELERDE  
ANTİTÜMÖRAL ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI  
(Doktora Tezi)

Hazırlayan  
Gökçe BAĞCI UZUN

Danışman  
Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

Bu proje, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2018-8188 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Ocak 2020

KAYSERİ

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Gökçe Bağcı UZUN

İmza:



**YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI**

“Civan perçemi (*Archilia Millefolium*)’nin Ehrlich Solid Tümör Oluşturulan Farelerde Antitümöral Etkisinin Araştırılması” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Gökçe BAĞCLUZUN

Danışman

Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

Anatomi Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr. Kenan AYCAN

**KABUL VE ONAY**

Doç. Dr. Mehtap Nisari danışmanlığında **Gökçe BAĞCI UZUN** tarafından hazırlanan “Civan perçemi (*Archilia Millefolium*)’nin Ehrlich Solid Tümör Oluşturulan Farelerde Antitümöral Etkisinin Araştırılması” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

.....  
22/01 /2020**JÜRİ:**

Danışman :Doç. Dr. Mehtap NİSARİ  
Üye :Prof. Dr. Erdoğan UNUR  
Üye :Prof. Dr. Ferhan SOYUER  
Üye : Doç. Dr. Şefik Kaan YÜCEL  
Üye : Doç. Dr. Arzu HANIM YAY

**ONAY:**

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve  
..... Sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

**Prof. Dr. Bilal AKYÜZ**

Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden geleninden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Doç. Dr. Mehtap NİSARİ'ye teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Üzerimde çok büyük emeği olan bilimsel ve hayat tecrübelerini hiç esirgemeyen Anatomi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan AYZAN'a ve doktora eğitim sürecinde bilgi ve kazanımlarında büyük katkıları olan Anatomi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Harun ÜLGER'e, Prof. Dr. Erdoğan UNUR'a, Prof. Dr. Niyazi ACER, Prof. Dr. Nihat EKİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Özge AL, Dr. Öğr. Üyesi Hatice SUSAR ve Histoloji Anabilimdalı Öğretim üyelerinden Doç. Dr. Arzu HANIM YAY hocalarıma saygı ve minnetlerimi sunuyorum. Gerek doktora sürecinde gerekse yüksek lisans da emeğini esirgemeyen Anatomi Anabilim Dalında bulunan herkese, Histoloji bölümünde bulunan asistan ve öğrencilerine teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecinde tüm gücüyle destek olan başta Annem ve Babam olmak üzere tüm aileme, çalışmalarım sırasında her daim yanımda olan, var gücüyle yardım eden eşim Ekrem Emrah UZUN'a, bana çalışma azmi katan ve varlıklarıyla hayata bağlayan yavrularım İrem UZUN ve Kağan UZUN'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Gökçe BAĞCI UZUN,

Kayseri, Ocak 2020

# CİVAN PERCEMİ (*ARCHILIA MILLEFOLIUM*)'NİN EHRlich SOLİD TÜRÖR OLUŞTURULAN FARELERDE ANTİTÜRÖRAL ETKİSİNİN

## ARAŞTIRILMASI

Gökçe BAĞCI UZUN

Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalı Doktora Tezi Ocak 2020

Danışman: Doç. Dr. Mehtap NİSARİ

### ÖZET

Kanser, günümüzde tüm dünya ülkeleri için büyük sorun teşkil eden hastalıkların başında gelmektedir. Dolayısıyla tamamlayıcı tedavi olarak bitkilere yönelim artmaktadır. Bu bitkilerden biri civan perçemi (CP) olup antitümöral etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir. Bu çalışmada CP'den elde edilen ekstrenin antitümöral etkisi Ehrlich solid tümör oluşturulan Balb/C farelerde araştırıldı. Çalışmamızda 25-30 g ağırlığında 8-10 haftalık Balb/C türü 57 erkek fare kullanıldı. Gruplar negatif kontrol (NKG), pozitif kontrol (PKG), CP-200mg/kg ve CP-400mg/kg şeklinde oluşturuldu. Ehrlich solid tümörü  $1 \times 10^6$  EAT hücresi 0.1 ml fosfat buffer saline (PBS) içerisinde farelerin ense bölgesine subkutan olarak verilerek solid tümör oluşturuldu. PKG ve CP grubundaki farelere 16 gün boyunca i.p. (intraperitoneal) olarak sol arka bacağından CP ekstresi verildi. 17. gün (17G) sakrifiye edilen hayvanların dokuları alınarak ışık mikroskopunda histopatolojik inceleme yapıldı. Çalışmada deney hayvanlarında kilo takibi yapıldı. Deney sonunda solid tümörün boyu, eni, tümör hacmi ve tümör ağırlığı hesaplandı. 17 gün boyunca yapılan hayvan ağırlık değişimleri, genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ), CP ekstresi tümörün boyu, eni, tümör hacmi ve tümör ağırlığı karşılaştırılmasında herhangi bir istatistiksel anlamda anlamlı bir değişiklik yapmadı. Sonuçta, CP'nin Ehrlich solid tümör oluşturulan Balb/C türü farelerin dokularında meydana gelen inflamasyon, hemoraji, nekroz olanlarının, CP gruplarında iyileştirici etkisinin olduğu hatta CP-400mg/kg grubun bazı dokularda normal histolojik doku görüntüleri mevcut olduğu tespit edildi. Çalışmamızda, kanser üzerine yapılan tamamlayıcı çalışmalarda CP'nin iyileştirici etkisinin kullanılmasının faydalı olabileceği, CP'nin kanser hastaları üzerinde antitümöral etkisinin olabileceği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Ehrlich Solid Tümör, CP, Antitümöral, Fare

**INVESTIGATION OF THE ANTITUMORAL EFFECT OF ON EHRlich  
SOLID TUMOR-FORMED MICE OF YARROW (*ARCHILIA MILLEFOLIUM*)**

**Erciyes University, Institute of Medical Sciences**

**Department of Anatomy**

**PhD Thesis, January 2020**

**Supervisor: Associate Professor. Dr. Mehtap Nisari**

**ABSTRACT**

Cancer is one of the most problematic diseases for all countries of the world today. Therefore, the tendency towards plants is increasing as a complementary treatment. One of the plant Yarrow (CP) and it has been reported by studies that have antitumoral effect. In this study, the antitumoral effect of the extract obtained from CP was investigated in Balb/C mice where Ehrlich solid tumor was formed. In our study, 57 male mice of 8-10 weeks Balb/C type weighing 25-30 g were used. The groups were formed as negative control (NKG), positive control (PKG), CP-200mg/kg and CP-400mg/kg. Ehrlich solid tumor  $1 \times 10^6$  EAT cell 0.1 ml into phosphate buffer saline (PBS) into the nape a of mice was give as subcutaneously formed solid tumor. Mice in the PKG and CP groups were given CP extract of the left back leg as rope as to i.p. for 16 days. Histopathological evaluation was performed under the light microscope by of the animals removing the tissues 17. day (17G) that were slaughtered in the Weight tracking was performed on experimental animals in the adjustment. At the end of the experiment, the length, length, tumor volume and tumor weight of solid tumor were calculated. Animal weight changes of animals over 17 days were generally found to be statistically significant ( $p < 0.05$ ), CP extremity did not make any statistically significant changes in the comparison of tumor size, length, tumor volume and tumor weight. As a result, it was determined that inflammation, hemorrhage, necrosis occurring in the tissues of Balb/C type mice formed by CP Ehrlich solid tumor had an improvement effect in CP groups and even normal histological tissue images were present in some tissues of the CP-400/mg/kg group. In our study, complementary studies on cancer suggest that the use of cp's healing effect may be beneficial and cp may have antitumoral effect on cancer patients.

**Keywords:** Ehrlich Solid Tumor, CP, Antitumoral, Mouse



## İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
KABUL VE ONAY .....	iii
TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kanser .....	3
2.1.1 Kanser Hastalarında Tamamlayıcı ve Alternatif tedavi.....	5
2.2. Deneysel Kanser Modelleri.....	7
2.3.Bitkilerin Tıpta Kullanımı.....	10
2.3.1.Bitkisel İlaçların Tarihi .....	10
2.3.2. Fitoterapi nedir?.....	11
2.4. Civan perçemi (Achillea millefolium)(CP) .....	11
2.4.1. CP'nin Kimyasal Özelliği .....	14
2.4.2. Civan Perçeminin Tıbbi Olarak Faydaları .....	14
2.4.3.Civan Perçemi'nin Kanser Üzerinde Etkisi .....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	18
3.1. Araştırmada Kullanılan Denek Cinsi ve Sayısı.....	18

3.2.Araştırmada Kullanılan Malzemeler .....	18
3.2.1. Demirbaş .....	18
3.2.2. Sarf malzemeler .....	18
3.3. Deneysel Prosedür .....	19
3.3.1. CP Bitkisinden Ekstre Elde Edilmesi .....	20
3.3.1.2.CP Bitkisinin Farelere Verilme Dozu.....	20
3.3.2. Stok Hayvan Oluşturma Prosedürü.....	23
3.3.3. Hücre Sayma Prosedürü.....	25
3.3.4. Hücre Dondurma Prosedürü.....	26
3.3.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	29
3.4. Deneyde Kullanılan Farelerin Sakrifikasyonu .....	33
3.5.Histolojik Doku Takibi .....	35
3. 6. İstatiksel Analiz .....	40
4. BULGULAR .....	41
4.1. Makroskobik Bulgular .....	41
4.1.1.Deney Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlık Değişimleri.....	44
4.1.2.Deney Hayvan Gruplarının Solid Tümöre Ait En-Boy Uzunluğu, Ağırlık ve Hacim Değişimleri.....	46
4.2.Histopatolojik Değerlendirme .....	47
4.2.1. Tümör Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular.....	47
4.2.2.Karaciğer Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	48
4.2.3.Dalak Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	49
4.2.4.Böbrek Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	50
4.2.5. Mide Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	51
4.2.6. Testis Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	52
4.2.7. İnce Bağırsak Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular .....	53
4.2.8.Kalın Bağırsak Proksimal, Orta ve Distal Dokusuna Ait Bulgular .....	54

4.2.8.1. Kalın Bağırsak Proksimal Bölüm Dokusuna Ait Bulgular .....	54
4.2.8.2. Kalın Bağırsak Orta Bölüm Dokusuna Ait Bulgular .....	55
4.2.8.3. Kalın Bağırsak Distal Bölüm Dokusuna Ait Bulgular .....	56
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
6.KAYNAKLAR .....	64
EKLER.....	73
ÖZGEÇMİŞ.....	75



**KISALTMALAR ve SİMGELER**

CP	Civan Perçemi
DMSO	Dimetilsülfoksit
GENKÖK	Genom ve Kök Hücre Merkezi
EAT	Erhlich Assit Tümör
IV	Intravenöz
NKG	Negatif Kontrol Grubu
PKG	Pozitif Kontrol Grubu
MSL	ortalama deniz seviyesi
µg	mikrogram
°C	derece santigrat
cm	santimetre
ml	mililitre
gr	gram
i.p.	intraperitoneal
SF	Seminifer tübül
TAT	Tamamlayıcı ve alternatif tedavi
AGS	mide adenokarsinomu hücre hattı
MCF7	insan göğüs duktal karsinoması hücre hattı
SW742	insan kolorektal adenokarsinom
SKLC6	insan akciğer karsinoması
A375	insan melanom kanseri
PLC / y PRF /5	insan karaciğer hepatomu

**TABLULAR LİSTESİ**

<b>Tablo 3.1.</b> Parafin doku takip aşamaları.....	36
<b>Tablo 3.2.</b> Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği.....	36
<b>Tablo 4.1.</b> Deney gruplarında ense bölgesinde solid tümör olan ve olmayan hayvan sayısı.....	43
<b>Tablo 4.2.</b> Kontrol ve Tedavi grubuna ait farelerin vücut kitle ağırlıklarının 1-17 gün aralığında değişimi. Ağırlıklar ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.....	45
<b>Tablo 4.3.</b> Solid tümörlerin 17. gün boyu, eni ve ağırlık ortalamaları.....	47

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> CP (Khodadadi ve ark., 2017) .....	13
<b>Şekil 2.2.</b> Farklı CP türlerinin dünyadaki dağılımı (Villanueva ve ark., 2017). .....	13
<b>Şekil 3:</b> CP türleri: uçucu yağ ve ektratın çok yönlü tıbbi ve etkiler (Mohammadhosseinia ve ark., 2017). .....	16
<b>Şekil 3.1.</b> Kurutulmuş CP bitkisi.....	21
<b>Şekil 3.2.</b> CP ekresinin liyofilize edilmesi; CP bitkisinin distile su ile çalkalanma işlemi .....	21
<b>Şekil 3.3.</b> Rotavapor .....	21
<b>Şekil 3.5.</b> CP ekresinin hazırlanması <b>A.</b> Falkon tüpünün darasının alınması <b>B.</b> CP tartılması <b>C.</b> CP karıştırılması, <b>D.</b> Hazırlanan ekrenin enjektöre çekilmesi.....	22
<b>Şekil 3.7.</b> Stok hayvanın görünümü.....	24
<b>Şekil 3.8.</b> Ölmüş olan Stok hayvanın görünümü.....	24
Bir karede (sarı alan 40'lık büyütmede) 200 hücre var, 16 karede 16X200=3200 .....	25
<b>Şekil 3.12.</b> Supernatant ve altta kalan hücreler .....	28
<b>Şekil 3.15.</b> Deney gruplarının görünümü.....	31
<b>Şekil 3.16.</b> Hayvanın kuyruğunun boyanması .....	32
<b>Şekil 3.17.</b> Hayvanın tartılması .....	32
<b>Şekil 3.18.</b> Tümör dokusunun kumpasla ölçümünün yapılması .....	33
<b>Şekil 3.19.</b> Solid tümör görünümü .....	34
<b>Şekil 3.20.</b> Solid tümör görünümü .....	34
<b>Şekil 3.22.</b> Hayvanlardan alınan dokular: Böbrek, karaciğer, testis, dalak, ince bağırsak, kalın bağırsak proksimal, distal, orta bölümü ve tümör dokusu .....	36
<b>Şekil 4.1.</b> Kanser hücresi verilen hayvanlardan kuyruğu kopan hayvan.....	42
<b>Şekil 4.2.</b> Kuyrukta renk değişimi ve lekelenmeler görülen hayvan.....	42
<b>Şekil 4.3.</b> PKG ense bölgesinden çıkarılan solid tümör .....	43
<b>Şekil 4.4.</b> Deney grubuna ait hayvanın genel görünümü .....	44

- Şekil 4.5.** Farklı boyutlardaki farklı farmakolojik özellikteki tümör hücrelerin yoğun yerleşimi ve görünümü mevcuttur..... 47
- Şekil 4.6.** Karaciğer dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP 200mg/kg, CP 400mg/kg, Yıldız (\*) inflamasyon, yukarı ok ( ↑ ) vokalizasyon, yana doğru ok ( ➡ ) nekroz alanlarını göstermektedir..... 48
- Şekil 4.7.** Dalak dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg ..... 49
- Şekil 4.8.** Böbrek dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, Yıldız (\*) inflamasyon, yarım siyah ok ( ▲ ) kongesyon alanlarını göstermektedir..... 50
- Şekil 4.9.** Mide dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg ..... 51
- Şekil 4.10.** Mide dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, SF Seminifer tübül hücrelerini, yıldız (\*) inflamasyon, daire ( ○ ) SF, yana doğru ok ( ➡ ) nekroz alanlarını göstermektedir. .... 52
- Şekil 4.11.** İnce bağırsak dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, yana doğru ok ( ➡ ) nekroz alanlarını göstermektedir. .... 53
- Şekil 4.12.** Kalın bağırsak proksimal bölüm dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, alanını göstermektedir. .... 54
- Şekil 4.13.** Kalın bağırsak orta bölüm dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, alanını göstermektedir. .... 55
- Şekil 4.14.** Kalın bağırsak distal bölüm dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, alanını göstermektedir. .... 56

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, insan yaşamını tehdit eden vücut dokusunun veya hücrenin anormal malign büyümesi olan kanser hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde ana sağlık sorunudur (Bozyel., 2019). Kanser beraberinde getirdiği sağlık sorunlarının yanı sıra, maddi ve manevi yönden uzun süreli mücadele gerektiren bir hastalıktır. Dünyada her yıl 14 milyon kişinin yakalandığı ve 8,2 milyon kişinin ölümüne sebep olan kanser; yaş, cinsiyet, dil, din, ırk ayırımı yapmaksızın tüm insanları etkilemektedir. Kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde, 2030 yılında 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması beklenmektedir. Yapılan tahminler önümüzdeki yıllarda gelişecek olan kanser olgularının önemli bir bölümünün az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkacağını göstermektedir (<https://www.saglik.gov.tr>, Erişim tarihi:21 Aralık 2019).

Kanser, tedavisi zor olan bir hastalıktır (Gawad ve ark., 2016). Kanser tedavisinde amaç kanser semptomlarının tümüyle yok edilmesi, tam başarılı tedavi, hastanın beklenen yaşam süresini kansere ilişkin semptomlardan kurtulmuş olarak sürdürmesi, semptomların azaltılması, yaşam süresinin bir miktar uzatılması ve daha kaliteli bir yaşam sürmesidir. Birçok kanser hastası hastalığın kendisinden veya tedavisinden kaynaklanan çok sayıda semptom ile yüzleşmektedir. Bu semptomlar ile baş edebilmek için hastalar tamamlayıcı ve alternatif tedavi (TAT) yöntemleri adı verilen bazı uygulamalara başvurabilmektedirler (Düzen ve Korkmaz, 2015). Tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı hem genel popülasyonda hem de kanser hastaları arasında giderek yaygınlaşmaktadır. Bunun nedenleri incelendiğinde; bakım ve tedavisi güç, kronik, dejeneratif ve malign hastalıklarda artış olması, yeni teknolojilerin maliyetlerinin nisbeten yüksek olması ve bu olanaklara ulaşmanın daha güç olması, sağlık çalışanlarının hastalara yeterince zaman ayıramaması, güncel tedavi yöntemlerine karşı kuşku duyulması, klasik tıbbi tedavilerin olası yan etkilerinden korku duyulması sayılabilir. Bitkisel TAT'lar birçok kanser hastası tarafından yaygın şekilde kullanılmaktadır. Türkiye'de bitkisel tedavilere diğer TAT yöntemlerinden daha sık başvurulmaktadır. Bunun nedeni toplumda yaygın kullanılmasının yanında, daha kolaylıkla bulunmaları ve



nispeten ucuz olmaları olabilir. Birçok insanın bitkileri “doğal” olanın “güvenli” olduğuna dair inanca bağlı olarak kullandığı bildirilmektedir (Kurt ve ark., 2013). Bitkilerin aroma, renk, koku ve iştah açıcılık gibi özelliklerinin psikoloji, obezite ve metabolizmayla ilişkileri gündemdedir. Bütün bunlar, tedavi amaçlı olarak bitkisel ürünlere yönelimi artırmış, etken maddesi doğal olan ilaçlar tercih edilmeye başlamıştır. İnsan, tarih boyunca mikrobiyal, metabolik ve psikolojik birçok sağlık sorununa bitkiler ile çare aramaya ve bulmaya çalışmıştır. Bazı hastalıkları bitkilerle tedavi yöntemleri bu yüzden derin bir tecrübeye dayanmakta olup oldukça başarılı sonuçlar içermekte, bundan dolayı tedavide bitkisel ürün kullanımı günümüzde de devam etmektedir (Arslan ve ark., 2019).

Civan perçemi (CP) Asya'dan Avrupa'ya uzanan geniş bir dağılımla, yüzlerce yıldır dünyanın birçok ülkesinde kullanılan bir bitkidir (Güveloğlu, 2018). Bilimsel adı *Achillea millefolium* (*A. Millefolium*), (Düşman ve ark., 2013; Vahid ve ark., ve ark., 2012, Veryser ve ark., 2017; Güveloğlu ve ark., 2018)'dur. CP birçok hastalıkta kullanılmaktadır, flavonoid (Nematy ve ark., 2017) ve antioksidan özelliğe sahiptir (Georgieva ve ark., 2015). Kanser üzerinde antitumoral etkisi olduğu bilinmektedir (Moradi ve ark., 2013). CP, akciğer tümör hücreleri (Yong ve ark., 2011), lösemi, rahim ve meme epitelyal adenokarsinom, deri epidermoid karsinom, hepatom da dahil olmak üzere tümör hücrelerinin çeşitli türleri üzerinde potansiyel olarak anti-kanser aktivite göstermektedir (Chou ve ark., 2013). Ayrıca prostatik adenocarcinoma hücre hattı, squamous carcinoma hücre hattında antioksidan özellik göstermiştir (Mohammadhosseinia ve ark., 2017).

Bu çalışmanın amacı Ehrlich solid tümörü oluşturulan farelerde Civan perçemi (*Achillea millefolium*) ekstraktının antitümöral etkisinin vivo şartlarda araştırmak ve böylece kanser tedavisine alternatif bir tedavi bularak hastaların iyileşmesine umud ışığı olr

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Kanser, günümüzde tüm dünya ülkeleri için büyük sorun teşkil eden hastalıkların başında gelmektedir. Türkiye Kanseri İstatistikleri incelendiğinde, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2015 verileri her beş ölümden birinin kanserden kaynaklandığını tespit etmiştir (Yastıbaş ve Dirik, 2018). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) bağlı Uluslararası Kanseri Araştırmaları Kurumunun (IARC) 2030 yılı için öngörüsü, ölüm nedenleri arasında kanserin birinci sırada olacağı yönündedir. Günümüzde kanser ile mücadelede çok ciddi çabalar ve yüksek miktarlarda bütçeler harcanmaktadır. Kanseri hakkında bilinen en eski kayıtlar MÖ 3000 yılına kadar uzanmaktadır. Kanseri kelimesi Latince yengeç anlamına gelen “*canker*” veya “*carcinus*” kelimelerinden türemiştir (Baykara, 2016). Tümör terimi ilk defa MÖ 3.yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengeç bacakları ile tuttuğu yeri kolay kolay bırakmamasına benzetildiği için bu isim verilmiş (Güveloğlu, 2018) ve Hippokrat tarafından kullanılmış, Yunan doktor galen ise şişme anlamına gelen “*oncos*” terimini kullanmıştır (Baykara, 2016). Kanseri, hücre büyüme ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi ve hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişikliklerin ortaya çıktığı kritik ve kompleks bir hastalıktır (Kısacam ve Emizer, 2017). Kanseri en önemli tanımsal özelliği, vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılabilen anormal hücre bölünmeleridir (Dilinkumar ve Nayak, 2010; Oylar ve Tekin, 2011). Kanseri hücrelerin gelişmesi için hücrelerde sinyalizasyon, apoptoz ve sınırlı bölünme mekanizmalarının bozulması gerekmektedir. Normal hücreler dinlenme safhasında sadece enerji üretirken proliferen olan hücreler enerji üretiminin yanında makro molekülleri sentezlemeli ve hücre içindeki elektron alışveriş dengesini korumalıdır (Kısacam ve Emizer, 2017). Kanseri oluşumları genelde böyle stabil dokularda değilde hücrelerin sürekli yenilediği dinamik dokularda gelişir mitotik hücre bölünmeleri, somatik hücrelerde (vücut hücreleri) gerçekleşen,

bölünme sonucunda genetik bilgileri ana hücrenin aynısı olan iki yeni hücrenin oluştuğu bölünmelerdir. Mitotik bölünmenin interfaz evresinin S fazında DNA dublikasyonu gerçekleşerek genetik materyal iki katına çıkar. DNA dublikasyonu ve rekombinasyonu esnasında çeşitli sebeplerle mutasyonlar ve hatalar meydana gelebilir. Çoğu mutasyon ve hata, anlık olarak hücrenin ölümüyle elimine edilir. Fakat bazı nadir durumlarda bu mutasyonlar somatik hücrelere yaşamsal avantaj sağlar ve bu mutasyonlar mitotik bölünmeler ile yeni (progen) hücrelere aktarılır. Progen hücrelerden bazıları mutasyon sayesinde ortam şartlarına daha uygun adaptasyon sağlar ve taşıdığı mutasyonu mitotik bölünmeler ile çoğaltır. Eğer bu mutasyonlu genler, hücrelerin anormal çoğalmasına sebebiyet veriyorsa, kanser genleri olarak adlandırılırlar anormal bölünen hücre topluluğu, çevrelediği doku veya organı baskılayarak dokunun veya organın işlevini yerine getirmesini engeller (Oylar ve Tekin, 2011). Kanser hücreleri az oksijen, az yiyecek, zorlu koşullara karşı gösterdiği direnç ve zaman içerisinde bu koşulları kendi lehine çevirmesi ile canlılığını devam ettirebilir. Kanser hücreleri zamanla transforme olabilir yani şekil değiştirebilir. Normal hücrelerin belli bir zemine tutunarak büyümesi ve yaşaması mümkünken, kanser hücreleri herhangi bir yere tutunmadan da yaşayabilir ve büyüyüp çoğalabilir.

Kanser hücreleri normal hücrelerin sahip olmadığı birçok özelliğe sahiptir, Bunlar;

- a. Hücre yüzeyindeki almaçlar (reseptörler) daha sık sinyal alır,
- b. Kontrolsüz şekilde çoğalmayı sağlayan kendi sinyal sistemleri vardır,
- c. Komşu hücreye temas sonrası bölünmeyi durdurmaz ve büyümeye ve çoğalmaya devam eder,
- d. Sağlıklı hücreler her tipteki besini kullanabilirken kanser hücreleri sadece glikolizden gelen glikozu kullanabilirler. Glikozu normal hücrelere oranla yaklaşık 100 kat fazla olarak kandan alırlar ve laktat üreterek enerji sağlar (Warburg etkisi),
- e. Gerekli besin ve oksijeni almak üzere çevrelerindeki stromayı etkileyerek yeni damar sistemleri oluşturabilir (neo-vaskülarizasyon),
- f. Telomerlerini sabitleyerek veya telomeraz aktivitesini koruyarak sonsuz şekilde replike olup çoğalabilir,

- g. Dolaşım sistemine girip uzaktaki bir yere hareket edebilir ve yeni bir yere yerleşerek kanserleşmeyi başlatabilir (metastaz),
- h. Apoptozdan kaçabilir,
- i. Genetik ve epigenetik olarak stabil değildir.

Birçok kanser türü başlangıçta belirti vermez. Kanser tipine bağlı olarak görülen genel belirtiler değişiklik gösterebilir. Bu nedenle her kanser türüne yaklaşım farklı olmaktadır (Baykara, 2016). En çok görülen kanser türleri ise kolorektal, meme, mesane, tiroit, mide, prostat ve akciğer kanseridir. Türkiye’ de ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sırada yer almaktadır (Değer ve ark., 2017; Rebecca ve ark., 2018).

### **2.1.1 Kanser Hastalarında Tamamlayıcı ve Alternatif tedavi**

Kanser tüm dünyada giderek artış gösteren, tedavisi zor olan, (Gawad ve ark., 2016) önemli bir sağlık problemi olmakla birlikte, kişiler için hem maddi hem de manevi sorunlara ve kayıplara neden olmaktadır (Yastıbaş ve Dirik, 2018). Tedavi sürecinde ve sonrasında belirsizliğin oldukça yoğun yaşanması nedeniyle bireyin yalnızca psiko-sosyal dünyasında iz bırakmaz, aynı zamanda anlamlı değişimler yaratan çok boyutlu bir yaşam deneyimine de neden olur (Gemalmaz ve Avşar, 2015). Kanser tanısı almak başlı başına psikolojik sorunlara yol açabilmekte ve süreç boyunca uygulanan tıbbi müdahaleler hastaların hayatlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Yaşam kalitesinde azalma (Batty ve ark., 2017), depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikolojik sıkıntıların (Gómez ve ark., 2014; Russell ve ark., 2015; Batty ve ark., 2017) yanı sıra uyku düzensizlikleri (Khoramirad ve ark., 2015), yorgunluk (Carlson ve ark., 2004), sıklıkla rastlanan kanserin uzun ve kısa dönem etkileri olarak belirlenmiştir. Araştırmalarda genel olarak kanser tanısı alındıktan sonra, tedavi sırasında (kemoterapi gibi) ve tedaviden sonraki evrelerin etkileri ayrı olarak değerlendirilmektedir. Yeni kanser tanısı alınan evre için araştırmalar çeşitlilik göstermektedir; yeni kanser tanısı almış kişilerin stres düzeylerinin, almayan sağlıklı kontrollere benzer olduğunu bildirirken anksiyete ile yeni tanı almış olmanın depresyon ve öfke düzeylerini arttırdığını tespit eden çalışmalara da rastlanmaktadır. Tedavi evresi değerlendirildiğinde, Russell ve ark., (2015) tedavisini tamamlamak üzere olan kolorektal kanserli hastalar ile yaptıkları kapsamlı bir araştırmada, depresyon, anksiyete, somatizasyon, bilişsel ve sosyal işlevsizlik, yorgunluk ile bulantı, iştah kaybı, kusma gibi fiziksel belirtiler de yaşadıklarını ve yaşam kalitelerinin olumsuz olarak

etkilendiğini göstermişlerdir. Bunun yanı sıra kanser türüne bağlı olarak kemoterapi alan kadınlarda belirsizliğin artması, beden imgelerinin zedelenmesi ve psikososyal işlevlerde bozulmalar da görülmektedir (Russel ve ark., 2015; Yastıbaş ve Dirik, 2018). Bu etkilere yönelik çeşitli tedaviler yapılmaktadır, bunlardan bazıları tamamlayıcı ve alternatif tıbirdir. Günümüzde yaygın olarak tamamlayıcı tedavi, bilimsel tıbbı destek amaçlı uygulanabilmektedir. Yaşam kalitesini geliştirmek, semptomları ve ilaçların yan etkilerini azaltmak, fiziksel ve psikolojik destek sağlamak amacıyla uygulanır. Alternatif tedavi ise, bilimsel tıbbi uygulamalar yerine yapılan ve etkisi bilimsel olarak kanıtlanmamış tedavilerdir. Kanser hastalarında alternatif tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır (Erbaycu ve ark., 2010). Kanser hastalarında tamamlayıcı tedaviler; ağrı, anksiyete, sıkıntı, uyku bozukluğu, yorgunluk, stres, anoreksi, bulantı, diyare, konstipasyon, lenfödem, nöropati, eklem ve kas disfonksiyonu, hormonal tedavilerden dolayı vazomotor semptomlar gibi durumlarda kullanılmaktadır. Hastalar, bu gibi tedavilerin doğal olduğu inancıyla kendi bakımlarında daha fazla sorumluluk ve kontrol etme fırsatına sahip olabilme gibi nedenlerden dolayı alternatif tedavileri kullanmaktadırlar. Bu tamamlayıcı tedavilerden biri olan akupunktur, masaj tedavisi, zihin-beden tedavisi, bitkisel ve diğer besinsel destekler, aromaterapi, müzik ve antioksidanların semptomlar üzerindeki etkileri pek çok çalışmaya konu olmuştur. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ile uygulanan temel yöntemlerin bazen yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Tedavide karşılaşılan bu problemler yeni ilaç bulma ve araştırma çabalarını hızlandırmıştır. Geçmişte hastalıkları tedavi edebilmek için bitkilerden yararlanıldığı bilinmektedir. Bitkisel tedaviler kanser hastalarında, immün fonksiyonları güçlendirmede ve tedavi ile ilişkili yan etkileri azaltmada kullanılmaktadır (Duran, 2011). Türkiye’de kanserli hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi kullanım prevalansının yüksek olduğu ve yöntemlerinden sıklıkla bitki karışımlarının kullanıldığı belirtilmiştir (Peksoy, 2018; Kav ve ark., 2008). Dolayısıyla hangi hastalıklara iyi geldiği ve bitkilerden oluşan çeşitli karışımlar ve bu karışımların nerelerde kullanılacağına ilişkin çalışmaların yapılmasını gerekmektedir (Kav ve ark., 2008).

Kanserden kurtulan kişilerle yapılan çalışmalarda da hala kanserin olumsuz etkilerinin yaşanmaya devam ettiği belirlenmiştir. Action Çalışma Grubu’nun (2017) Güney Asya’da kanserden kurtulan hastalarla yaptıkları boylamsal çalışmada hastaların depresyon, anksiyete ve psikolojik sıkıntı açısından olumsuz etkilenmeye devam ettiğini

ve yaşam kalitesinin hala olumsuz olarak etkilendiğini rapor etmişlerdir. Bu bilgiler ışığında kanserin kişilerin hayatını uzun süre olumsuz olarak sekteye uğratan ciddi bir hastalık olduğu söylenebilir (Yastıbaş ve Dirik, 2018; Action, 2017).

## **2.2. Deneysel Kanser Modelleri**

Her yıl dünya genelinde milyonlarca hayvan bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadır. Bu araştırmaların amaçları türlerin biyolojisini anlamaktan, hastalıkların doğasını çözmeye, kozmetik testlerden yeni ilaçlar geliştirmeye varan geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Bu araştırmalar kapsamında kullanılan canlılar “deney hayvanları” olarak, bazı kriterler göz önüne alınarak da “laboratuvar hayvanı” olarak adlandırılabilir. “Laboratuvar hayvanı” biyomedikal araştırmalar, testler ve eğitim faaliyetleri için seçilerek üretilmiş, laboratuvar ortamında barındırılabilen ve üzerinde bu ortamda deneyler yapılabilen omurgalı hayvan türlerini tanımlamaktadır (Ergül ve Arıhan, 2014).

Hayvan modelleri hücre tabanlı deneyler ile yeni geliştirilen ajanların insanlarda görülen kanserlerde kullanımına olanak sağlayan bir köprü vazifesi görür. Hastalık gelişimi ve ilerlemesi incelenmesine, yeni tedavilerin test edilmesine olanak sağlar. Hazırlanan modeller insan patolojisine olabildiğince yakın olması gerektiğinden genellikle kemirgenler ailesinden olan fare ve sıçanlar tercih edilir. Bu hayvanların gebelik süresinin kısa ve yavru sayısının fazla olması deneysel hayvan modelleri için tercih nedeni olmaktadır (Tombul ve Müezzinoğlu, 2013). Deneysel hayvan modellerinin bazıları aşağıda verilmiştir.

### **a. Zenojenik modeller**

İnsanlardan elde edilmiş kanser hücrelerinin kullanıldığı deneysel hayvan modelleridir. Genellikle ‘nude’ fare kullanılır. Bu farelerin 11. Kromozomlarında spontan gelişen bir mutasyon mevcuttur. Bu mutasyona bağlı olarak hayvanlar kılız ve fonksiyonel timus dokusundan yoksundur. Fonksiyonel timus dokusunun yokluğu düşük sayıda olgun T lenfositlerine ve sonuçta başka bir türden (zenograft) yapılan hücre naklini kabul eden bir bünyeye sebep olur. Zenojenik modeller yardımı ile tümör hücrelerinin biyolojisinin yanı sıra monoklonal antikolar, sitotoksik tedavilerin ve radyoterapinin etkinliği incelenebilir (Tombul ve Müezzinoğlu, 2013).

### **b. Sinojenik modeller**

Bu hayvan modelinde ya kimyasal karsinojenler ile ya da genetik olarak aynı başka bir hayvandan elde edilen tümör hücreleri deney modeline inoküle edilerek sağlanır. Bu modeller konak tümör etkileşiminin çalışılabileceği yararlı deneysel araçlardır (Tombul ve Müezzinoğlu, 2013).

#### **c. Transgenik hayvan modelleri**

Transgenik hayvanlar, bilinen bir genin düzensiz çalışmasından doğan onkojenik fenotip. Araştırmalarında harika modellerdir (Zeybek, 2013). Transgenik modeller bir çeşit sinojenik modellerdir. Genetik olarak özel üretilen knockout fareler, spesifik bir genin yoksunluğunun yarattığı etkiyi çalışmak için kullanılır (Tombul ve Müezzinoğlu, 2013). Onkojen ekprese eden transgenik hayvanlar, bilinen bir kademenin kusuru sonucunda spontan tümör gelişimi ile ilgili olarak spesifik moleküler kademenin doğrudan ilaçla hedef tedavisini test etme açısından çok iyi bir modeldir (Zeybek, 2013).

#### **d. Heterotopik tümör büyümesi**

Hedef organ dışında başka bir dokuda tümör geliştirilmesi heterotopik tümör modelidir. Ortotopik inokülasyonun karmaşık olduğu modellerde faydalıdır. Tümör inokülasyonu kolaydır ve kısa bir eğitim sonrası yapmak mümkündür. Tümör büyümesinin tespiti kolaydır. Çoğunlukla cilt altı kullanılır. Palpasyon ile tümör büyümesi tespit edilebilir. Tümör kitlesini hesaplamak için değişik geometrik formüller kullanılabilir. Cetvel ile tümörün uzun ve kısa boyutu ölçülür. Bu boyutlar uygun olan formüllere yerleştirilerek kitle hesaplanabilir (Zeybek, 2013).

#### **e. Ortotopik tümör büyümesi**

Konak tümör etkileşiminin en iyi incelendiği hayvan modelleridir. Hayvan mesanesinde tümör oluşturularak kimyasal karsinojen ile induksiyon yapılarak oluşturulan bir modeldir. Hayvanlar anestezi altında üretra'dan 24G intravenöz kateter ile giriş yapılır. Tümör inokülasyonundan önce ürotelyumda hasar oluşturulması beklenir (Tombul ve Müezzinoğlu, 2013).

#### **f. Spontan veya transplante edilebilen tümör modelleri:**

Bu grup içinde bulunan transplante edilebilen süspansiyonlardan türetilmektedir. Spontan tümörler genellikle idiyopatiktir. Geç dönemde ölçülebilir duruma gelirler. İnsan kanser tiplerine kinetik özellik açısından benzerlik gösterirler. Ayrıca

karsinogenezin biyolojisinin anlaşılmasında kemopreventif ve kemosüpresif geliştirilmesinde önemli rol oynayan modellerdir.

Solid tümörler, subkutan, intradermal, intramuskuler, intraperitoneal veya intravenöz yolla hücre süspansiyonlarının inokulasyonu sonucunda transplante edilebilir. Transplante edilebilen tümörler, kökenlendikleri spontan tümörlere erken oluşum fazları açısından oldukça benzerlik gösterirler. İyi karakterize edilmiş ve üretilebilir özelliktedirler ve ilaç çalışmalarında tercih edilmektedirler (Zeybek, 2013).

#### **g. Ehrlich Asit Tümörü (EAT)**

Hayvan modelleri üzerinde yürütülen kanser çalışmaları, kanser etyopatogenezinin anlaşılmasına tedaviye yönelik yeni antikanserojen ajanların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu modellerin biri olan EAT'ın araştırma merkezlerinde kolayca üretilebilir ve saklanabilir olması diğer modellere göre EAT'ı avantajlı kılmaktadır (Ertekin ve ark., 2016).

#### **Solid formu:**

Ehrlich ve Apolant tarafından 1907 yılında farenin meme bezinden çıkarılmıştır. Solid formu, Ehrlich Mouse tarafından Carcinoma'dan üretilmiştir. Farelere özgü olan (Mouse Specific Tumor) ve günümüze kadar difarensiyel olmadan gelmiş yaygın olarak kullanılan bir tümör modelidir. %100'e yakın transpante edebilme yeteneğine sahiptir. Tümöre Spesifik Transplantasyon Antijenleri yoktur. Hiç regresyon göstermez. Virulan özelliktedir. Malign ve %100 ölüme götürür. Hızlı büyüme özelliği ortaya koyar. Tümör hücreleri eşit büyüklükte değildir ve 20-30 mikron çapındadır. Solid form elde etmek için subkutan olarak tümör hücre süspansiyonunu uygulamak gerekir.  $1 \times 10^6$ /ml.'lik hücre süspansiyonu deri altına enjekte edildiğinde, bir haftalık süre sonunda ölçülebilecek düzeyde solid tümör saptanabilir. Hiçbir tedavi yapılmaz ise 35-40 gün içinde farelerde ölüm gözlenir (Zeybek., 2013).

#### **Asit (Sıvı) Formu:**

Loewenthal ve Jahn 1930'lu yıllarda bu tümörün asit şeklini elde etmişlerdir (Zeybek., 2013). Asit gri-beyaz bazen kanlı görünümde koyu bir sıvıdır ve 0.1 cc'de yaklaşık 10 milyon neoplastik hücre içerir (Köken., 2014). İntraperitoneal yolla minimum 500.000/ml. Hücre farelere verildiğinde asit formda tümörün oluştuğu gözlenmektedir. Ayrıca çalışma harici, tümörü bu yolla pasajlayarak, devamını sağlamak mümkündür.



Tümör pasajlandıkça virulansı artar. Metastatik özelliğe sahiptir. Tedavi uygulandığında tümör enjeksiyonundan 7-8 gün sonra ölümler görülmeye başlar. Eğer ortalama  $2 \times 10^6$ /ml hücre enjekte edilirse yaklaşık bir haftada 1 cm çapında tümör oluşur. Ehlich asit tümörü, heterotransplantabilite yeteneğine sahiptir. Yayma preparatlarda asit forma ait hücrelerin solid form hücrelerine benzediği görülmektedir. Ancak solid formda hücrelerin membranları fark edilmezken, asit formda membran açıkça gözlenir (Zeybek., 2013).

Hayvan modelleri üzerinde yürütülen kanser çalışmaları kanser etyopatogenezinin anlaşılmasına tedaviye yönelik yeni antikanserojen ajanların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu modellerin biri olan EAT'ın araştırma merkezlerinde kolayca üretilebilir ve saklanabilir olması diğer modellere göre EAT'ı avantajlı kılmaktadır (Ertekin., 2016).

### **2.3.Bitkilerin Tıpta Kullanımı**

#### **2.3.1.Bitkisel İlaçların Tarihi**

İnsanlar yeryüzünde ortaya çıkmalarından ve canlılar dünyasına katılmalarından sonra en fazla bitkilerle iç içe olmuşlardır (Sökmen ve Tosun, 2012). İlk çağlardan beri insanoğlu besin elementi elde etmek ve birtakım hastalıkları tedavi etmek için de bitkilerden faydalanmıştır. 3 bin yıl önce Bergama'da yaşadığı düşünülen üzerinde 'yılan sarılı' asası halen tıbbın sembolü kabul edilen antik hekim Asklepios önce 'söz, sonra ot, sonra bıçak' demiştir.

Milattan önce (MÖ) 2500 yıllarında Çin tıbbıyla paralel bir gelişme içinde olan Hint tıbbının önemli temsilcilerinden Rig Veda günümüzde halen geçerliliğin sürdürebilen ayurveda'ya ismini o vermiştir.

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanılışlarını ilk tarif eden eserler ise Çinliler'e aittir. Shen-Nunh'un bir Materia Medica olan kitabı MÖ 3217'de yazılmıştır. Sümerlilerden kalan ve halen İngiltere'de British Museum'da bulunan tabletlerden ise bu kavmin milattan 4000 sene önce bitkisel drog (afyon, şeytancersi, adamotu, banotu gibi) tanıdığını, hatta ilaç hazırlanacak olan bitkilerin gölgede kurutulması gerektiğini belirtmişlerdir. Bitkilerden 'bitkisel ilaç' kavramına geçiş ise bitkilerdeki etkin maddelerin keşfinden sonra olmuştur. Paracelsus, bazı çözüzü maddelerin yardımı ile bitkilerden

yararlanmıştır. Bitkilerin hastalıklarda kullanılması batı tıbbında modern tıp diye nitelendirilen fitoterapinin doğmasına neden olmuştur (Güveloğlu, 2009).

### **2.3.2. Fitoterapi nedir?**

Bitkileri kullanarak hastaları tedavi etme yaklaşımı olarak açıklanabilen "fitoterapi" teriminin ilk kez 1870-1953 yılların arasında yaşamış Fransız hekimi Henri Lenclerc tarafından La Presce Medical adlı dergide kullanıldığı iddia edilmiştir. Günümüzde fitoterapi: 19.-20. Yüzyıllarda kimya ve biyokimya bilimlerindeki gelişmeler ilaç sanayisine büyük bir ivme kazandırmış ve bu sayede etkinlik, zararsızlık ve kalite prensipleri benimsenerek analitik, toksikolojik, farmakolojik ve klinik çalışmalar sonucu, laboratuvarlarda tıbbin gereksinimlerine yanıt veren pek çok ilaç geliştirilmiştir (Sarışan ve Çalışkan, 2005).

Kanser, bitkisel ürünlerin kullanımının çok yaygın olduğu alanlardan biridir. Kanser alanının araştırmaları çok pahalıdır. Bazı kanser tedavilerine göre uygulaması daha kolay ve daha ucuz olduğu için hastalar, yakınları ve bazı bilim insanları fitoterapi alanına yoğun ilgi duymaktadır. Kanseri önlemede en iyi çözümü bulmak için çok sayıda çalışma yapılmaya devam etmektedir (<http://kanser.gov.tr>, Erişim Tarihi:17 Nisan 2017).

1957 yılında Kuzey Irak'ta Şanidar Mağarasında bulunan eski bir mezarda yapılan kazılarda altmış bin yıl öncesine ait olduğu tahmin edilen, kanarya otu, mor sümbül, peygamber çiçeği, gül hatimi, ebegümece ve efedra gibi bitki türlerinin bulunduğu tespit edilmiştir (Gül, 2014).

Şu an Dünyada ki bitki sayısının yaklaşık 1.000.000 olduğu ve bu sayının ortalama 4.000 türünün endemik özellikte olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise yaklaşık 11.000 bitki türü bulunmakta ve bu sayının yaklaşık 3.649'u endemik özelliktedir. Tıbbi bitkiler, Ege bölgesi başta olmak üzere Türkiye'de hemen hemen tüm bölgelerimizde bulunabilmektedir, bu bitkilerden biri de civan perçemi'dir (CP) (Yavuz ve Erdoğan, 2019).

### **2.4. Civan perçemi (Achillea millefolium)(CP)**

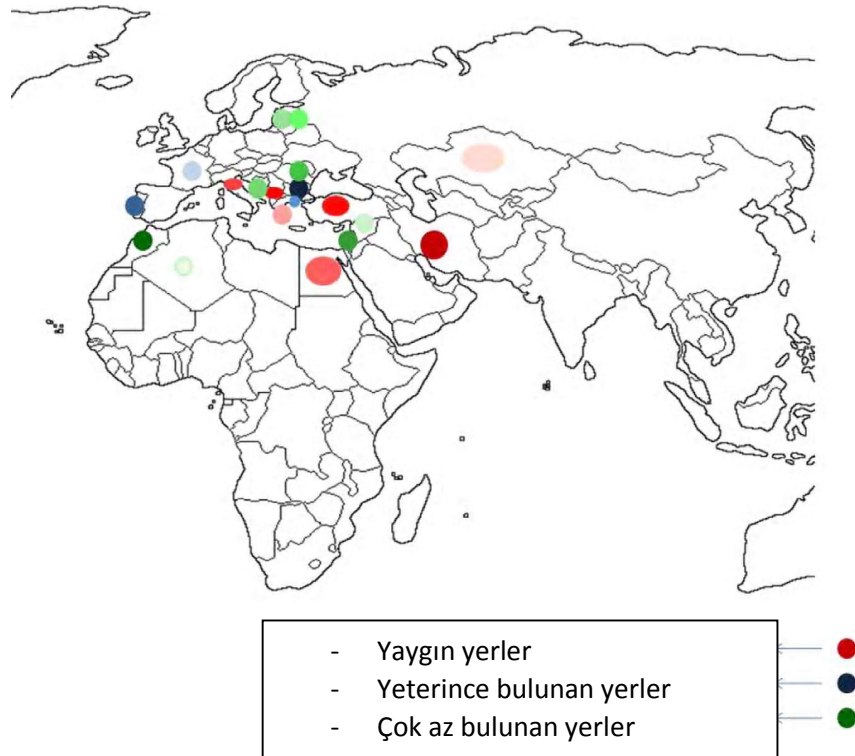
Asya'dan Avrupa'ya uzanan geniş bir dağılımla, yüzlerce yıldır dünyanın birçok ülkesinde kullanılan bir bitkidir (Güveloğlu, 2018). Hem halk arasında hem de geleneksel tıp da 3000 yıldır en yaygın olarak kullanılan bitki türü arasındadır (Sofi ve

ark., 2017). Civan perçeminin bilimsel adı *Achillea millefolium* (*A. Millefolium*), (Düşman ve ark., 2013; Vahid ve ark., 2012; Veryser ve ark., 2017; Güveloğlu, 2018) dur. Günümüzde halen halk arasında geniş kullanıma sahiptir (Vahid ve ark., 2012). *Achillea* cinsinin ismi de mitolojide adı geçen Aşil'e dayanır (Sökmen ve Tosun, 2012). *Achillea* adı İlyada'nın edebi Trojan Savaşı'nda yaralı askerleri tedavi etmek için kullanılan Achilles'den gelmektedir (Vahid ve ark., 2012). Heros'a göre ise de bitkiyi ilk kez Achilles kullandığı için *Achillea* adı verilmiştir (Öğretmen, 2014). Aşil bu bitkiden elde ettiği özütle yaralı askerleri tedavi ettirmeye çalışmış ancak zayıf ve ölümcül noktası olan sol topuğundan vurulup ölmüştür (Sökmen ve Tosun, 2012). CP, damarlı bitkilerin en büyük ailesi olan Asteraceae familyasına aittir. 50 cm uzunluğa kadar büyüyen dik bir otsu bitki türüdür. Çiçekler genelde beyazdır, ancak pembe veya soluk mor olanları da vardır. Çok yıllık bir bitkidir ve ılıman iklimlerde kuru ya da yarı kuru yaşam alanlarında yetişir. Bu bitki 3500 MSL (ortalama deniz seviyesi)'yetişir ve genellikle otlaklarda ve açık ormanlarda bulunur. Bitki Mayıs ayından Haziran ayına kadar genelde çiçekler aktif ilkbaharda büyüme gerçekleşir. Asteraceae bitkileri tüm dünyaya yayılmıştır (Sofî ve ark., 2017). Bu bitkiye ait birçok tür vardır ve 100'den fazla tür tespit edilmiştir (Afshari ve ark., 2013; Peng ve ark., 2014; Moradi ve ark., 2013). Ayrıca Anadolu'da çeşitli *Achillea* türleri farklı yöresel isimlerle bilinmektedir (Öğretmen, 2014). *Achillea*'nın farklı türleri, Farsça olarak "Bumadaran" olarak adlandırılır ayrıca plumajillo ve az tüylü olarak isimlendirilmektedir (Mohammadhosseini ve ark., 2017). Diğer isimleri ise akbaşlı, barsam otu, marsama otu, binbir yaprak otu, kandil çiçeği, ayvadana, ayvadanası, ayvadene, civan perçemi beyazı, sırçan otu, yavşan, yavşan otu, boz yavşan, sarı civan perçemi, pire otu, yılan çiçeği, kurp otu, diş otu, baytaran, pazvat, sarı çiçek, ılıçotu, sarılık otu ve mayasıl otudur (Öğretmen, 2014) (Şekil 1).



Şekil 2.1. CP (Khodadadi ve ark., 2017)

Civan perçemi, kuzey yarım kürede ( Vinyallonga ve ark., 2015 ), İran (Nozari ve ark., 2016; Vahid ve ark., 2012), Alborz Dağı çevresinde, Azerbaycan, Lorestan ve İsfahan (Bafrani ve ark., 2014), Kuzey Amerika ( Guo ve ark., 2012), Asya (Moradi ve ark., 2013), Avrupa, Kanada, ve Kuzey Çin gibi ılıman bölgelerde ( Nematy ve ark., 2017) ve Edirne’de (Cekic ve ark., 2012) geniş yayılıma sahip bir bitkidir (Villanueva ve ark., 2017) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Farklı CP türlerinin dünyadaki dağılımı (Villanueva ve ark., 2017).

### 2.4.1. CP'nin Kimyasal Özelliği

Civan perçemi grubuna giren bitkiler, kamazulen içerikleri zengin uçucu yağlarından dolayı önemli tıbbi bitkiler grubu içerisinde yer almaktadır (Pazouki ve ark., 2015). Achillea türleri üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar bu türlerin uçucu yağ açısından zengin olduğunu ortaya koymuştur. Achillea'dan elde edilen uçucu yağ oranı %0,2-1,0 arasında değişmektedir. Ülkemizde bu bitkinin tarımı yapılmamakla birlikte kültüre alınmasına ve ıslahına yönelik çalışmalar yeni başlamıştır. Bitkiden elde edilen uçucu yağ içerisinde bulunan kamazulen maddesinden dolayı mavimsi renkte olup, uçucu yağın bileşimi ve miktarı bitkinin varyetesine, elde ediliş zamanı ve yerine bağlı olarak büyük değişiklik göstermektedir (Öğretmen, 2014). Bu uçucu yağ tıbbi özellik kullanılan doğal karışık ve çok yönlü organik birleşikler içerir (Mohammadhosseinia ve ark., 2017).

**CP içerisinde bulunan bileşikler:** Flavonoid (Shahani ve ark., 2015; Nematy ve ark., 2017), fenolik asitler, alkaloidler, terpenler (Cineol, borneol, pinens, kamfor, azulen), taninler, cis-carveol, achillin ve lökoz, kamazulen, azulen ve (Glasl ve ark., 2012) CP'nin farmakolojik olarak aktif maddelerin en önemli gruplarını oluşturur (Feizpour ve ark., 2013; Cekic ve ark., 2012; Öğretmen, 2014). Ayrıca terpenoitler (monoterpen, seskiterpen, diterpen, triterpen), lignanlar, aminoasit türevleri, yağ asitleri ve inulin, sesquiterpen laktonlar içermektedir (Öğretmen, 2014; Güveloğlu, 2018). Avrupa farmakopesine göre, kamazulen üzerinden hesap edilen en az %0,02 oranında proazulen ihtiva etmelidir. CP'nin birçok türü vardır ve CP içerisinde bulunan kamazulen tüm türlerinde bulunmamaktadır. Ayrıca ülkemizde doğal yayılış gösteren türler azulen içermediğinden bunlardan tıbbi drog elde edilemez (Öğretmen, 2014).

### 2.4.2. Civan Perçeminin Tıbbi Olarak Faydaları

Bitkiler, insan yaşamının sürdürebilmesi için gerekli olan oksijen ile besinleri sağlar ve sağlığı korur. Bitkilerin tedavide kullanımları insanlık tarihiyle birlikte başlamıştır. Binlerce yıl önce insan, bitkilerin tedavi edici gücünü tanımış kullanmışlardır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2011). Bu bitkilerden biri CP'dir.

Şifali bir bitki olan CP (Rezatofghi ve ark., 2014), geleneksel ve modern tıp uygulamalarında uzun bir süre kullanılmıştır (Yong ve ark., 2011; Kılçar ve ark., 2011; Georgieva ve ark., 2015). Günümüzde halen halk arasında geniş kullanıma

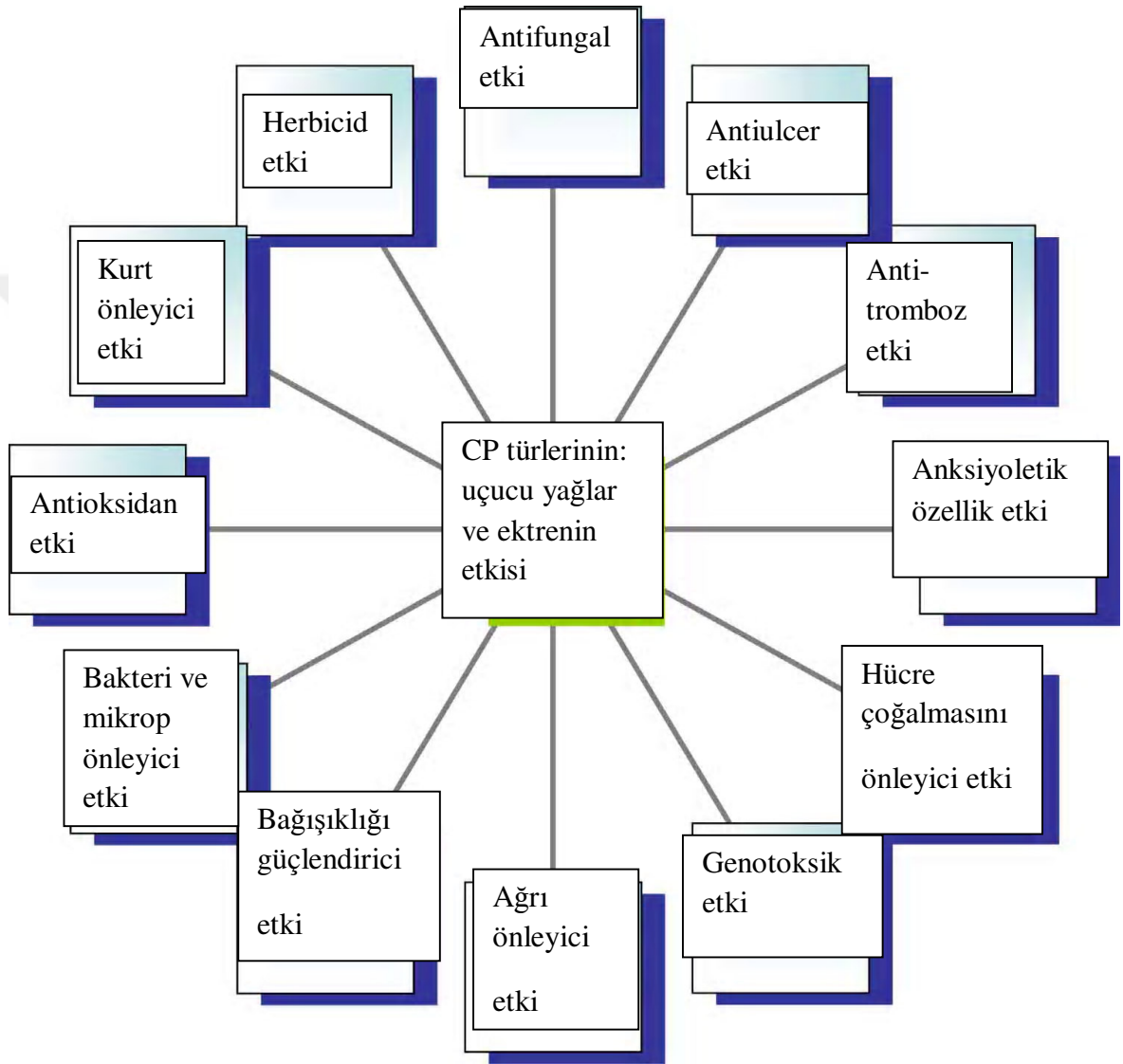
sahiptir (Glasl ve ark., 2012). CP çeşitli hastalıkların giderilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. CP'nin antioksidan (Vahid ve ark., 2012; Georgieva ve ark., 2015), anti-inflamatuar (Shahani ve ark., 2015; Bafrani ve ark., 2014; Villanueva ve ark., 2017) ve antibakteriyel (Bafrani ve ark., 2014), antiülser (Düşman ve ark., 2013), antihipertansif (Souza ve ark., 2011; Peng ve ark., 2014), antimalaryal (Villanueva ark., 2017) ve antimikrobiyal (López ve ark., 2015), antiviral (Rezatofghi ve ark., 2014) antifungal özelliği bulunmaktadır.

İnsan tümör hücrelerine karşı in vitro ortamda sitotoksik etkiye sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Yong ve ark., 2011). Ayrıca, gastrointestinal (Moradi ve ark., 2013, Kazemian ve ark., 2017) ve hepatobiliyer bozukluklar, spazmodik hastalıklar, (Düşman ve ark., 2013), yara iltihaplanmasında (Düşman ve ark., 2013) (Vahid ve ark., S 2012) bronkodilatör, üriner antiseptik, sıkılaştırıcı, düz kaslar üzerinde gevşetici etkisi (Feizpour ve ark., 2013; Moradi ve ark., 2013, Souza ve ark., 2011, Peng ve ark., 2014), kadınlarda menstrual siklusda (Khodadadi ve ark., 2017, Chou ve ark.,2013; Zolghadri ve ark., 2014), soğuk algınlığı, ateş, kan şekeri seviyesini düşürmede ve pankreasın p-hücrelerini alloxan'ın sitotoksik etkilerinden önlemede (Zolghadri ve ark., 2014), gebelik önleyicisi, idrar söktürücü, solucan düşürücü, baş ve boğaz ağrılarında, romatizma, çiçekleri kan durdurucu olarak (Gül, 2014), solunum yolu hastalıklarında (Souza ve ark., 2011; Peng ve ark., 2014; Villanueva ve ark., 2017) hepatit de (Villanueva ve ark., 2017), yanıklarda (Tadić ve ark., 2017) kullanılmaktadır. Merkezi sinir sistemi hastalıklarında, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde yararlı etkiye sahiptir (Vazirinejad ve ark., 2014; Ayoobi ve ark., 2013).

Metalik iyonların biyolojik indirgenmesi ve nano parçacıkların üretimi için de kullanılmaktadır (Khodadadi ve ark., 2017). Kozmetik camiasında da kullanılmaktadır (Panel Meeting Date, 2013). Civan perçemi ile yünlü kumaşların boyanabilme özellikleri araştırılmış ve gerek hastalık test sonuçları ve gerekse spektrofotometrik sonuçlar civan perçemi olarak bilinen bitkinin yapısında bulunan boyarmaddeler ile yünlü kumaşların başarılı bir şekilde boyanabileceğini göstermiştir. Civan perçemi doğal kaynaklardan elde edilmesi nedeniyle tekstil ürünlerini tüketen kullanıcılar için alternatif bir ürün olarak görülebilmektedir. Kıyafetlerinde sentetik boyar madde tercih

etmeyen müşteriler için bu doğal boyar madde kaynağı ile boyanmış materyaller çok iyi bir alternatif olmuştur (Göktepe ve ark., 2012).

Mohammadhosseinia ve ark. (2017), CP'nin uçucu yağ ve ekstresinin etkilerini şematize etmişlerdir (Şekil 3).



**Şekil 3:** CP türleri: uçucu yağ ve ektratin çok yönlü tıbbi ve etkiler (Mohammadhosseinia ve ark., 2017).

### **2.4.3.Civan Perçemi'nin Kanser Üzerinde Etkisi**

CP'deki serbest şekerler, organik asitler ve yağ asitleri gibi makro besinlerin yanı sıra tokoferoller çok güçlü antioksidan aktivite gösteren öğeler vardır (Dias ve ark., 2013).

CP'deki kansere karşı esas etkili bileşikler 'sesquiterpen laktonlar' kansere karşı etkilidir (Güveloğlu, 2018). CP ile ilgili in vivo ve in vitro ortamında çalışmalar bulunmaktadır (Nozari ve ark., 2016; Yong ve ark., 2011; Düsman ve ark., 2013; Kılçar ve ark., 2011). CP kanser üzerinde antitümör etki gösterdiği yapılan çalışmalarla rapor edilmiştir (Moradi ark., 2013), Akciğer tümör hücreleri (Yong ve ark., 2011), lösemi, rahim, göğüs kanseri, kolon kanseri ve meme epitelyal adenokarsinom, deri epidermoid karsinom, hepatom ve de dahil olmak üzere tümör hücrelerinin çeşitli türleri, potansiyel olarak anti-kanser aktivite göstermektedir (Chou ve ark., 2013; Csupor-loffler ve ark., 2009). Ayrıca prostatik adenocarcinoma hücre hattı, squamous carcinoma hücre hattında antioksidan özellik göstermiştir (Mohammadhosseinia ve ark., 2017).

### **2.4.3. Araştırmalarda Kullanılan Civan Perçemi Ekstresinin Doz Miktarı**

Yapılan literatür taramasında CP'nin farelere uygulanan dozun 50 mg/kg/gün ile 1600 mg/kg/gün arasın da değiştiği görülmüştür (Montanari ve ark., 1998; Saeidnia ve ark., 2011; Hemmati ve ark., 2011; Feizpour ve ark., 2013; Cekic ve ark., 2012; Moradi ve ark., 2013; Shahani ve ark., 2015; Veryser ve ark., 2017).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deney hayvanları Yerel Etik Kurulu 16.08.2017 tarihli 17/071 nolu kararı (Ek 1) ile başlatıldı ve çalışma süresince etik kurul kararlarına bağlı kalındı. Çalışmada kullanılan Balb/C ırkı farelerin Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)'ten temin edildi. Ayrıca çalışmamız Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2018-8188 nolu proje ile desteklendi.

#### **3.1. Araştırmada Kullanılan Denek Cinsi ve Sayısı**

Çalışmamızda 25-30 g ağırlığında 8-10 haftalık Balb/C türü 57 erkek fare kullanıldı. Fareler araştırma sürecinde  $22\pm 1^{\circ}\text{C}$  sabit sıcaklıkta ve 12/12 saat aydınlık/karanlık dönemlerin bulunduğu özel hazırlanmış, otomatik olarak klimatize edilen odalarda korundu. Hayvanların beslenmesi pelet yemle sağlandı.

#### **3.2. Araştırmada Kullanılan Malzemeler**

##### **3.2.1. Demirbaş**

1. Pens- diseksiyon - sivri/düz - 160 mm İsolab 048.07.160
2. Makas - laboratuvar için - sivri/sivri - 160 mm İsolab 048.22.160
3. Bisturi Sapı No: 4 Oluşum Cerrahi
4. Bisturi Ucu No: 15 Oluşum Cerrah, plasmed lot:D3834

##### **3.2.2. Sarf malzemeler**

1. Cam mezür (2000 ml) İsolab 015.01.902
2. İsolab 076.02.001W Lam Saklama Kutusu 50 lik
3. Lamel - 24 x 50 mm - ekonomik kalite 100 ad/kt İsolab 075.00.006
4. Entellan New For Microscopy Merck 107961.01001 100 ml
5. Mikrotom Bıçağı, feather lot: 15111059P
6. Mikrosantrifüj tüpleri - P.P - 0,5 ml 500 ad/pşt İsolab 078.03.001500

7. Mikrosantrfüj tüpleri - P.P - 1,5 ml 500 ad/pşst İsolab 078.03.002500
8. Pipet ucu - sarı - 200 ul 1000 ad/pkt. İsolab 005.01.002
9. PBS Sigma P4417-100TAB
10. Poli Lizin Kaplı Lam 72 lik lecialot201707
11. Falkon Tüpü, 15 ml -125 Ad. 250 adet lp İtaliana L111547
12. Lam-düz kesim tek düzey buzlu ekonomik İsolab 075.05.002
13. Trypan Blue Solution, 0.4 % 100 mL Thermo Fisher
14. Boncuk Parafin Leica Marka
15. Ksilen 2.5 litre STBF9149V Sigma AIDrich
16. İnsülin iğnesi 100 adet/kt
17. Formaldehid Solusyonü Min % 37 Merck
18. Eldiven Lateks Pudrasız
19. Etil Alkol %96 5 Lt Bidon Alkolim 01052018-12.04
20. Cryo Tüp 1,5 ml Steril Kilitlenebilir Tabanlı Biosigma 50ad/pkt
21. Hematoxylin Solution-500 ml Merck 105174.0500
22. Eosine Y- Solution %0.5 Aqueous For Microscopy 500 ml Merck 109844
23. Diethylether For Analysis Emsure Merck 100921.1000
24. İsolab Lam - Düz kesim - Tek yüzey 1/3 buzlu -50 adet/kutu
25. Tüp-santrfüj-p p vidalı kapaklı 50 ml 50 adet/pkt Lp İtaliana L116047
26. Millex HA Filtre 0.45 µm MCE 33 mm EO & 50 ad Millipore SLHA033SS
27. Millex GS filtre 0.22 µm MCE 33 mm EO & 50 ad Millipore SLGS033SS
28. Doku takip. kaseti kapaklı universal beyaz 500 Lp İtaliana L191022
29. Parafilm 38 mt 10 cm superior marka
30. Tüp-santrfüj-p p vidalı kapaklı 15ml 50adet İsolab 078.02.001
31. Thermo Scientific TA-125-HDX DAB Plus Substrate System
32. İsolab 18x18mm ve 22x22mm Lamel Cover Glass
33. Boster Biological Technology
34. Absolute Ethanole 2.5 lt Merck 100983.2511

### **3.3. Deneysel Prosedür**

Deneysel işlemler, Eczacılık fakültesi, GENKÖK ve Anatomi anabilim dalı ve Histoloji anabilim dalı laboratuvarında gerçekleştirildi

Deneysel sürecin aşamaları aşağıda verilmiştir.

1. CP bitkisinden ekstre elde edilmesi
2. Stok fare oluşturulması
3. Hücre sayma prosedürü
4. Hücre dondurma prosederü
5. Çalışma gruplarının oluşturulması
6. Deneyde kullanılan farelerin sakrifikasyonu
7. Histolojik doku takibi
8. İstatistiksel analiz

Anatomi Anabilim Dalı laboratuvarında histolojik doku takibi yapıldı ve resimlerin çekilmesi ve dokuların incelenmesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

### **3.3.1. CP Bitkisinden Ekstre Elde Edilmesi**

Çalışmada kullanılacak olan CP bitkisinin toprak üstü kısmı Erciyes Üniversitesi İncesu Kampüsünden toplandı. Bitkiye ait örnekler, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda muhafaza edildi. Bitkinin kurutulmuş sap ve çiçek kısımları ile birlikte tartılarak 75 gramı alındı. Bitkisel materyalin toprak üstü kısmı (300 gr) su ile masere edilerek çalkalanmıştır. Su banyosunda 37°C'de 24 saat üç kez ekstre edilmiştir. Elde edilen ekstreler vakum altında rotavaporda (37-38 °C) yoğunlaştırılarak liyofilize edildi ve toz haline getirilen bitki 4.2gr geldi. Bitki analiz anına kadar -20 °C'de muhafaza edilmiştir (Şekil 3.1).

### **3.3.1.2.CP Bitkisinin Farelere Verilme Dozu**

Ekstrenin distile suda çözünmesi sağlandı. CP ekstresinin çözünme miktarı 200 mg/kg verilen farelere (0.1ml), 400 mg/kg verilen farelere (0.2 ml) 16 gün boyunca hergün hazırlanarak i.p. olarak verilmiştir. Ekstre miktarı 252 µg ekstre + 42 µg DMSO (Dimetilsülfoksit) + 4158 µg distile su, şeklinde hesaplanarak yapılmıştır. Enjeksiyon hazırlama işlemi yapılırken folkon tüpü hassas teraziye konulup darası alındı ve sonra içerisine CP tozu konulup tartıldı. İçerisinde hiç toz tanesine kalmayacak şekilde karıştırılıp çözüldürüldü. İnsülin iğnesine yapılan karışım çekilmiş ve hiç beklemeden hayvanlara enjekte edildi (Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4, Şekil 3.5).



Şekil 3.1. Kurutulmuş CP bitkisi



Şekil 3.2. CP ektresinin liyofilize edilmesi; CP bitkisinin distile su ile çalkalanma işlemi



Şekil 3.3. Rotavapor



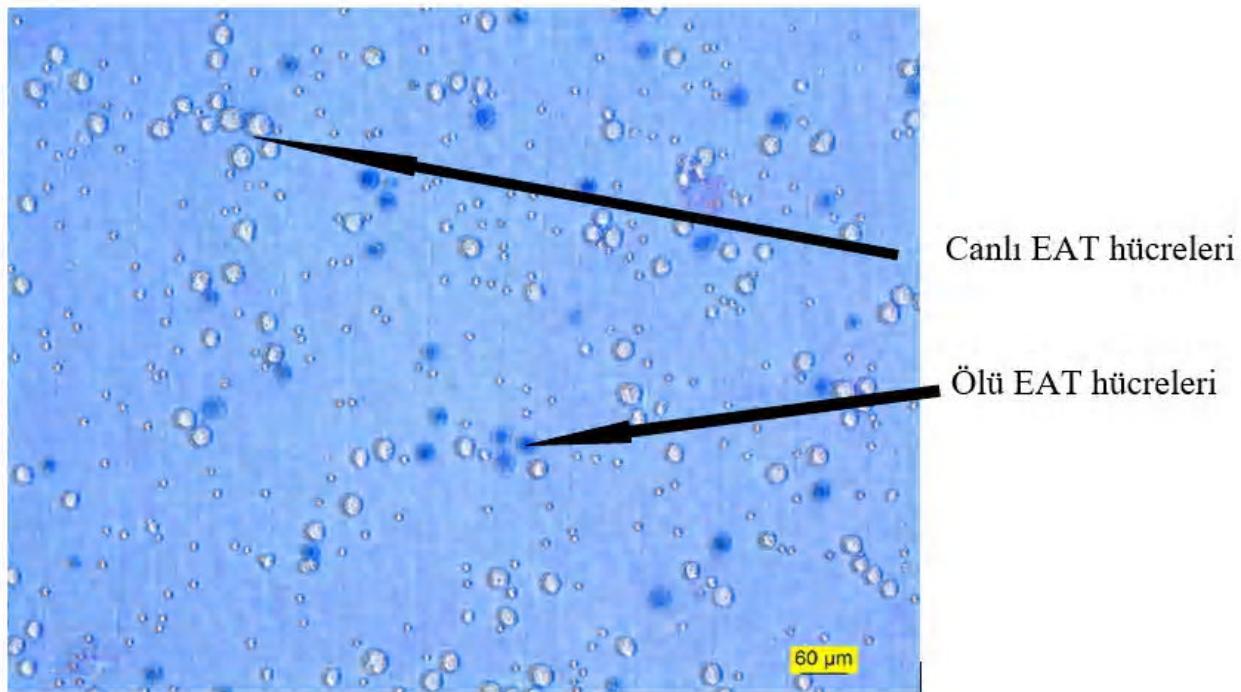
Şekil 3.4. CP'nin toz haline gelmesi



Şekil 3.5. CP ekresinin hazırlanması A. Falcon tüpünün darasının alınması B. CP tartılması C. CP karıştırılması, D. Hazırlanan ekrenin enjektöre çekilmesi

### 3.3.2. Stok Hayvan Oluşturma Prosedürü

Stok hayvan oluşturulurken bir hayvana, daha önceden -80 °C dondurulmuş olarak bulunan EAT hücreler alındı ve oda sıcaklığında çözüldü EAT hücreleri trpan blue ile boyanarak canlılık oranına bakıldı 0.2 cc olacak şekilde sol arka bacağı ve karın bölgesinin birleşim yerinden i.p. verildi. Hayvan ölene kadar, hayvandan asit sıvısı alındı (şekil 3.6, şekil 3.7, şekil 3.8).



şekil 3.6. Mikroskop altında EAT hücrelerin görünümü



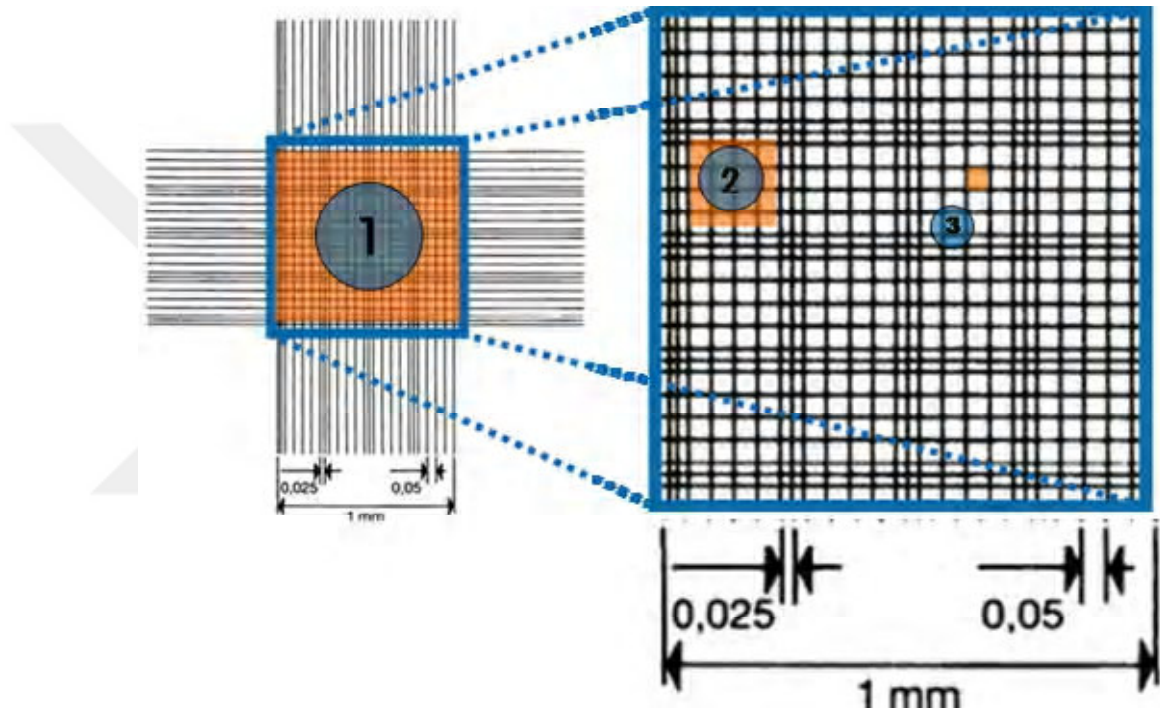
**Şekil 3.7.** Stok hayvanın görünümü



**Şekil 3.8.** Ölmüş olan Stok hayvanın görünümü

### 3.3.3. Hücre Sayma Prosedürü

EAT hücresi verilen ve karın bölgesi şişen stok hayvanın, abdominal bölgesinden, 1mm asit sıvısı çekildi, Bu sıvı üzerine 1 ml PBS konuldu, elde edilen 2ml sıvıya, 100 µl tripanblue ilave edildi (200 µl olur), Yapılan karışımdan 50 µl çekildi. THOMA lamının sayım alanına bu karışım enjekte edildi (thoma lamından üzeri önceden kapatıldı, 40'lık objektifle hücreler karelerde sayıldı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. Toma lamı sayım alanı ([https://enfeksiyonhastaliklari.com/Erisim\\_tarihi:4\\_haziran\\_2018](https://enfeksiyonhastaliklari.com/Erisim_tarihi:4_haziran_2018)).

Bir karede (sarı alan 40'lık büyütmede) 200 hücre var, 16 karede  $16 \times 200 = 3200$

$1 \text{ ml} = 3200 \times 4 (\text{dilüsyon oranı}) \times 10000, 128.000000 = 128.10^8$ , 1ml'de  
 $128.000000 = 128.10^8$

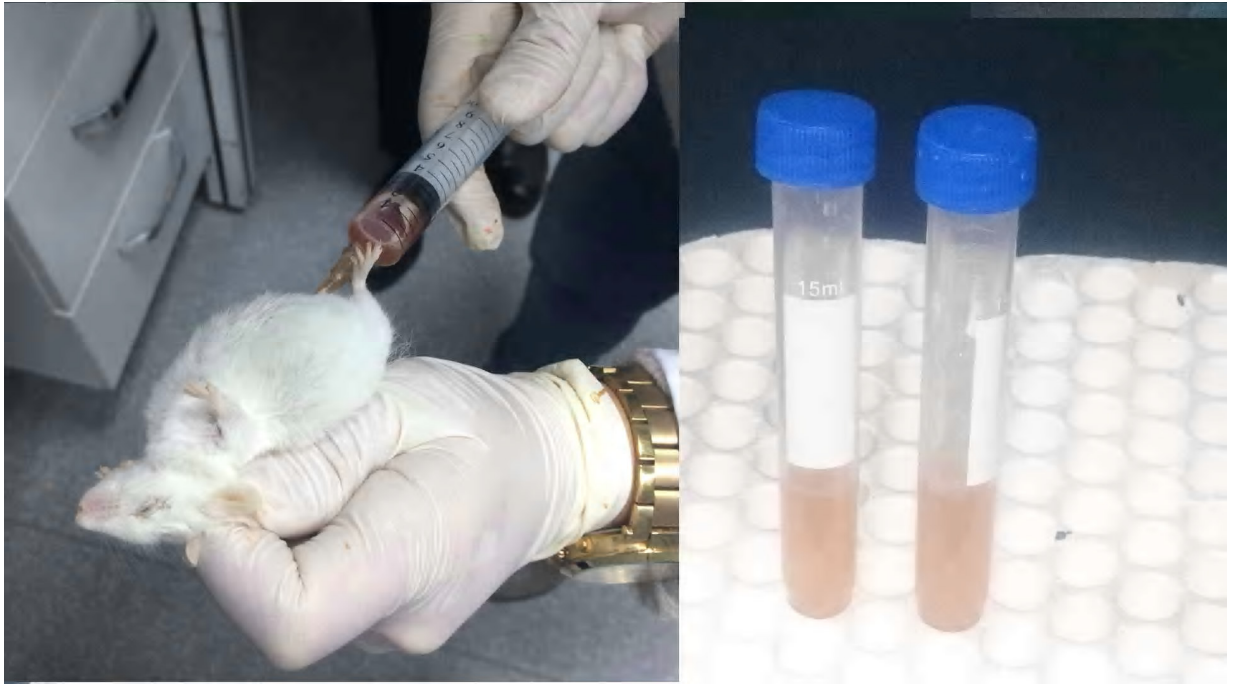
0.1 ml 'de  $128.10^5 = 12.800.000$

Bu işlemlerde PBS ile dilüe edilerek hücre sayısını istenilen şekilde ayarlanabilir.



### 3.3.4. Hücre Dondurma Prosedürü

Fare baş aşağı organları başa doğru gelecek şekilde tutuldu. Farenin sol arka bacağı ile karın bölgesinin birleşim yerinden insülin iğnesi ile 45 derecelik açı ile periton boşluğuna girildi. İğne periton boşluğunda dik hale getirildi. İğne yardımı ile fareden ortalama 6-7 cc asit sıvısı alınır, alınan asit sıvısı steril tüpe konuldu. Santrifüjte 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan supernatant çekildi. Ne kadar supernatant çekildi ise altta kalan hücrelerin üzerine o kadar %10'luk DMSO konuldu ve vortexlendi. %10'luk DMSO'dan 1 mm üzerine 9 mm distile su ile tamamlanmıştır. DMSO'lu hücreler 1 mm olacak şekilde cryo tüplerine konuldu ve -20 °C 3-4 saat bekletildi, -20 °C sonra -80 °C donduruldu (Şekil 3.10, Şekil 3.11, Şekil 3.12, Şekil 3.13).



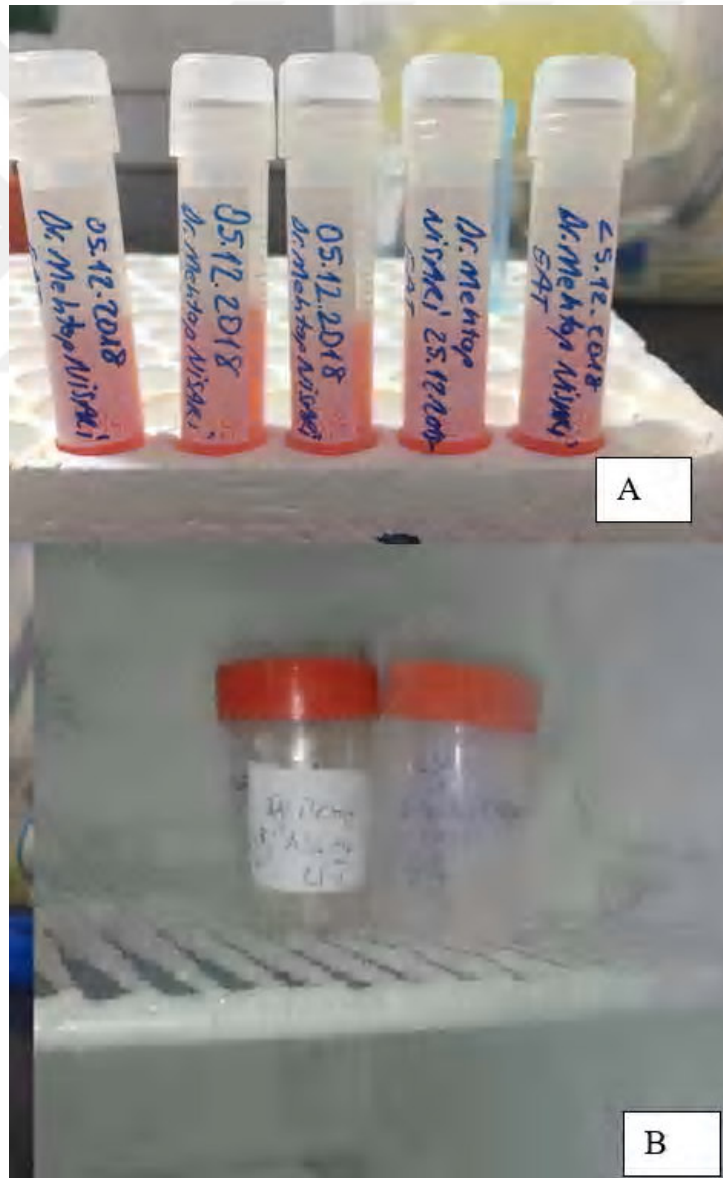
Şekil 3.10. Stok hayvandan EAT hücresinin çekilmesi ve tüplere konulması



Şekil 3.11. Santirifüje yerleştirilen asit sıvısı



Şekil 3.12. Supernatant ve altta kalan hücreler



Şekil 3.13. Hücre dondurma prosedürü A: Cryo tüplerine konulan hücreler B: Dondurulan hücrelerin -80 dereceye konulması

### 3.3.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

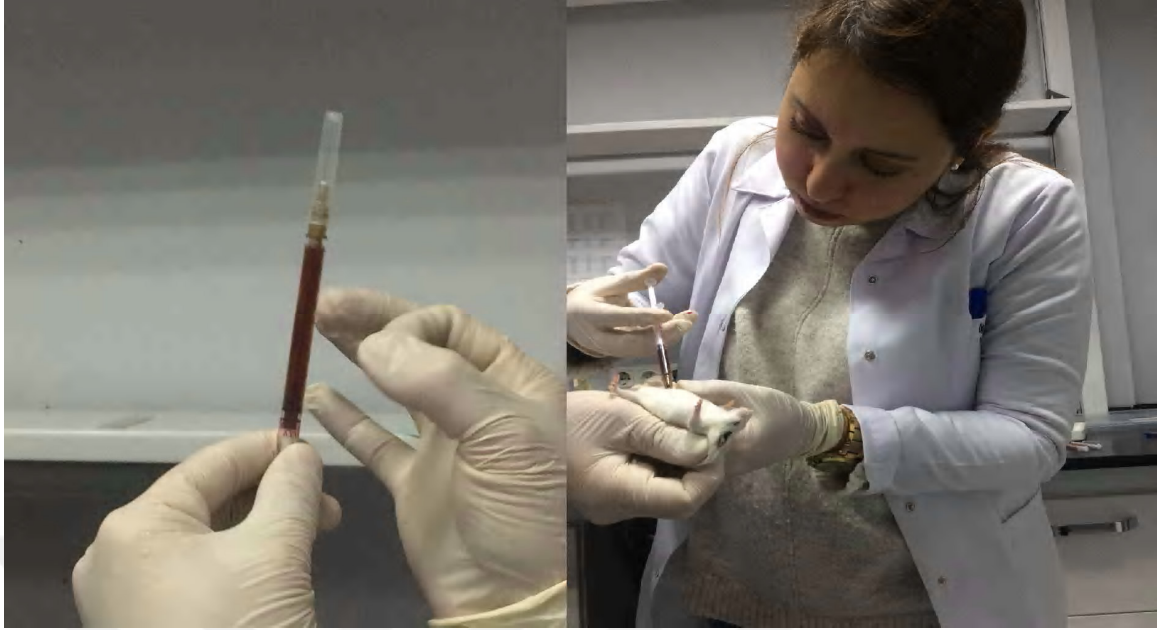
Fareler Negatif Kontrol Grubu (NKG), Pozitif Kontrol Grubu (PKG), 200 mg/kg CP 400 mg/kg CP, verilen grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı, kafeslerin her biri karışmayacak şekilde üzeri yazıldı. Her bir grup için iki kafes belirlendi ortalama her bir kafeste 6 hayvan olacak şekilde konuldu. Kafesdeki hayvanları ayırt etmek için kuyrukları boyandı.

**Grup 1: Negatif Kontrol Grubu (NKG)(n=11):** Kanseri oluşturulmadı, Hayvanların normal diyet ile beslenmesi sağlandı, 16 gün boyunca i.p. olarak distile su uygulandı.

**Grup 2: Pozitif Kontrol Grubu (PKG)(n=11):** Bu grupta yer alan farelere 1. gün ense bölgesine içerisinde  $1 \times 10^6$  EAT hücre bulunan 0.1 ml asit sıvısı subkutan olarak uygulandı, Katı tümör oluşturulan gruplarda tümörün elle palpe edilmesinde sonra günlük tümörün uzunluk ve genişlik ölçümleri dijital kumpas aracılığı ile ölçümü yapıldı 1. günden itibaren 16 gün süreyle farelere 0.1 ml distile su i.p. olarak enjekte edildi.

**Grup 3: CP-200mg/kg Grubu (n=13):** Bu grupta yer alan farelere 1. gün ense bölgesine içerisinde  $1 \times 10^6$  EAT hücre bulunan 0.1 ml asit sıvısı subkutan olarak uygulandı. 1. günden itibaren 16 gün süreyle farelere 200 mg/kg CP ekstre i.p. olarak enjekte edildi. Katı tümör oluşturulan gruplarda tümörün elle palpe edilmesinde sonra günlük tümörün uzunluk ve genişlik ölçümleri dijital kumpas aracılığı ile ölçüldü.

**Grup 4: CP-400mg/kg Grubu:** Bu grupta yer alan farelere (n=13) 1. gün ense bölgesine içerisinde  $1 \times 10^6$  EAT hücre bulunan 0.1 ml asit sıvısı subkutan olarak uygulandı, 1. günden itibaren 16 gün süreyle farelere 400 mg/kg CP ekstre i.p. olarak enjekte edildi (Şekil 14).

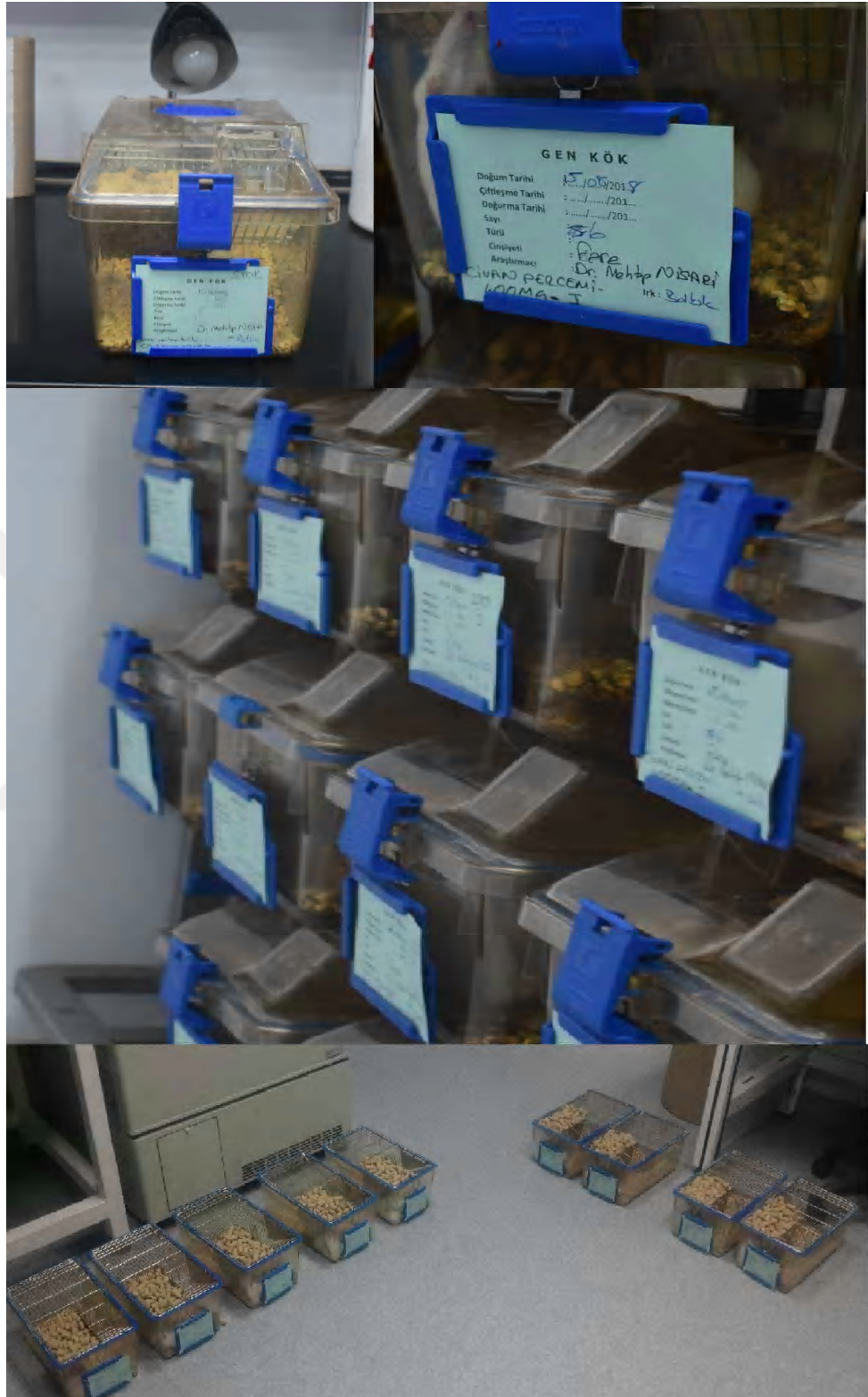


**Şekil 3.14.** Hazırlanan CP ektresinin i.p. olarak hayvana verilmesi

Katı tümör oluşturulan gruplarda tümörün elle palpe edilmesinde sonra hergün, hayvanların genel morfolojik görünüşleri (tüy dökülmesi, dışkılama bozuklukları ve lezyonlar açısından) makroskopik olarak değerlendirildi. Daha sonra tümörün uzunluk ve genişlik ölçümleri digital kumpas aracılığı ile ölçümü yapıldı (Şekil 3.15, Şekil 3.16, Şekil 3.17, Şekil 3.18). Ölçüm değerleri kullanılarak aşağıdaki formüle göre tümörün hacmi hesaplandı.

$$\text{Tümör Hacmi(mm}^3\text{)} = (\text{En(mm)})^2 \times \text{boy(mm)} \times 0,52$$

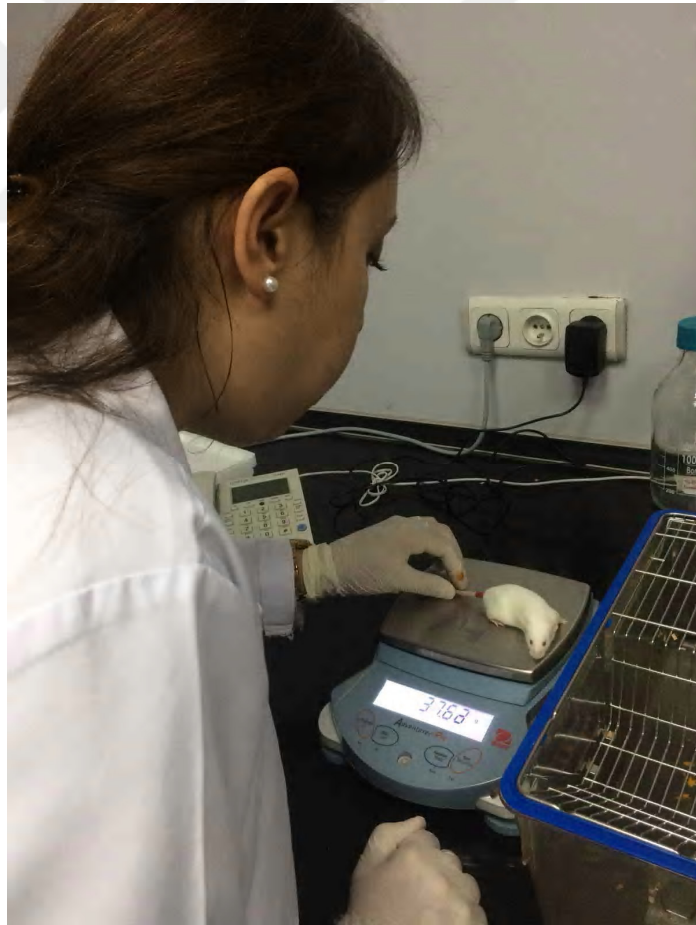
(Osipow ve ark., 2014; Abdel-Aziz ve ark., 2014).(Şekil 3.15, Şekil 3.16, Şekil 17).



Şekil 3.15. Deney gruplarının görünümü



**Şekil 3.16.** Hayvanın kuyruğunun boyanması



**Şekil 3.17.** Hayvanın tartılması



**Şekil 3.18.** Tümör dokusunun kumpasla ölçümünün yapılması

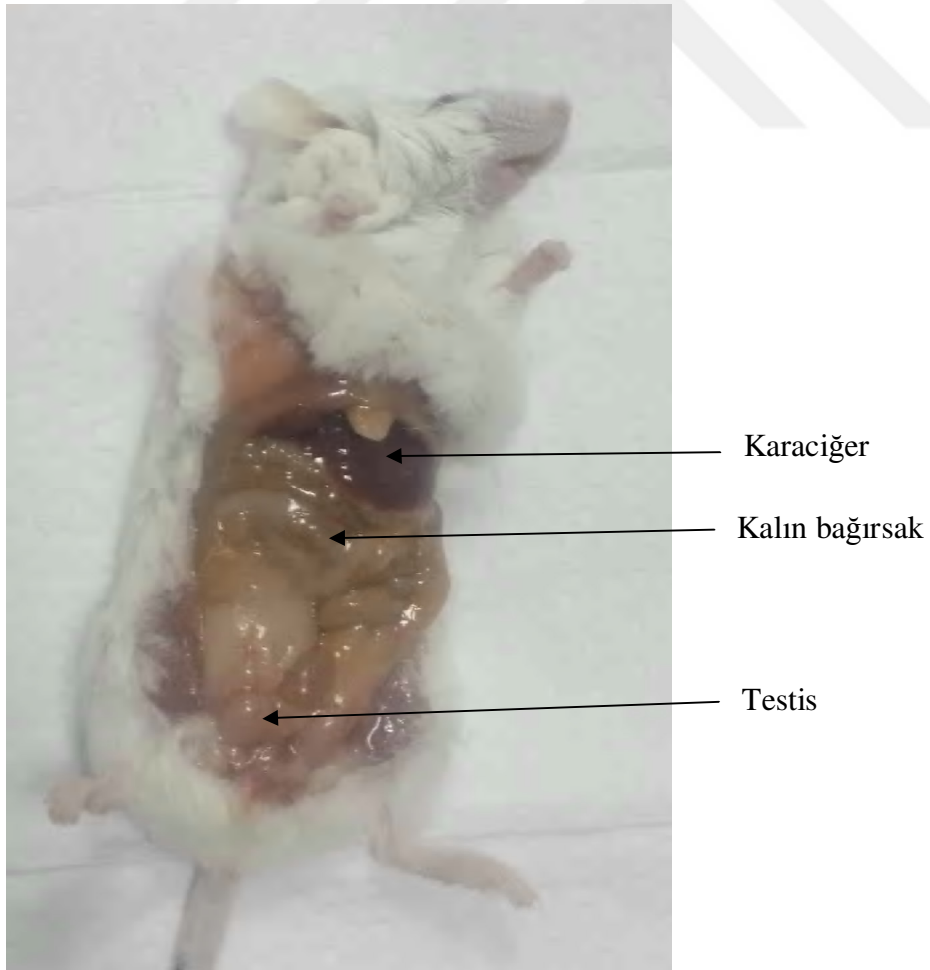
#### **3.4. Denejde Kullanılan Farelerin Sakrifikasyonu**

Denekler 17. gün ketamin-xylosine (50 mg/kg, 15mg/kg) genel anestezi altında sakrifiye edildi. Denejdeki tüm hayvanlar disekte edilerek alındı. Ağırlık en ve boy ölçümü yapıldı. Ayrıca PKG ve CP grubunda bulunan solid tümörlerin ağırlıkları tartıldı ve en boy ölçümü yapıldı. Her bir hayvanın karaciğer, böbrek, dalak, mide, testis, ince bağırsak, kalın bağırsağın distal, orta ve proksimal kısmı ve katı tümör alındı (Şekil 19, Şekil 20).





Şekil 3.19. Solid tümör görünümü



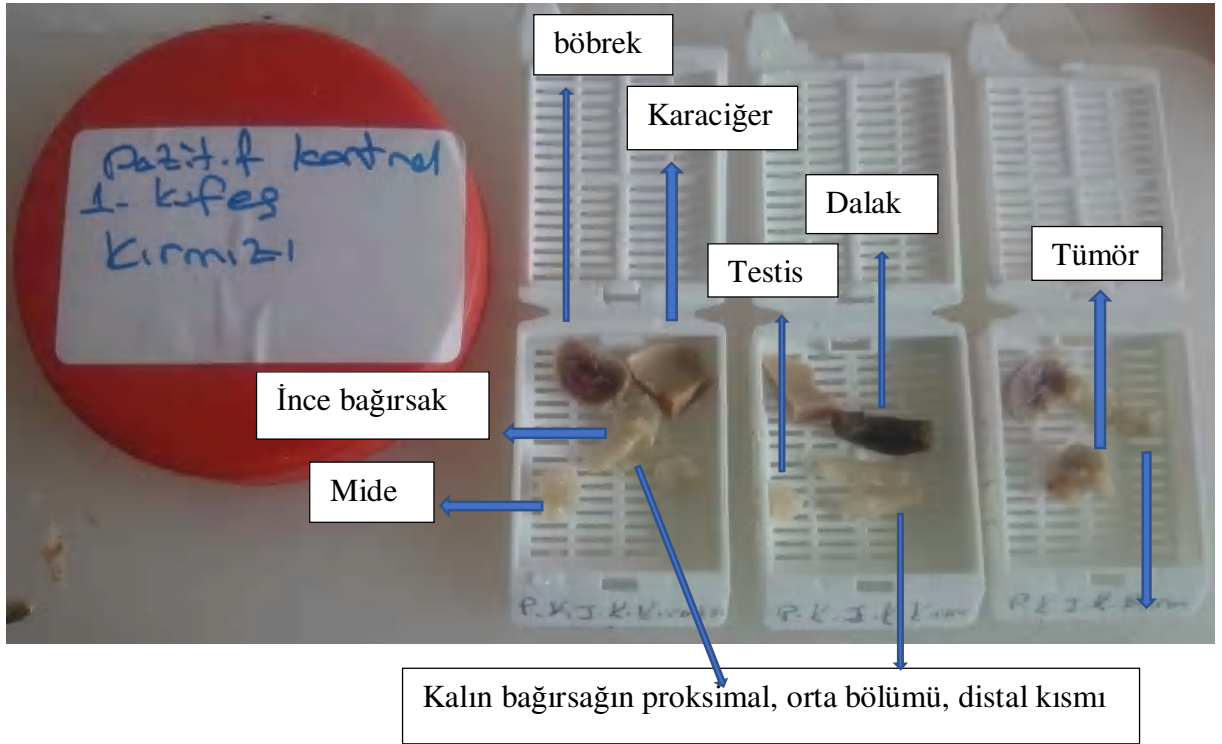
Şekil 3.20. Solid tümör görünümü

### 3.5.Histolojik Doku Takibi

Hayvanlardan alınan dokular 3 gün %10'luk formaldehit solüsyonunda bekletildi. Daha sonra fiksasyon için dokular küçültüldü. Alınan dokular kaseti içine konularak %10'luk formaldehit solüsyonunda bir hafta daha bekletildi. Fiksasyon işlemi sonunda dokular, parafin doku takip aşaması uygulandı (Tablo 3.1). Gömülen dokular kesilerek eozin boyama prosedürü yapıldı (Tablo 3.2) ve dokular ışık mikroskopunda 40'luk büyütmede incelendi (Şekil 21, Şekil 22, Şekil 23, Şekil 24, Şekil 25, Şekil 3.26).



Şekil 3.21. %10'luk formaldehit solüsyonuna konulan dokular



**Şekil 3.22.** Hayvanlardan alınan dokular: Böbrek, karaciğer, testis, dalak, ince bağırsak, kalın bağırsak proksimal, distal, orta bölümü ve tümör dokusu

**Tablo 3.1.** Parafin doku takip aşamaları

Sıra	Yapılan işlem	Süre
1.	%10 formalin	Üç gece
2.	Akarsu	Bir saat
3.	%50'lik etil alkol	Bir saat
4.	%70'lik etil alkol	Bir saat
5.	%90'lık etil alkol	Bir saat
6.	%96'lık etil alkol-I	Bir saat
7.	%96'lık etil alkol-II	Bir saat
8.	Absolute alkol-I	Bir saat
9.	Absolute alkol-II	Bir saat
10.	Ksilen	Bir saat
11.	57 °C de etüvde eriyik parafin	Bir gece
12.	Gömme	

**Tablo 3.2.** Hematoksilen-Eozin Boyama Tekniği

Sıra	Yapılan işlem	Süre	Sıra	Yapılan işlem	Süre
1.	Ksilen-I	10 dakika	13.	Eozin	6 dakika
2.	Ksilen-II	10 dakika	14.	%50'lik etil alkol	1 dakika
3.	Ksilen-III	10 dakika	15.	%70'lik etil alkol	1 dakika
4.	Absolute alkol-I	5 dakika	16.	%80'lik etil alkol	1 dakika
5.	Absolute alkol-II	5 dakika	17.	%96'lık etil alkol	2 dakika
6.	%96'lık etil alkol	5 dakika	18.	Absolute alkol-I	3 dakika

7.	%80'lik etil alkol	5 dakika	19.	Absolute alkol-II	5 dakika
8.	%70'lik etil alkol	5 dakika	20.	Ksilen-I	30 dakika
9.	%50'lik etil alkol	5 dakika	21.	Ksilen-II	30 dakika
10.	Çeşme suyu ile yıkama		22.	Ksilen-III	45 dakika
11.	Hematoksilen	6 dakika			
12.	Çeşme suyu				



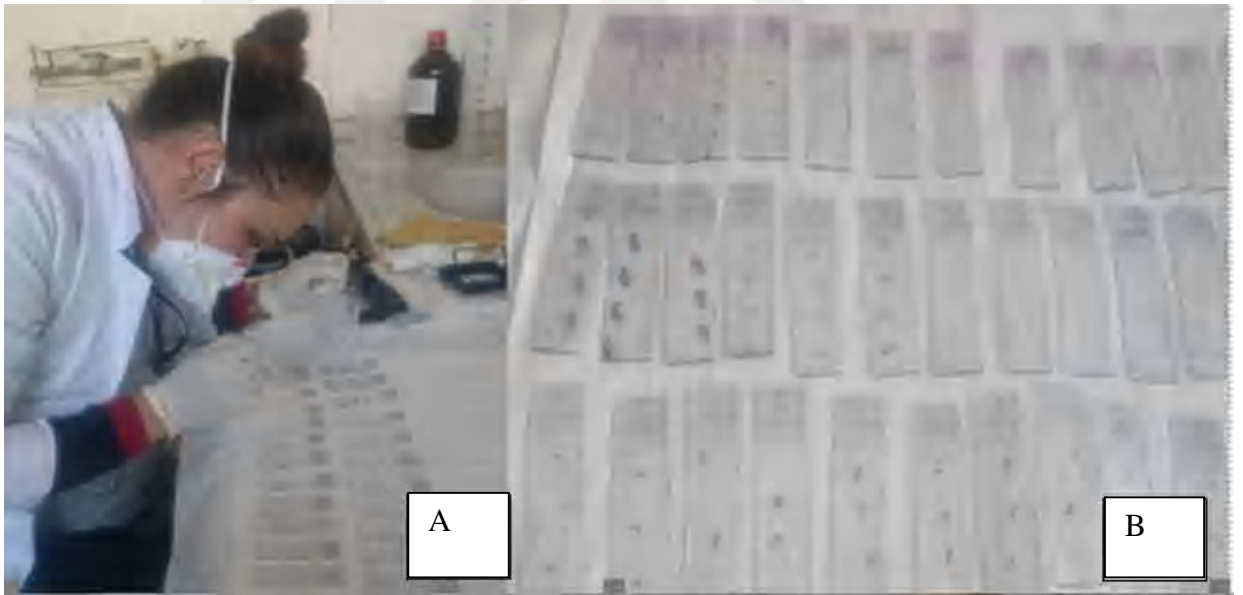
Şekil 3.23. 57 °C de erimesi için etüve konulan parafin



Şekil 3.24. Parafini, dökcek blokların hazırlanması



**Şekil 3.25.** Dokuların parafin bloklarına gömülmesi



**Şekil 3.26.** Histolojik doku takibi aşaması; **A:**Hematoksilen-eozin boyama işlemi entellan kapatılması, **B:** Dokuların preperatla görünümü

### 3. 6. İstatiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q-q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki den fazla grup karşılaştırmalarda nicel değişkenler için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey testi kullanıldı. Verilerin analizi TURCOSA (Turcosa Analitik Ltd Co, Türkiye [www.turcosa.com.tr](http://www.turcosa.com.tr)) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskopik Bulgular

PKG hayvanlardan biri 11 gün sonra öldü. CP-200mg/kg solid tümör oluşumu 12. gün palpe edilmeye başlandı ve kumpas yardımı ile eni ve boyu ölçülebilir boyuttaydı. Tümör disekte edilirken herhangi bir zorluk yaşanmamıştır kendine ait bir organ gibi oluştuğu ve ense açılır açılmaz fark edildiği tespit edildi. Hayvanlarda Ense bölgesinde oluşan solid tümörler büyümesi ile hayvanın baş kısmında hareket kısıtlılığı başı yana çeviremedikleri ve su içmede zorluk çektikleri tespit edildi. Ense dışında başka bir yerde gözle görülebilir bir solid tümör oluşuma rastlanılmadı (Şekil 4.1, Şekil 4.2). Bu grupta hayvanların birinde 16. günün de gözlerinde enfeksiyon oldu. Hayvanların birinde ise 13 gün sonunda hırçınlık ve hiperaktivite olduğu gözlemlendi. Başka bir hayvanın kuyruğu koptu (Şekil 4.1). Hayvanlardan birinde kuyruğunda renk değişimi ve nokta nokta sarı lekeler oluştuğu gözlemlendi (Şekil 4.2). CP-400mg/kg grubunda hayvanların birinde EAT hücreleri verildikten 15 gün sonra yürümekte ciddi zorluklar yaşadığı ve tüylerinde solukluk olduğu tespit edildi. Bu grupta hayvanlardan biri 15. gün öldü. Tüm deney gruplarında ense bölgesinden çıkarılan solid tümör ve bu tümörlere ait sayısal veriler Tablo 4.1'de sunuldu (Şekil 4.3). Hayvanlar sakrifiye edildikten sonra karın iç organları açılan hayvanlarda herhangi bir farklı bir duruma rastlanılmadı (Şekil 4.4).





Kopan  
kuyruk

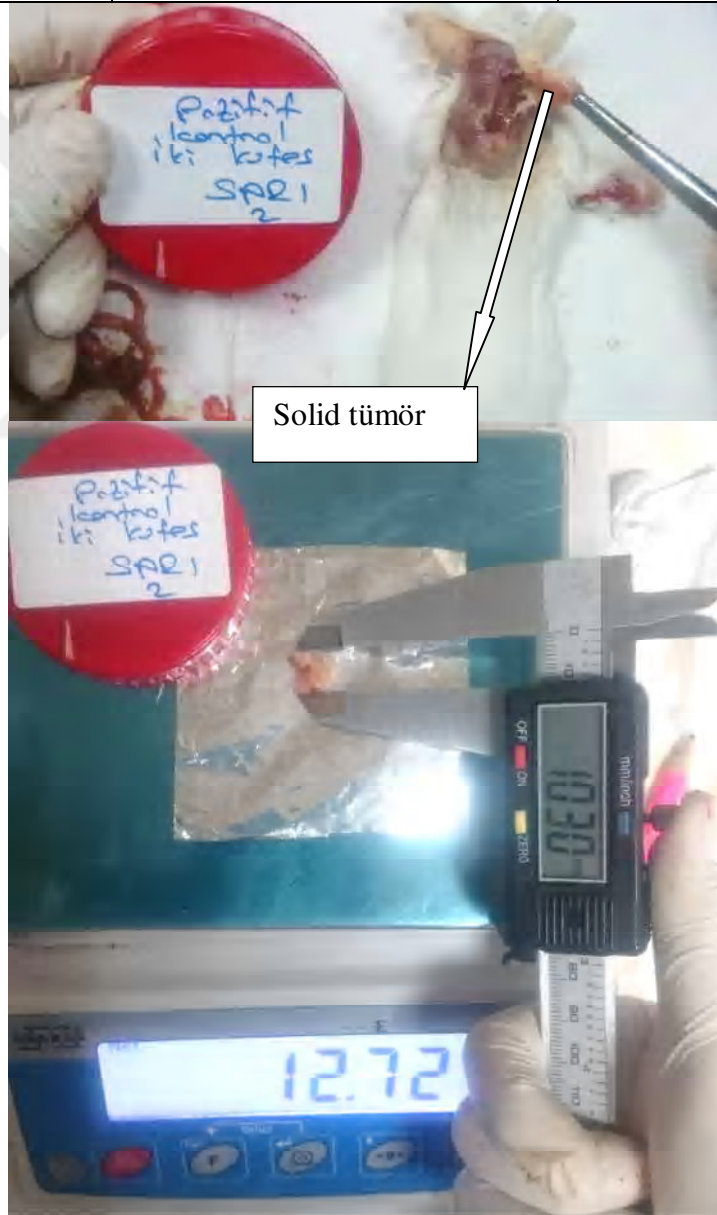
**Şekil 4.1.** Kanser hücresi verilen hayvanlardan kuyruğu kopan hayvan



**Şekil 4.2.** Kuyrukta renk değişimi ve lekelenmeler görülen hayvan

**Tablo 4.1.** Deney gruplarında ense bölgesinde solid tümör olan ve olmayan hayvan sayısı

	Ense bölgesinde solid tümör görülen hayvan sayısı	Ense bölgesinde solid tümör görülmeyen hayvan sayısı
PKG	7	4
CP-200mg/kg	6	7
CP-400mg/kg	6	7

**Şekil 4.3.** PKG ense bölgesinden çıkarılan solid tümör



**Şekil 4.4.** Deney grubuna ait hayvanın genel görünümü

#### **4.1.1. Deney Hayvan Gruplarının Vücut Ağırlık Değişimleri**

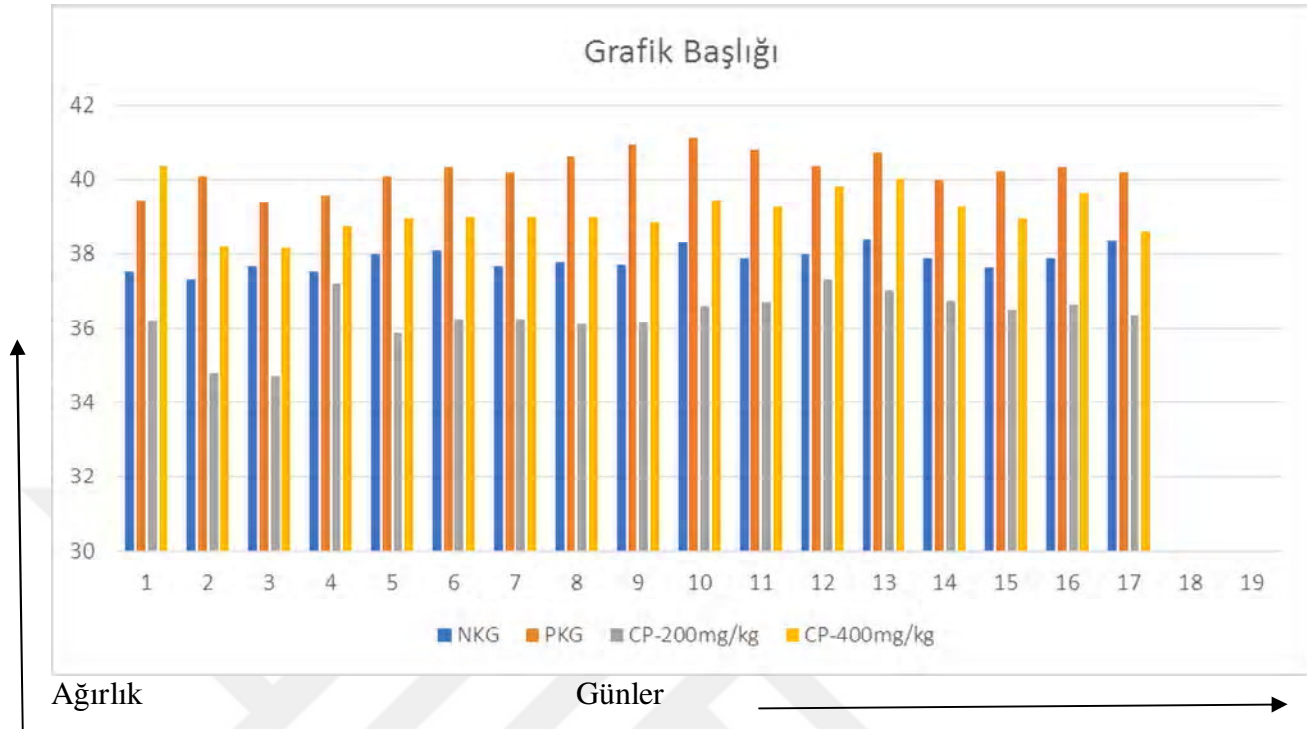
Deney hayvan grupları 17.gün (G17) boyunca vücut ağırlıkları tartılarak kontrol edildi.

Çalışmamızda NKG, PKG, CP-200mg/kg grubunda günlük kilo alımlarında, ortalama olarak artış varken CP-400mg/kg grubunda ortalama olarak azalma görüldü. (Tablo 4.1, Tablo 4.2) (Grafik.4.1) Dördüncü gün dışında, diğer 16 gün boyunca hayvan ağırlıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu, bu fark PKG-CP arasındaki karşılaştırmadan ve CP-200 mg/kg -CP-400mg/kg kaynaklandı ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.2.** Kontrol ve tedavi grubuna (CP) ait farelerin vücut kitle ağırlıklarının 1-17 gün aralığında değişimi. Ağırlıklar ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir.

Ağırlık ölçülen günler	Deney ve kontrol grupları				
	NKG	PKG	CP-200mg/kg	CP-400mg/kg	P
	ORT±SD (n:11)	ORT ±SD (n:11)	ORT ±SD (n:13)	ORT ±SD (n:13)	
1	37.54±2.04 <sup>ab</sup>	39.44±3.88 <sup>b</sup>	36.22±2.13 <sup>a</sup>	40.36±2.83 <sup>b</sup>	0.002
2	37.33±2.12 <sup>ab</sup>	40.07±2.91 <sup>b</sup>	34.77±2.04 <sup>a</sup>	38.17±2.92 <sup>b</sup>	<0.001
3	37.66±1.99 <sup>b</sup>	39.36±2.95 <sup>b</sup>	34.70±2.31 <sup>a</sup>	38.16±2.93 <sup>b</sup>	<0.001
4	37.54±2.29	39.55±3.32	37.19±3.81	38.74±3.01	<0.262
5	37.99±2.34 <sup>ab</sup>	40.09±3.33 <sup>b</sup>	35.89±1.93 <sup>a</sup>	38.94±2.98 <sup>b</sup>	0.003
6	38.08±2.20 <sup>ab</sup>	40.31±3.29 <sup>a</sup>	36.27±1.99 <sup>b</sup>	38.99±2.84 <sup>ab</sup>	<0.001
7	37.68±2.13 <sup>ab</sup>	40.20±3.22 <sup>a</sup>	36.26±2.04 <sup>b</sup>	38.98±2.61 <sup>a</sup>	0.004
8	37.76±2.03 <sup>a</sup>	40.64±3.22 <sup>ba</sup>	36.13±1.91 <sup>a</sup>	38.98±2.53 <sup>a</sup>	0.003
9	37.72±2.21 <sup>ac</sup>	40.93±3.10 <sup>b</sup>	36.15±1.91 <sup>c</sup>	38.85±2.75 <sup>ab</sup>	<0.001
10	38.30±2.26 <sup>ab</sup>	41.10±3.51 <sup>a</sup>	36.59±1.95 <sup>b</sup>	39.41±2.70 <sup>ab</sup>	0.001
11	37.86±2.34 <sup>a</sup>	40.81±3.46 <sup>ab</sup>	36.70±1.94 <sup>a</sup>	39.25±2.86 <sup>a</sup>	0.004
12	37.98±2.41 <sup>a</sup>	40.37±3.43 <sup>a</sup>	37.31±2.06 <sup>a</sup>	39.79±3.33 <sup>a</sup>	0.039
13	38.40±2.38 <sup>a</sup>	40.73±3.20 <sup>ba</sup>	37.01±2.00 <sup>a</sup>	40.01±3.24 <sup>b</sup>	0.009
14	37.86±2.32 <sup>ab</sup>	39.99±3.34 <sup>a</sup>	36.75±2.31 <sup>b</sup>	39.25±3.02 <sup>ab</sup>	0.033
15	37.62±2.64 <sup>ab</sup>	40.21±3.42 <sup>a</sup>	36.49±1.72 <sup>b</sup>	38.95±2.74 <sup>ab</sup>	0.011
16	37.89±2.37 <sup>ab</sup>	40.32±3.40 <sup>a</sup>	36.63±1.88 <sup>b</sup>	39.65±2.70 <sup>a</sup>	0.005
17	38.36±2.26 <sup>ab</sup>	40.19±3.17 <sup>a</sup>	36.35±2.09 <sup>a</sup>	38.60±3.12 <sup>ab</sup>	0.014

Aynı satır altındaki harfler gruplar arası benzerliği, farklı harfler ise gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir (**p<0.05**).



**Grafik 4.1.** Kontrol ve tedavi grubuna (CP) ait farelerin vücut kitle ağırlıklarının 1-17 gün aralığında değişimi.

#### 4.1.2. Deney Hayvan Gruplarının Solid Tümöre Ait En-Boy Uzunluğu, Ağırlık ve Hacim Değişimleri

17 gün CP ve PKG ait olan tümörlerin en, boy uzunluğu ve ağırlıkları ölçüldü. Hacim hesaplaması yapıldı. G17 boy uzunluğu ortalama değerleri grup kategorileri arasında istatistiksel olarak değişmedi. CP-200 mg/kg-PKG arasında ve CP-400 mg/kg-PKG arasında anlamlı bir fark yoktu. G17 en uzunluk ortalama değerleri grup kategorileri arasında istatistiksel olarak değişmedi. CP-200 mg/kg -PKG arasında ve CP-400mg/kg-PKG arasında anlamlı bir fark yoktu. G17 tümörlerin ağırlıkları ortalama değerleri grup kategorileri arasında istatistiksel olarak değişmedi. CP-200 mg/kg-PKG arasında ile CP-400mg/kg-PKG arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4.3). CP-200mg/kg- PKG grubuna göre tümör ağırlık ortalaması daha düşüktü. CP-200mg/kg tümör ancak çok ciddi düşüş yapmadı. CP grubunda tümörlerin ağırlık artışı PKG karşılaştırıldığında azalma görülmedi. G17 boyu, G17 eni, G17 tümör hacmi g17. Tümörlerin ağırlıkları ortalama değerleri grup kategorileri arasında istatistiksel olarak değişmemektedir. Değişiklik yapmaması, bu değerlerin bakılmasına gerek olmadığını kanatına varılmıştır (Tablo 4.3).

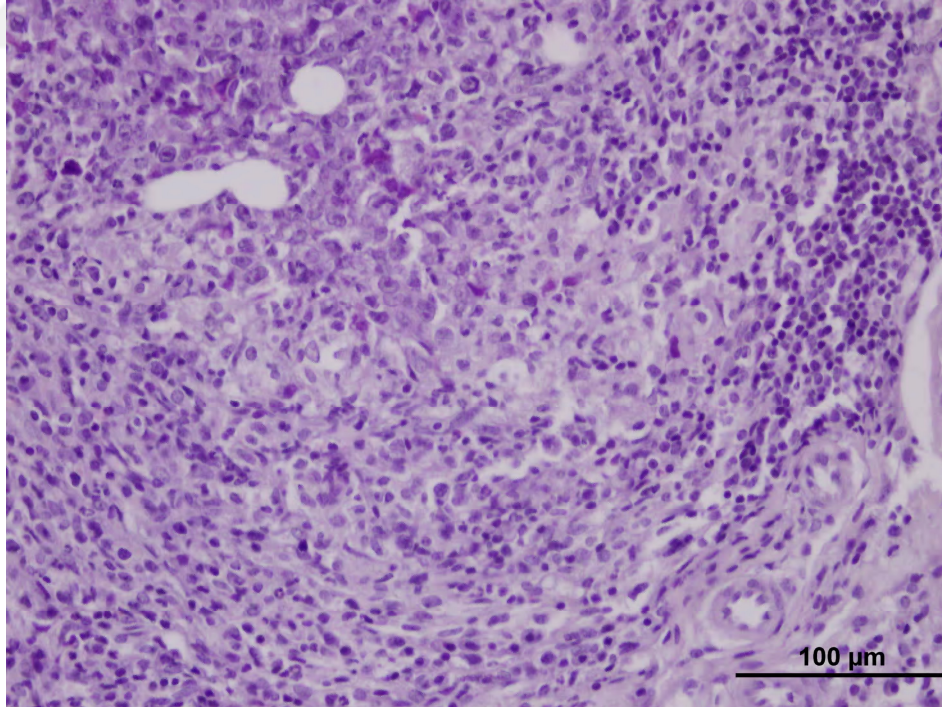
**Tablo 4.3.** Solid tümörlerin 17. gün boyu, eni, ağırlık ve hacim ortalama ve standart sapma değerleri ( $p<0.05$ )

grup	n	G17 (boy uzunluğu)	G17 (en uzunluğu)	G17 (tümör ağırlıkları)	Tümör Hacmi
CP-200mg/kg (ort±ss)	5	12.94±2.43	14.14±3.6	0.83±0.34	1361.69±599.76
CP-400mg/kg ( ort±ss)	6	14.02±2.01	11.34±2.20	0.72±0.38	1089.28±461.03
PKG (ort±ss)	5	11.72 ±4.91	13.29±1.84	0.66±0.44	1171.36±704.64
P		0.558	0.230	0.748	0.720

## 4.2.Histopatolojik Değerlendirme

### 4.2.1. Tümör Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

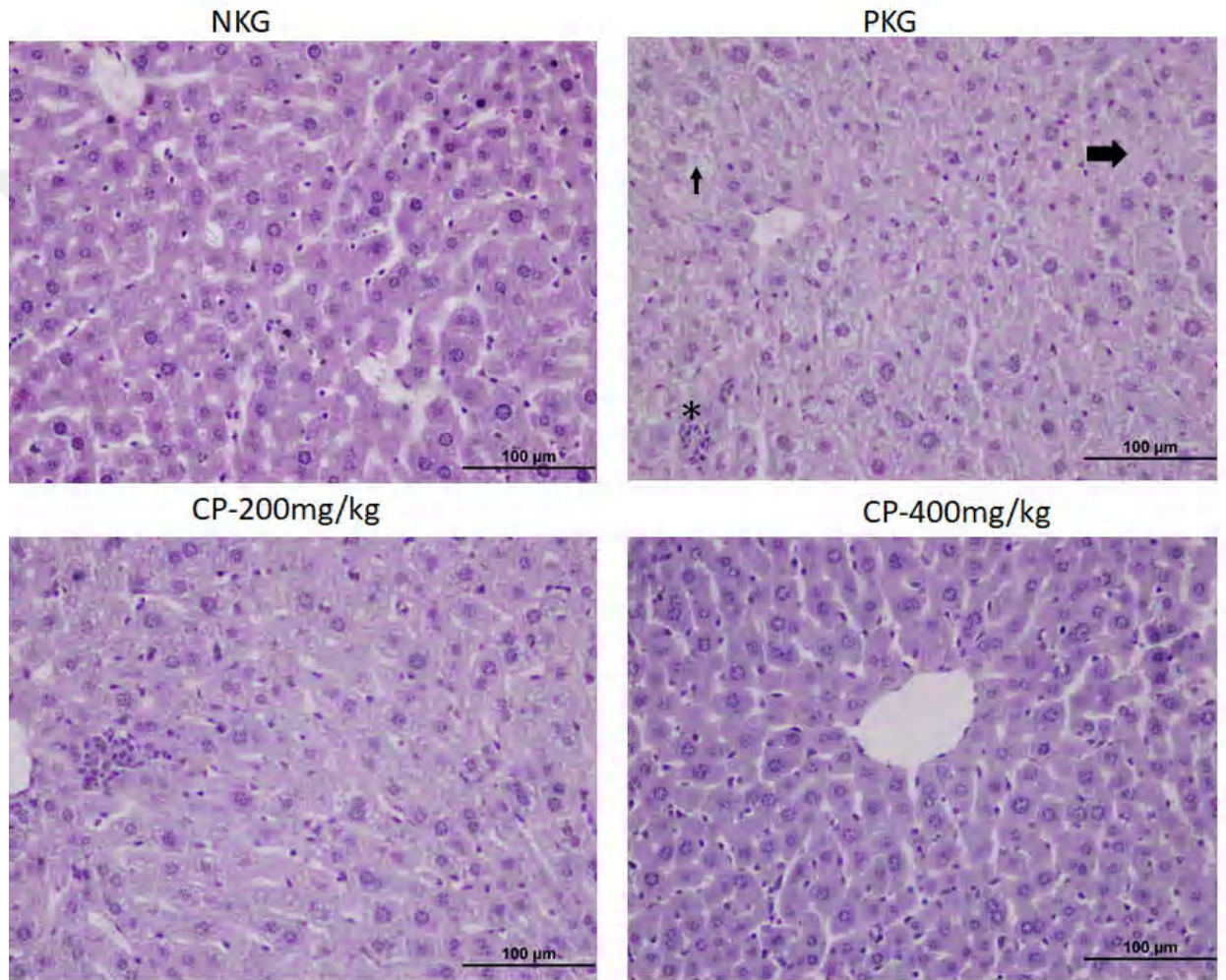
Farklı boyutlardaki farklı farmakolojik özellikteki tümör hücrelerin yoğun yerleşimi ve görünümü mevcuttur (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Farklı boyutlardaki farklı farmakolojik özellikteki tümör hücrelerin yoğun yerleşimi ve görünümü mevcuttur.

#### 4.2.2.Karaciğer Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

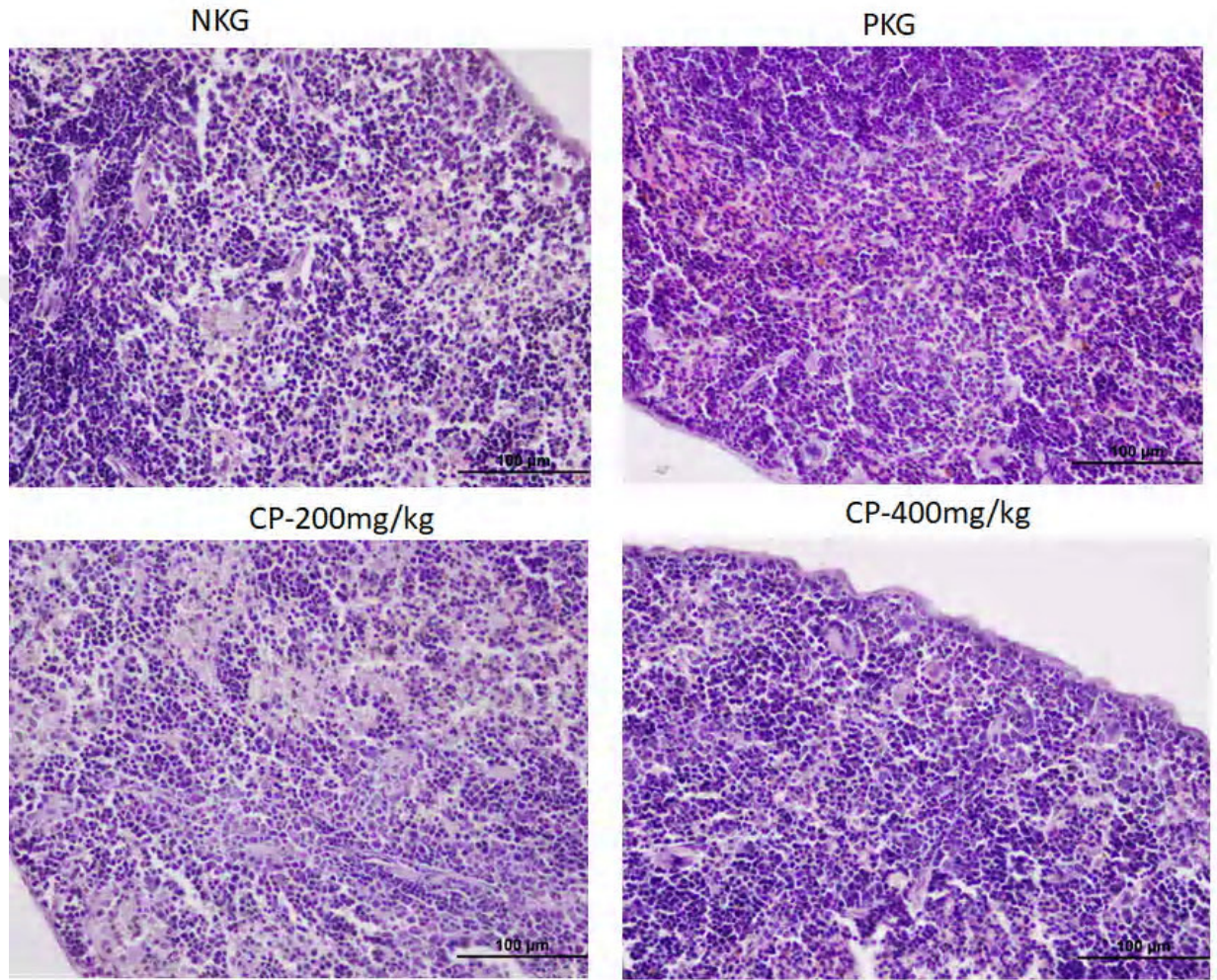
Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda Karaciğer dokusu NKG'da normal histolojik görüntü sergilemiştir. PKG'da hücrelerde degenerasyon, stoplazmada vakuolizasyon bazı alanlarda nekroz ve inflamasyon görülmüştür. CP-200 mg/kg grubunda ise NKG grubuna yakın olduğu, bazı bölgelerde inflamasyon dikkati çekmiştir. CP-400 mg/kg grubunda NKG yakın histolojik görüntü sergilemiştir (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6.** Karaciğer dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP 200mg/kg, CP 400mg/kg, Yıldız (\*) inflamasyon, yukarı ok ( ↑ ) vakuolizasyon, yana doğru ok ( ➔ ) nekroz alanlarını göstermektedir.

### 4.2.3. Dalak Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda Dalak dokusu NKG'da normal histolojik goruntu sergilemiştir. PKG, CP-200mg/kg ve CP-400mg/kg gruplarında herhangi bir patolojik durum olmadığı tespit edildi (şekil 4.7).

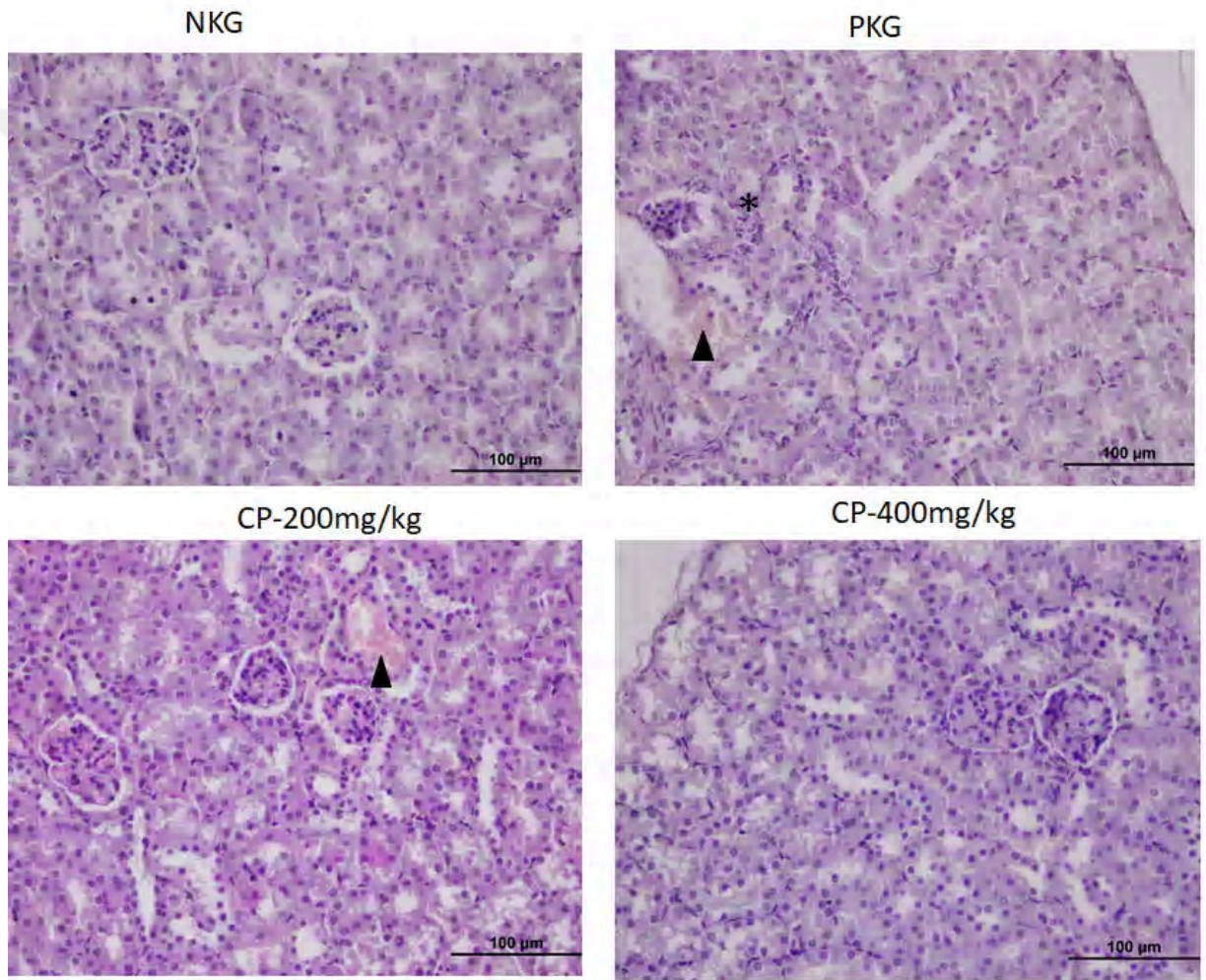


**şekil 4.7.** Dalak dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg



#### 4.2.4.Böbrek Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

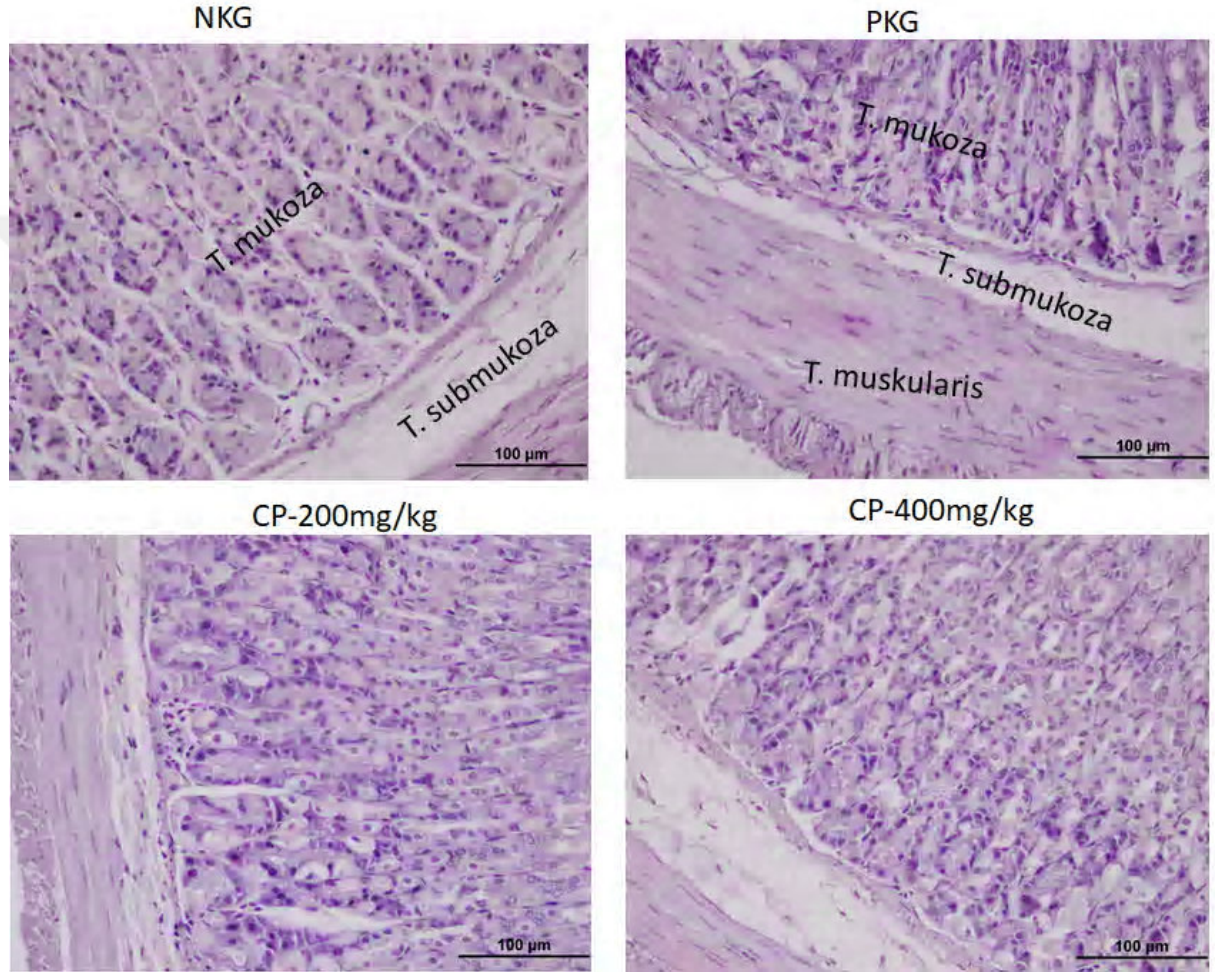
Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda böbrek dokusu NKG'da normal histolojik görüntü sergilemiştir. PKG stromada inflamasyon, kan damarlarında kongesyon, hemoraji, proksimal ve distal tübül hücrelerinde hasar görüldü. CP-200mg/kg grubunda hemaraji alanları, PKG grubu kadar belirgin değildi. Proksimal ve distal tübül hücreleri daha düzgün görünümlü idi. CP-400mg/kg NKG çok yakın histolojik görüntüler tespit edildi (Şekil 4.8).



**Şekil 4.8.** Böbrek dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, Yıldız (\*) inflamasyon, yarım siyah ok (▲) kongesyon alanlarını göstermektedir.

#### 4.2.5. Mide Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

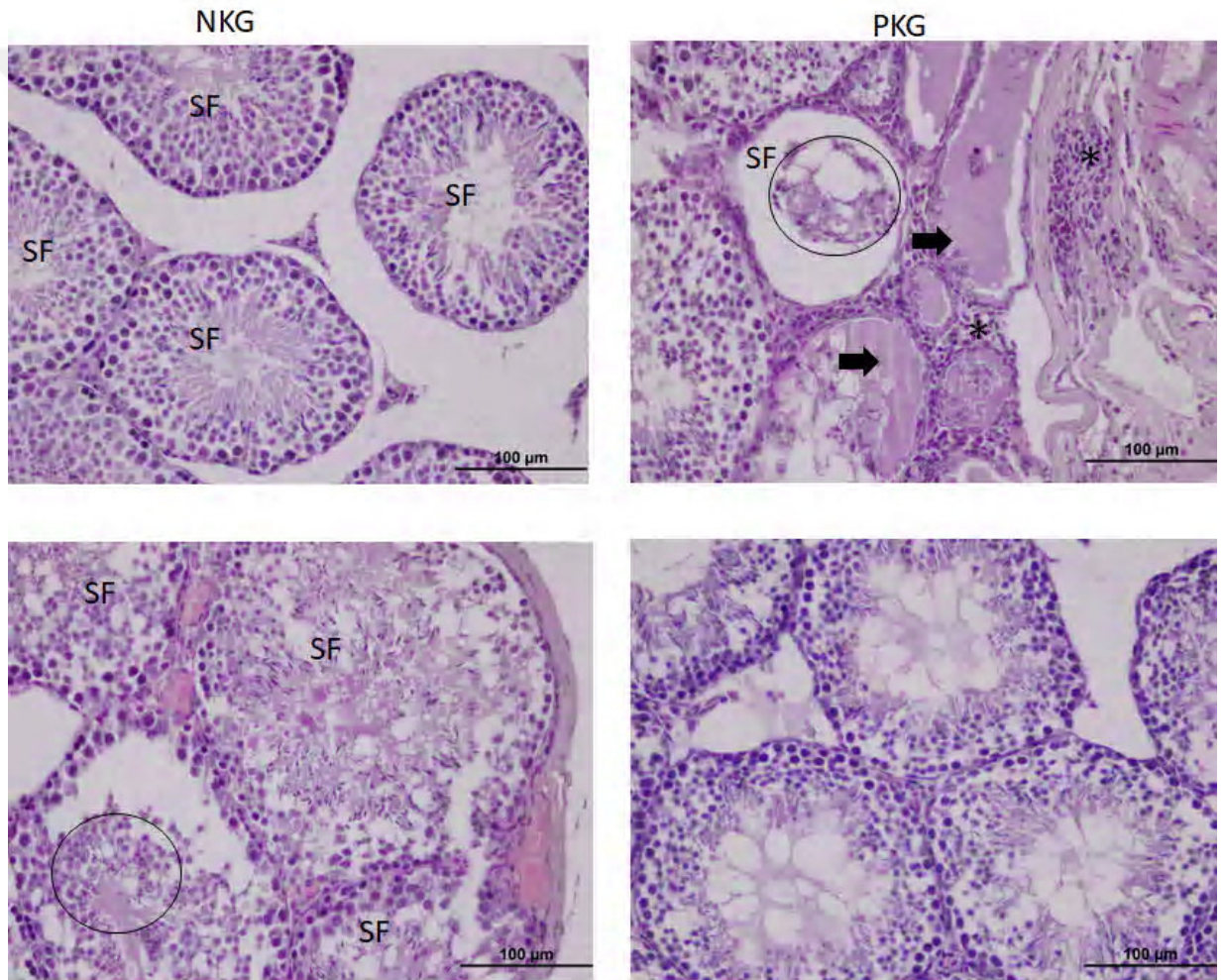
Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda Tunica mukoza, Tunica submucoza, Tunica muscularis normal histolojik görüntü sergilemiştir. PKG, CP-200mg/kg ve CP-400mg/kg gruplarında herhangi bir patolojik bulgu görülmedi (şekil 4.9).



**şekil 4.9.** Mide dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg

#### 4.2.6. Testis Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

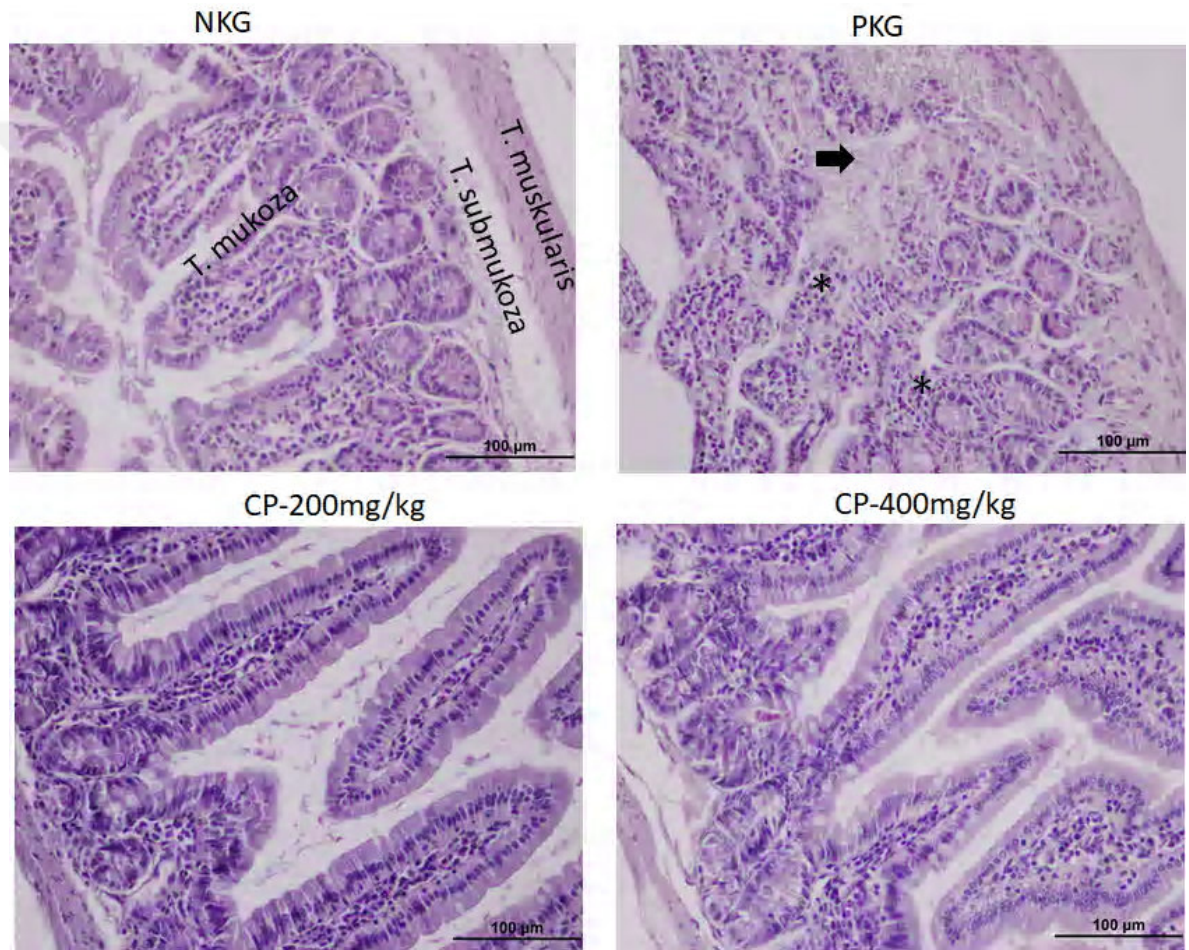
Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda testis dokusu NKG'da normal histolojik görüntü sergilemiştir. PKG'da, spermatojenik seriye ait hücrelerde dökülme, bağ dokusunda inflamasyon ve bazı hücrelerde kanama görüldü. Seminifer tübül (SF) hücrelerin lümenine döküldüğü ve nekroz gözlemlendi. CP-200mg/kg grubunda görülen histopatolojik değişiklikler, PKG kadar belirgin değildi. Bazı SF'de hücrelerin lümenine döküldüğü gözlemlendi ancak nekroz ve inflamasyon durumu gözle görülebilir şekilde azaldı. CP-400mg/kg grubunda, CP-200mg/kg göre daha iyi histolojik bulgular görüldü, ancak normal histolojik bulgular görülmedi (Şekil 4.10).



**Şekil 4.10.** Mide dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, SF Seminifer tübül hücrelerini, yıldız (\*) inflamasyon, daire (○) SF, yana doğru ok (➡) nekroz alanlarını göstermektedir.

#### 4.2.7. İnce Bağırsak Dokusuna Ait Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda ince bağırsak dokusu NKG'da, patolojik bir bulgu tespit edilmedi, villus yapıları düzgün görünümlü ve ince bağırsakta normal histolojik görüntü tespit edildi. PKG ince bağırsak mukozasında, mukozal yapılarda bozulmalar ve nekroz görüldü CP-200mg/kg histopatolojik olarak belirgin nekrotik bulgu görülmedi. CP-400mg/kg histopatolojik olarak belirgin nekrotik bulgu görülmedi (Şekil 4.11).

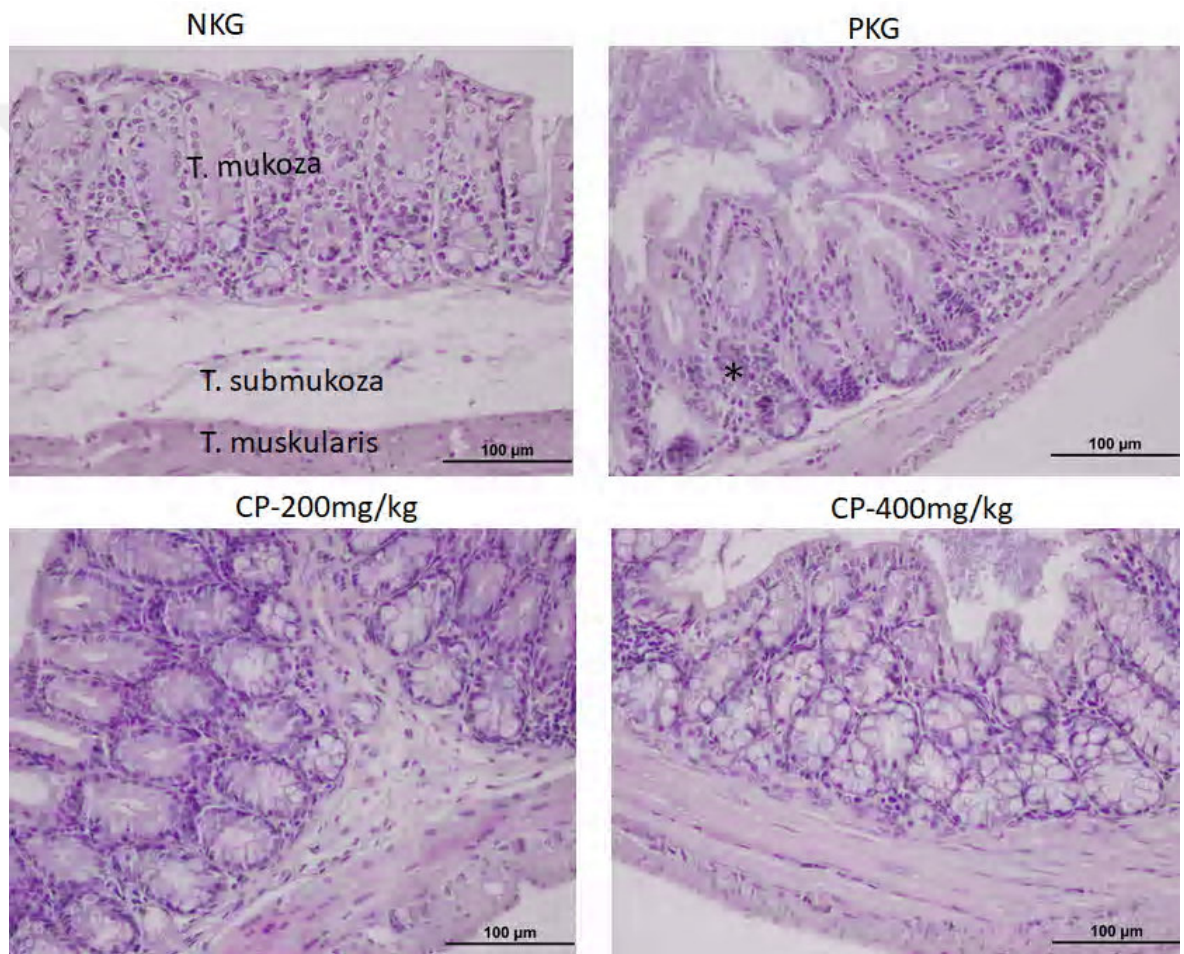


**Şekil 4.11.** İnce bağırsak dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, yana doğru ok (➔) nekroz alanlarını göstermektedir.

#### 4.2.8.Kalın Bağırsak Proksimal, Orta ve Distal Dokusuna Ait Bulgular

##### 4.2.8.1. Kalın Bağırsak Proksimal Bölüm Dokusuna Ait Bulgular

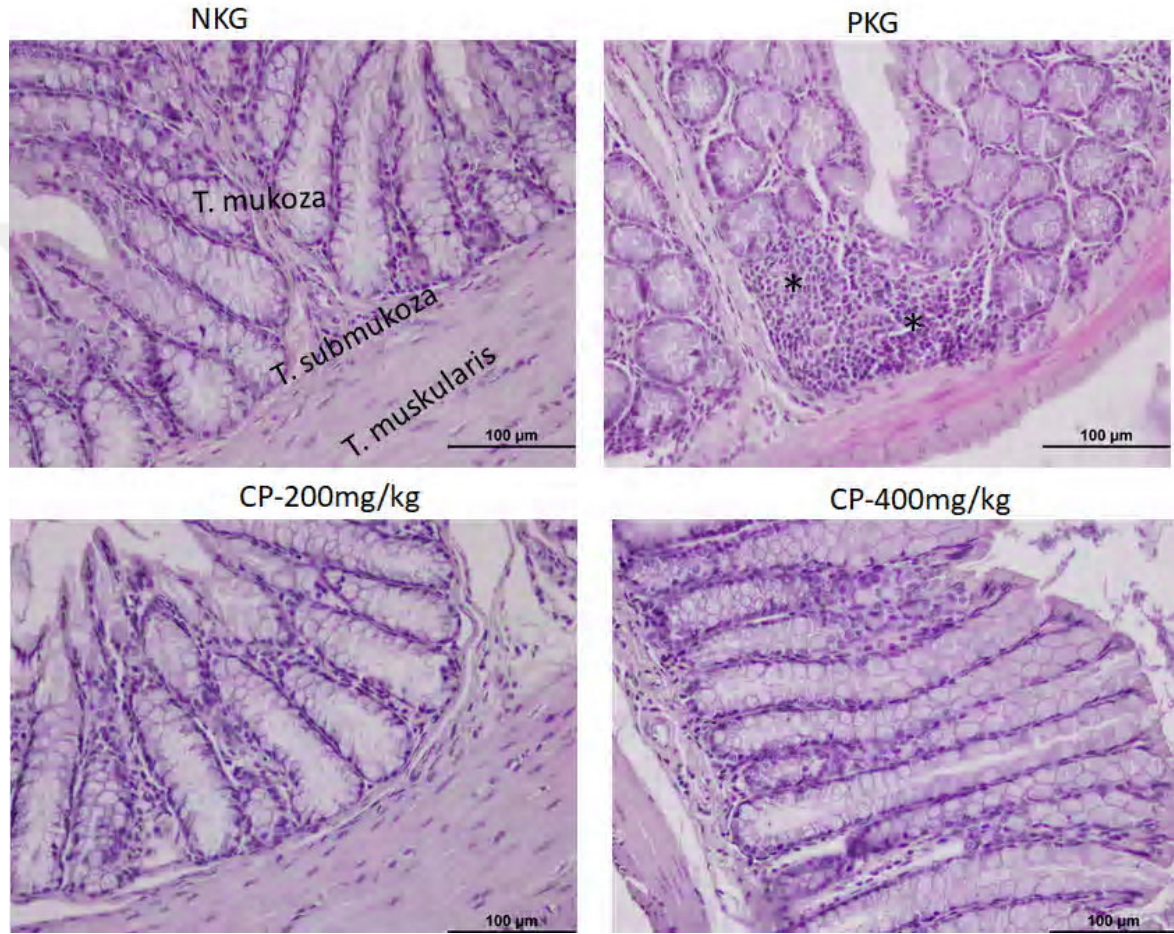
Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda kalın bağırsağın proksimal bölümü dokusuna NKG'da NKG'da, normal histolojik bulgular gözlemlendi. PKG mukozada, inflamasyon görüldü. CP-200mg/kg mukozada inflamasyon görülmedi, normal histolojik bulgular görüldü. CP-400mg/kg grubunda herhangi bir mukozada inflamasyon görülmedi, normal histolojik bulgular görüldü (Şekil 4.12).



**Şekil 4.12.** Kalın bağırsak proksimal bölüm dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, alanını göstermektedir.

#### 4.2.8.2. Kalın Bağırsak Orta Bölüm Dokusuna Ait Bulgular

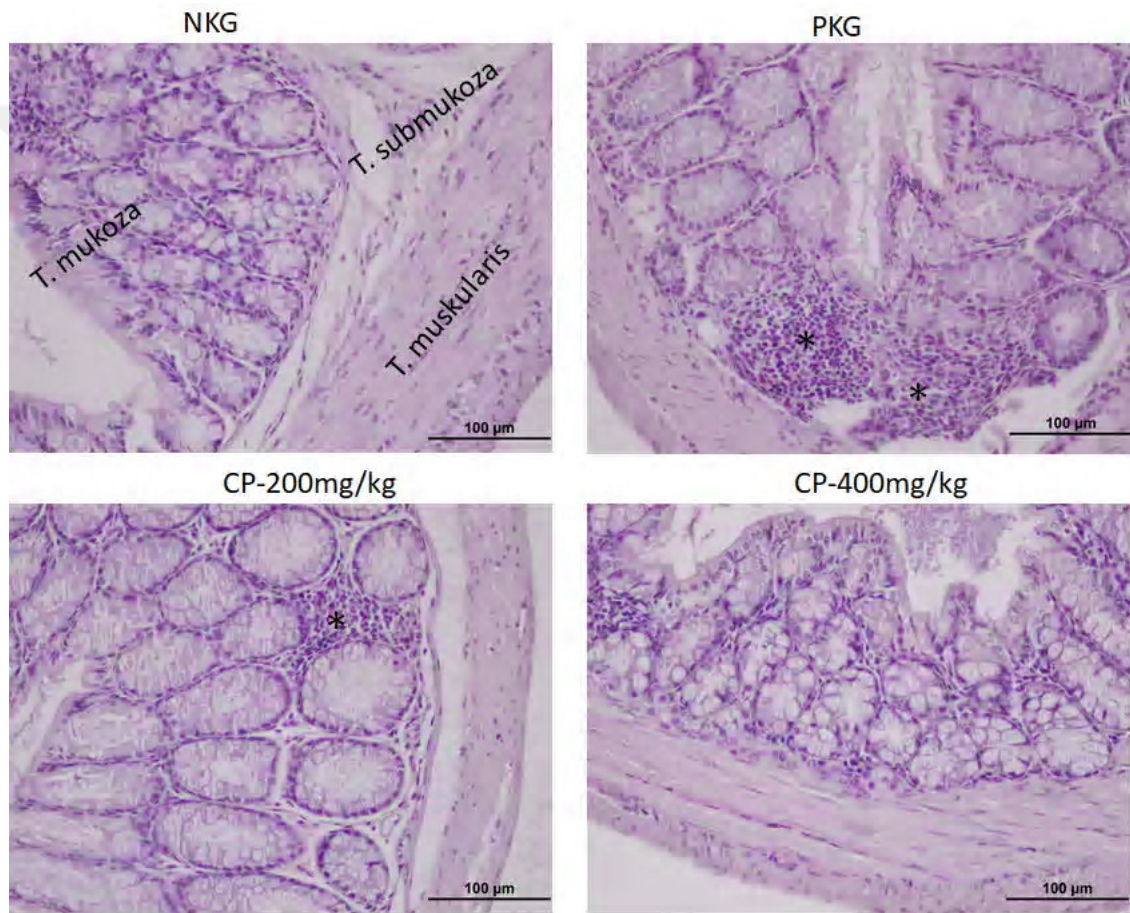
Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda kalın bağırsağın orta bölümü dokusu, NKG'da, normal histolojik bulgular gözlemlendi. PKG kalın bağırsağın distal kısmında olduğu gibi bazı yerlerde özellikle mukozada inflamasyon görüldü. CP-200mg/kg ve CP-400mg/kg grubunda herhangi bir inflamasyon görülmedi.



**Şekil 4.13.** Kalın bağırsak orta bölüm dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, alanını göstermektedir.

#### 4.2.8.3. Kalın Bağırsak Distal Bölüm Dokusuna Ait Bulgular

Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda kalın bağırsağın distal bölümü dokusu, NKG’da, normal histolojik bulgular gözlemlendi. PKG bazı bölgelerde mononükleer hücre inflamasyonu görüldü. CP-200mg/kg grubundaki inflamasyon alanları, PKG göre daha az olduğu görüldü. CP-400mg/kg grubunda, NKG ile aynı özellikteki histolojik bulgular gözlemlendi (Şekil 4.14).



**Şekil 4.14.** Kalın bağırsak distal bölüm dokusuna ait histopatolojik bulgular, NKG, PKG, CP-200mg/kg, CP-400mg/kg, yıldız (\*) inflamasyon, alanını göstermektedir.

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser, hücrelerin aşırı ve zamansız çoğalmalarına yol açan metabolik ve davranışsal değişiklikler geçirdikleri, çok basamaklı bir süreçtir. Bu değişiklikler hücre çoğalmasını ve ömrünü, komşu hücrelerle ilişkileri ve immun sistemden kaçma kapasitesini kontrol eden mekanizmaların modifikasyonları sonucu ortaya çıkar. Karmaşık bir hastalık olan kanser hem çevresel hem de kalıtsal faktörlerden kaynaklanmaktadır (Kısacam., 2017).

Kanser araştırmaları çok uzun zamandır devam etmektedir. Bu çalışmaların içerisinde deneysel hayvan modelleri de yer almaktadır. Bu modellerden biri de EAT ilk olarak dişi bir farede spontan meme adenokarsinoması olarak ortaya çıkmış ve Ehrlich-Apolant tarafından tümör parçaları fareden fareye deri altına transplante edilerek deneysel tümör haline getirilmiştir. Farelere özgü olmasından dolayı EAT'nin çalışılması tümör değerlendirilmesi ve izlenmesi açısından kolaylık getirmektedir (Köken., 2014).

Türkiye'de yirminci yüzyılın üçüncü çeyreğinden sonra yaşanan hızlı toplumsal değişimler, tıp biliminin hızla ilerlemesi, köyden kente yoğun göç binlerce yıllık birikimin ürünü olan halk hekimliği uygulama ve tedavilerine rağbeti azaltmıştır. Ancak son yıllarda özellikle TAT gibi adlar altında, özellikle bitkisel ilaçlar rağbeti arttırmıştır. Günümüzde yapılan pek çok araştırmada, hastalıkların tedavisinin çift yönlü olarak yapıldığı anlaşılmaktadır. Tedavi için, modern tı.p.a yönelmişse geleneksel tedavinin de ihmal edilmediği veya geleneksel tedaviye yönelmişse modern tıp'a da başvurulduğu görülmektedir (Kardaş., 2019, Yıldız ve ark., 2010). Günümüzde TAT kullanımı kanser hastalarında gün geçtikçe kullanımı artmaktadır (Peksoy., 2018).

Bilim ve teknolojinin gelişimiyle birlikte ortaya çıkan metot ve teknikler bitki içeriklerinin önemini arttırmıştır. Buda gelişmiş ülkelerin bitkilere olan talebini üst seviyelere taşımıştır (Demirtürk, 1990; Gül.,2014). Bu bitkilerin antioksidan etkisi birçok derde deva olmaktadır. Doğal antioksidanların antiinflamatuvar,



antiaterosklerotik, antitümör, antimutajenik, antikarsinojenik, antibakteriyel veya antiviral etkileri bulunmaktadır (Raj Kapoor ve ark., 2007; Cai ve ark., 2004).

CP alternatif tıp alanında, farklı amaçlarla yaygın olarak kullanılan bir bitkidir (Şengül., 2014). Ülkemizde CP üretimi 0,16 ton civarındadır (Yavuz, Erdoğan 2019), CP grubuna giren bitkiler, kamazulen içerikleri zengin uçucu yağlarından dolayı önemli tıbbi bitkiler grubu içerisinde yer almaktadırlar (Pazouk ve ark., 2015). Ayrıca bu bitki flavonoid özelliğe sahiptir (Glasl ve ark., 2012). CP'nin içerisinde bulunan bileşiklerden olan flavonoid, casticinin anti-tümör aktivite mekanizması, anti-tümör aktivitesi, apoptotik hücre ölümü mekanizmasında, hücre büyümesinin durmasını sağlamaktadır (Bitkisel Tıbbi Ürünler Komitesi 2011).

CP serbest şekerler, organik asitler ve yağ asitleri gibi makro besinlerin yanı sıra tokoferoller çok güçlü antioksidan aktivite gösteren öğeler vardır (Dias ve ark., 2013). Civan perçemindeki kansere karşı esas etkili bileşikler 'sesquiterpen laktonlar' kansere karşı etkilidir (Güveloğlu, 2018). Tozyo ve ark. (1994) fareler üzerinde in vivo ortamda yapmış oldukları çalışmada CP'nin içerisinde bulunan sesquiterpen kimyasal bileşimini incelemişler ve P-388 lösemi hücrelerine karşı etkili olduğu belirtmişlerdir.

Yapmış olduğumuz literatür incelemesinde, farelere verilen CP doz miktarının, 50 mg/kg/gün ile 1600 mg/kg/gün arasında olduğu ve CP çözücüsü olarak su, etenol ve hidroalkol kullanıldığı tespit edilmiştir (Shahani ve ark., 2015; Moradi ve ark., 2013; Feizpour ve ark., 2013; Cekic ve ark., 2012, Montanari ve ark., 1998, Saeidnia ve ark., 2011, Veryser ve ark., 2017, hemmati ve ark.,2011, Yıldırım ve ark.,2012, Rezatofghi ve ark., 2014; Ayoobi ve ark.,2017). Montanari ve ark. (2013) yapmış oldukları araştırmaların birinde erkek Swiss albino fareler üzerinde yapılan çalışmada hidroalkolik ekstre CP-300 mg/kg 20 gün boyunca i.p. olarak erkek farelere verilmişlerdir. Erkek üreme organları üzerinde etkileri değerlendirmişlerdir. CP hidroalkolik ekstresi, Germ hücrelerinin nekrozuna ve seminifer tübüle zarar verdiğini tespit etmişlerdir. Montanari ve ark. (1998), bir çalışmada erkek yetişkin farelerle yaptığı çalışmada CP' yi hem etenol hem de hidroalkol ile çözerek hazırladılar. Etenol içerisinde çözdükleri ekstreyi 200 mg/kg/gün i.p. olarak 20 gün boyunca vermiş ve 300mg/kg/gün hidroalkol içerisinde çözdükleri ekstreyi ise hayvanlara 30 gün boyunca oral olarak vermişlerdir. Hidroalkolik ile hazırlanan ekstrelerin (200 mg/kg-300 mg/kg)

uygulanması sonucunda SF tübüllerde vokuolizasyon görüldü. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada CP grublarında, SF'de görülen inflamasyon ve bazı hücrelerde nekroz belirgin değilken hücrelerin lümenine döküldüğü gözlemlendi. Ayrıca SF tübüllerde vokuolizasyon görülmedi. Bu farkın nedeni çalışmalarında ekstreyi çözerken kullandıkları hidroalkolik çözücülerden kaynaklı olabilir.

CP üzerine in vitro ortamda hücre hatları üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Csopor

ve ark. (2009) in vitro olarak yapmış oldukları insan hücre hattında, tümör hücrelerinin büyümesi üzerine, MCF-7 hücre hattında inhibitör etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Mouhid ve ark. (2019), in vitro ortamda yapmış oldukları hücre hattı çalışmalarında, CP SFE (süperkritik sıvı ekstraksiyonu) ekstresi hazırlamışlardır. Bunun için 400 gr kurutulmuş CP 2 lt silindir içerisinde, 40°C'li, dakikada 70 g / CO<sub>2</sub> akışı olacak şekilde 140 bar da ve toplam 180 dakika işleme tabi tutulmuştur. SFE ile hazırlanan CP'nin pankreas kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve invazyonunu azalttığını tespit etmişlerdir. Ghavami ark. (2010), CP'nin etanol ekstresi, kanser hücre hatlarındaki etkisini araştırmışlardır Bu hücre hatları, AGS (mide adenokarsinomu), MCF7 (insan meme duktal karsinoması), SW742 (insan kolorektal adenokarsinom), SKLC6 (insan akciğer karsinoması), A375 (insan melanom kanseri) ve PLC / y PRF / 5 (insan karaciğer hepatomu)'dur. Bu hücre hatlarında etanol içerisinde çözdükleri CP ekstresini kullanmışlardır. CP ekstresi DMSO ve etanolde (%50) çözdürülmüştür. Bulgular, kanserli hücre hatları üzerinde, hücre ölümünde uyarıcı etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Kılçar ve ark. (2011) çalışmasında CP'nin 4 farklı kanser hücre hattında (MCF-7, PC-3.A-549, Caco-2) etkisine bakılmıştır. CP'nin her bileşeninin, testis ve prostatta yüksek tutulum ve MCF-7 hücre hattında dikkat çekici bir inkorporasyona sahip olduğunu tespit ettiler. Al (2019)'da in vitro çalışmasında gilaburu meyve suyu ekstresinin 24 ve 48 saatlik kültür sonunda EAT hücreleri üzerinde apoptozu arttırdığı, bu artışın 50kDa altı gilaburu gruplarında daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir. Uçar (2018), kurt üzümü üzerine yapmış olduğu çalışmasında, kurt üzümünün apoptoz ile ilişkisi incelendiğinde 3 saatlik kültürden sonra gruplar arasında bariz bir fark gözlemlenmezken, 24 ve 48 saat sonunda canlı hücre sayısı kontrol grubuna göre kıyaslandığında, kurt üzümü EAT hücreleri üzerine apoptozu indüklemesi ile olabileceğini tespit etmişlerdir. Kurt üzümü karaciğer, mide, kolon, mesane, böbrek ve

prostat hücre hatlarında hücre çoğalmasını inhibe ederek kanserli dokuların gelişmesini önleyerek genel antikanserojen bir madde olduğunu belirtmişlerdir

Hemmati ve ark. (2011) 180-200 gr Sprague Dawley cinsi sıçanlarında yapmış oldukları bir çalışmada CP çiçeklerinin hidroalkolik ekstraktının, bleomisin ile indüklenen (7.5 IU / kg) akciğer fibrozu üzerindeki antikanser etkisini araştırmıştır. İki hafta boyunca farklı dozlarda CP ekstresi (400, 800, 1600 mg/kg/gün) ile tedavi edildiler. Bleomisin ile tedavi edilen hayvanların histopatolojik incelemesinde, pulmoner fibrozise yol açan interstisyel dokuda fibroblastlar, miyofibroblast proliferasyonu ve kollajen üretimi ile ilişkili belirgin alveolar kalınlaşması görülmüştür. Bununla birlikte, CP oral tedavisinden sonra sıçanlarda, toksikolojik veya histopatolojik anormallikler görülmedi.

Turna ve ark. (2011) tarafından Ehrlich Asit Solid Tümör Modeli oluşturulmuş Swiss albino cinsi farelerde yaptıkları bir çalışmada taurin (200 mg/kg/gün) ve kekik metanol ekstresi (1.5 g/kg/gün) uygulamasının farelerin karaciğer dokusunda da ileri düzey oksidasyon protein ürünleri (AOPP), malondialdehit (MDA), glutatyon (GSH) düzeyleri ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi üzerindeki etkileri araştırıldı. Sonuçlarında karaciğer dokusunda taurin ve kekik metanol özütünün GSH düzeyleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını, bununla birlikte taurin uygulamasının MDA ve AOPP düzeyleri üzerine antioksidan etkisinin olduğunu, kekik metanol özütünün de SOD aktivitesini artırıcı etkisini tespit etmişlerdir.

CP ekstresi, çeşitli rahatsızlıklarda kullanılmaktadır. Düşman ve ark. (2013), CP ekstresi üzerine, 100 gr ağırlığında Wistar sıçanlarda in vivo ve in vitro olarak yapmış oldukları çalışmada, CP'nin antimutajenik etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Vazirinejad ve ark. (2014) İran'da 8-12 haftalık erkek C57BL/6 farelerde yapmış oldukları çalışmada CP (40, 200 ve 400mg/kg) ekstresi 21 gün boyunca vermişlerdir, otoimmün ensefalomyelit rahatsızlığında görülen semptomları üzerinde inhibe edici etkisini olduğunu tespit etmişlerdir. Şengül (2014), 60 adet erkek ergin Sprague Dawley cinsi rat üzerinde yapmış olduğu çalışmada, CP ekstresinin rat mesanesi üzerinde inhibe edici etkisinin olduğunu belirtmişlerdir. Vahid ve ark., (2012), kronik böbrek hastaları üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, CP ve Plesebo grubu olarak iki gruba ayırdı. CP iki ay haftada üç gün 1.5 gr, hastalara verildi. CP gurubunda hastaların plazma nitrit ve nitrat konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığını, plasebo grubunda ise hastaların plazma nitrit ve nitrat konsantrasyonlarında bir düşüşe yol açtığını

gösterdiler. Rezatofighi ve ark (2014), yapmış oldukları in vitro çalışmada CP'nin su ve alkol karışımı CP ekstresi kullanmışlardır ve çalışmalarında antioksidan ve antimikrobiyal özelliğine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Namety ve ark. (2017), Wistar erkek sıçanlarda yapmış olduğu çalışmasında CP'nin iştah üzerinde etkisini araştırmışlardır. CP hidroalkolik 50, 100 ve 150 mg / kg ekstreyi 7 gün boyunca gavaj yoluyla sıçanlara vermişlerdir. 50, 100 mg/kg CP hidroalkolik ekstresi hayvanların iştahı üzerinde olumlu etki göstermiştir. 150mg/kg CP hidroalkolik ekstresi ise hayvanların iştahında da azalmaya sebep olmuştur. Kalamouni ve ark. (2017), Fransa'da CP'den elde ettikleri uçucu yağın, in vitro olarak yapmış oldukları çalışmasında, antioksidan, antibakteriyel ve antifungal özellik gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bafrani ve ark. (2014), İran'da wistar erkek sıçanlarda yapmış oldukları çalışmasında, 50 gr kurutulmuş CP toz hali aralıklı çalkalama ile 48 saat boyunca 300 ml %80 etanol içerisinde çözdürmüşlerdir. Bitki özlerini, filtre kağıdından süzdürüp, kurutmuşlardır. Hazırlanan hidroalkolik ekstre distile suda çözdürmüşleridir. Ekstrenin doz miktarını 200 ve 400 mg / kg olarak ayarlamışlardır. Hazırlanan ekstre 250 ve 300 gramlık sıçanlara 30 gün boyunca oral yolu ile uygulandı. Kalan ekstreler ise 4°C'de saklandı. Bu çalışmada CP'nin anti-inflamatuar, antioksidan özelliğinin olduğunu, ve çalışmada böbrek taşları üzerinde önleyici ve iyileştirici etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada böbreğin histolojik dokusunda, PKG stromada inflamasyon, kan damarlarında konjesyon, hemoraji, proksimal ve distal tübül hücrelerinde hasar görüldü. CP-200mg/kg grubunda hemaraji alanları, PKG grubu kadar belirgin değildi. Proksimal ve distal tübül hücreleri daha düzgün görünümlü idi. CP-400mg/kg NKG çok yakın histolojik görüntüler tespit edildi, CP grupları kanserli dokular üzerinde iyileştirici etki yaptığı tespit edilmiştir.

Yılmaz ve ark. (2019), EAT ve solid tumor üzerine 8-10 haftalık 25-30 gr BALB/c türü fareler üzerinde yaptıkları çalışmasında, curcumin 25 mg/kg/gün dozda 15 gün boyunca tümör grubuna i.p. olarak hayyalara vermiştir. Bu çalışmada 15 günlük deney sürecinde tümör kontrol ve curcumin grubundaki hayvanların ortalama vücut ağırlıkları ölçümler ve son gün, tümör kontrol grubundaki hayvanların vücut ağırlığı ortalama 37.17 gr iken, 25 mg/kg curcumin grubunda 33.01 gr, 50 mg/kg curcumin grubunda 32.98 gr olarak ölçülmüştür. Vücut ağırlığında, en yüksek artış oranı tümör kontrol grubunda gözlemiştir (p<0.05). Son gün tümör hacimleri, tümör kontrol grubu 4603.99

mm, 25 mg/ kg curcumin grubunda 1179.56 mm<sup>3</sup> ve de 50 mg / kg curcumin grubunda 2059.12 mm<sup>3</sup> olarak hesaplanmıştır. Tedavi grupları, tümör kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tümör hacmi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). ve bu çalışmada, tümör dokusunun ağırlığını ve hacim hesaplaması yapmamışlardır. Montanari ve ark. (1998), bir çalışmada Wistar albino erkek yetişkin farelerle yaptığı çalışmada CP'yi hem etanol hem de hidroalkol ekstresi hazırlamış, etanol ekstreyi 200 mg/kg/gün i.p. olarak 20 gün boyunca vermiş ve 300 mg/kg/gün hidroalkol ekstre hayvanlara 30 gün boyunca oral olarak vermiştir. Wistar albino farelerin ağırlıkları başlangıçta tedavi grubunda 38,7 gr, kontrol grubunda 38,0 gr, testis ağırlığının ise, 312,8 mg olarak ölçülmüştür. Deney sonunda ağırlık karşılaştırmasında CP ekstreleri verilen gruplardaki farelerin ve testis ağırlığında ortalamalarında farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz Ehlikh solid tumor üzerine 8-10 haftalık 25-30gr BALB/c türü fareler üzerinde çalışmada CP-200 mg-400 mg/kg/gün su ekstresi, PKG grubundaki hayvanların vücut ağırlığı ortalama 40,29 gr iken, 200 mg/ kg CP grubunda 36.31 gr, 400 mg/kg CP grubunda 39.12 gr olarak ölçülmüştür. En yüksek artış oranı tümör kontrol grubunda gözlemiştir (p <0.05). Son gün gruplarda ki hacim değerleri, PKG'da 1171,36 mm, CP-200 mg/ kg grubunda 1089,28 mm<sup>3</sup> ve de CP-400 mg / kg grubunda 1361,69 mm<sup>3</sup> olarak hesaplamışlardır ve tümör hacimleri ise PKG'da 1361.69, CP-200 mg/kg 1089.28, CP-400 mg/kg, 1171.36 çalışmamızda tümör hacmi artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yılmaz ve ark. (2019), AL (2019), Uçar (2018) yapmış oldukları çalışmada EAT hücresi verilen gruplarda, böbrek dalak gibi organların kapsülünde, sindirim sistemine ait organların ise Tunica serosa invaze olmuş dağınık halde EAT hücre toplulukları gözlemledi. Ayrıca; karaciğer, mide, ince bağırsak, kalın bağırsakta da EAT hücrelerinin varlığını tespit etmişlerdir ve curcumin ekstresi ve gilaburu meyve suyu ekstresinin, Kurt üzümü ekstresinin EAT hücre sayılarını azalttığını ve kansere karşı uygun bir tedavi ajanı olabileceğini belirtmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada dokularda EAT hücrelerini sadece tümör dokusunda görüldü ve organlarda herhangi bir EAT hücrelerine rastlanmadı. Çalışmamızda ise mide, dalak da herhangi patolojik durum görülmedi, karaciğer, böbrek, testis, ince bağırsak, kalın bağırsakta histolojik bulgularında, bazı organlarda nekroz, inflamasyon, vokualizasyon, kanama görülmüştür ve CP gruplarında ise PKG grubuna göre daha iyi histolojik görüntüler tespit edildi. CP distile su ekstresi kansere karşı iyileştirici etkisinin olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, hayvanların 17 gün boyunca yapılan hayvan ağırlık değişimleri, genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken ( $p<0.05$ ), CP gruplarında tümörün boyu, eni, tümör hacmi ve tümör ağırlığı herhangi bir değişiklik istatistiksel anlamda bulunmadı. Yapmış olduğumuz literatür incelemesinde CP'nin antitümöral etkisinin olduğu belirtilmiştir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise hayvanların dokuları üzerine yapılan histolojik çalışma, CP'nin Ehrlich solid tümör oluşturulan Balb/C türü farelerin dokularında meydana gelen inflamasyon, hemoraji, nekroz olanlarının, CP gruplarında azalmıştır ve hatta bazı dokularda normal histolojik görüntüler görülmüştür. CP-400/mg/kg grubunda ise normale yakın histolojik görüntülerin mevcut olduğunu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, kanser üzerine yapılan tamamlayıcı çalışmalarda CP'nin kanser hücresi verilen farelerin, dokularında görülen patolojik durumlar üzerinde iyileştirici etkisinin olduğu ve CP'nin antikanser özellikte olabileceği kanatine varılmıştır.

## 6.KAYNAKLAR

- Abdel-Aziz AK, Shouman s, El-Demerdash E, Elgendy M, Abdel-Naim AB. Chloroquine synergizes sunitinib cytotoxicity via modulating autophagic, apoptotic and angiogenic machineries. *Chemico-Biological Interactions*, 2014; 217-30.
- ACTION Study Group. Health-related quality of life and psychological distress among cancer survivors in Southeast Asia: results from a longitudinal study in eight low-and middle-income countries. *BMC Med*, 2017; 15:10;1-10.
- Afshari F, Ebrahimi M, Akbari M, Farajpour M. Cytological investigations and new chromosome number reports in yarrow (*Achillea millefolium* Linnaeus, 1753) accessions from Iran. *Comparative Cytogenetics*, 2013; 7(4): 271–277.
- Al Ö, Farelerde Deneysel olarak oluşturulan gilaburu(*Viburnum opulus*) meyve suyunun farklı fraksiyonlarının etkileri. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2019: 81.
- Alexey V, Osipov I, Tatiana I, Terpinskaya, Elena V. Kryukova 1, Vladimir S, Ulaschik, Lubov V. Paulovets, Elena A. Petrova, Ekaterina V, Blagun Vladislav G, Starkov 1 and Yuri N. Utkin. Nerve Growth Factor from Cobra Venom Inhibits the Growth of Ehrlich Tumor in Mice, 2014; 6:784-795.
- Arslan R, Karakuş Z. Gelenekten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkiler. *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi Ayrıntı*, 2019; 6(7): 60-65.
- Ayoobi F, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M, Vazirinejad, Rajabi S and Shamsizadeh A. *Achillea millefolium* Aqueous Extract does not Impair Recognition Memory in Mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2013; 12 (2): 213.
- Bafrani H H, Parsa Y, Damavandi S Y. Biochemical and Pathological Study of Hydroalcoholic Extract of *Achillea millefolium* L. on Ethylene Glycol-Induced Nephrolithiasis in Laboratory Rats. *N Am J Med Sci*, 2014;6(12): 638–642.

- Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*, 2017; 356: 108.
- Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimler Dergisi*, 2016; 5(3): 154.
- Bozyel M, Merdamet Bozyel E, Canlı K, Altuner Em. Türk Geleneksel Tıbbında Tıbbi Bitkilerin Antikanser Kullanımları *KSÜ Tarım ve Doğa Dergisi* 2019; 22(2): 465-484.
- Cai YLu, Qiong L, Sun M, Corke H. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chi nese medicinal plants associated with anticancer *Life Sciences* 2004; 74(17): 2157- 84.
- Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L MacRae JH, Martin M, PelletierG, Robinson J, Simpson JSA, Speal M, Tillotson L, Bultz BD. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer*, 2004; 90: 2297-2304.
- Cekic B, Kilcar A Y, Muftuler FZ, Unak P, Medine EI. Muftuler F Z B. at al. Radiolabeling of methanol extracts of yarrow (*Achillea millefolium* L) in rats. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2012; 27(5): 194-198.
- Chou S T, Peng H Y, Hsu C J. Lin C C, Shih Y. *Achillea millefolium* L. Essential Oil Inhibits LPS-Induced Oxidative Stress and Nitric Oxide Production in RAW 264.7 Macrophages. *Int. J. Mol. Sci*, 2013; 14: 12978-12993.
- Csupor-loffler B, Hajdu, Z., Zupko, I., Rethy, B., Falkay, G., Forgo, P. and Hohmann, J. () Antiproliferative effect of flavonoids and sesquiterpenoids from *Achillea millefolium* s.l. on cultured human tumour cell lines. *Phytother Res*, 2009; 23: 672-6.
- Değer D, Aslan D Ö, Çömez K, Eren F, Adırbelli S, Aslan G. Mesane Kanseri Erken Tanı ve Tedavisinde Toplumsal Farkındalık: Yaş ve Eğitim Düzeyinin Önemi. *Bulletin of Urooncology* ,2017; 16: 12-16.
- Demirtürk, Y, Tıbbi Bitkilerimizin değerlendirilmesi, *Tarım Orman ve Köy işleri Bakanlığı Dergisi*. 1990; 53: 12-16.
- Dias M. I, Barros L, Dueñas M. et.al. Chemical composition of wild and commercial *Achillea millefolium* L. and bioactivity of the methanolic extract, infusion and decoction. *Food Chemistry* 2013; 141(4): 4152–4160.



- Dilipkumar P, Nayak K A. Nanotechnology for Targeted Delivery in Cancer Therapeutics, Seeman-ta Institute of Pharmaceutical Sciences, 2010; (1): 1.
- Duran E T. Kanser tedavisinin yan etkilerine yönelik alternatif uygulamalar. Süleyman Demirel Üniversitesi, Ti.p. Fakültesi Dergisi, 2011; 18(2): 72-77.
- Düsmen E, Vivian I A, Coelho A C. at al Antimutagenic Effect of Medicinal Plants Achillea millefolium and Bauhinia forficata In Vivo. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013: 1-6.
- Düzen Ö K, Korkmaz M. Kanser Hastalarında, Semptom Kontrolü ve Tamamlayıcı ve Alternatif Ti.p. Kullanımı. DEUHFED, 2015;8(2): 67-76.
- Erbaycu A E, Gülpek M, Tuksavul F. Akciğer Kanseriinde Çeşitli Bitkisel ve Diğer Karışımları Kullanımına Sosyo-Demografik ve Tümöre Bağlı Faktörlerin Etkisi, Tur Toraks Dergisi 2010;11: 117-20.
- Ergül Erkeç Ö, Arihan O. Tıbbi çalışmalarda hayvan modelleri. International Journal of Human Sciences, 2014;11(2):50-63.
- Ertekin T, Ceylan D, Nisari M, Ülger H. Ehrlich Assit Tümör EAT Modeli, Sağlık Bilimleri Dergisi, 2016; 25:81-87.
- Faydaoğlu E. Sürücüoğlu M S. Geçmisten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. Kastamonu Üni., Orman Fakültesi Dergisi, 2011, 11 (1): 52 – 67.
- Feizpour A, Boskabady M H, Byrami G. The effect of hydro-ethanolic extract of Achillea millefolium on muscarinic receptors of guinea pig tracheal smooth muscle. Indian J Pharmacol, 2013; 45(1): 13–17.
- Gawad E I A, Hassan A I, Awwad S A. Efficiency of Calcium Phosphate Composite Nanoparticles in Targeting Ehrlich Carcinoma Cells Transplanted in Mice. Journal of Advanced Research, 2016;7: 143–154.
- Gemalmaz A, Avşar G. Kanser Tanısı ve Sonrası Yaşananlar: Kalitatif Bir Çalışma. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 2015;12(2): 93:98.
- Georgieva L, Gadjalova A, Mihaylova D, Pavlov A. Achillea millefolium L. phytochemical profile and in vitro antioxidant activity. International Food Research Journal, 2015; 22(4): 1347-1352.

- Ghavami G, Sardari S, Shokrgozar MA. 2010. Anticancerous potentials of *Achillea* species against selected cell lines. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010; 4(22): 2411-2417.
- Glasl S, Mucaji P, Werner I. Sesquiterpenes and Flavonoid Aglycones from a Hungarian Taxon of the *Achillea millefolium* Group. *Z. Naturforsch*, 2002; 57: 976-982.
- Gómez Campelo P, Bragado-Álvarez C, Hernández-Lloreda MJ. Psychological distress in women with breast and gynecological cancer treated with radical surgery. *Psychooncology*, 2014; 23: 459-466.
- Guo Y P, Wang S Z, Vogl C. Nuclear and plastid haplotypes suggest rapid diploid and polyploid speciation in the N Hemisphere *Achillea millefolium* complex (Asteraceae). *Evolutionary Biology*, 2012; 12: 2.
- Gül V. Rize Yöresine Ait Tıbbi ve Aromatik Bitkilere Genel Bir Bakış. İğdır Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Dergisi, 2014; 4(4): 97-107.
- Güveloğlu E. Kanser İyileşir (9), Nihal Doğan, Yılmazlar Basım Yay. Güneşli İstanbul, 2018: 26-27.
- Hemmati A, Arzi A, Adinehvand A, Mostofi N E, Mozaffari A R, Jalali A. Yarrow (*Achillea millefolium* L.) extract impairs the fibrogenic effect of bleomycin in rat lung. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011; 5(10): 1843-1849,
- <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/Turkiyede-kanser-kayitci.html>. 17.04.2017.
- <https://enfeksiyonhastaliklari.com/thoma-lami-ile-hucre-sayimi>. 04.06.2018.
- <https://www.saglik.gov.tr/kanseristatistikleri/doc>. Erişim tarihi:21.12. 2019.
- Hüseyin GÖKTEPE, Hüseyin BENLİ, Volkan İLTAŞ. Civan Perçemi (*Achillea millefolium* L.) bitkisinden elde edilen boyarmadde ile yünlü kumaşların boyanması ve spektrofotometrik analiz. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2012; 28(5):421-428.
- Kalamouni C E, Venskutonis P R, Zebib B, Merah O, Raynaud C, Talou T. Antioxidant and Antimicrobial Activities of the Essential Oil of *Achillea millefolium* L. Grown in France. *Medicines* 2017; 4(30): 8.
- Kardaş C. Muş'ta Yabani Bitkilerin Halk Hekimliğinde Kullanılması. *Lokman Hekim Dergisi*, 2019; 9 (1): 86-96.

- Kav S, Hanoğlu Z, Algier L. Türkiye’de Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. Uluslararası hematoloji-Onkoloji Dergisi, 2008; 18(1): 1.
- Kazemian A, Toghiani A, Shafiei K, Afshar H, Rafiei R, Memari M, Adibi P. Evaluating the efficacy of mixture of *Boswellia carterii*, *Zingiber officinale*, and *Achillea millefolium* on severity of symptoms, anxiety, and depression in irritable bowel syndrome patients. J Res Med Sci, 2017; 22: 120.
- Khodadadi B. Bordbar M, Nasrollahzadeh M. Achillea millefolium L. extract mediated green synthesis of waste peach kernel shell supported silver nanoparticles: Application of the nanoparticles for catalytic reduction of a variety of dyes in water. Journal of Colloid and Interface Science 2017; 493: 85–93.
- Khoramirad A, Mousavi M, Dadkhahtehrani T, Pourmarzi D. Relationshi.p. between sleep quality and spiritual well-being/religious activities in muslim women with breast cancer. J Relig Health, 2015; 54: 2276-2285.
- Kılçar Y A, Çekiç B, Medine E İ. Civan Perçemi Bitkisinden Flavonoidlerin Ekstraksiyo, Saflaştırılması 131/125I ile Radyoişaretlenmesi ve Çeşitli Kanser Hücre Hatları Üzerindeki Etkisinin in vitro Değerlendirilmesi. 25. Uluslararası Katılımlı Ulusal Kimya Kongresi 2011.
- Kısacam M A, Ozan P S. Kanser Hücrelerinin Metabolik İhtiyaçları ve Bağımlılıkları. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimler Veterinerlik Dergisi 2017; 31 (1): 67 – 72.
- Köken E C. Ehrich Asit Tümör Hücreleri Üzerine Kloralüminyum Ftalosiyanın ve Dodetakselin Sonodinamik Etkilerinin Araştırılması. Yüksek lisans Tezi. Adnan Menderes Üniveritesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Aydın, 2014: 5-6.
- Kurt H, Keşkek Ö Ş, Çil T, Canataroğlu A. Meme Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı/Alternatif Tedavi Kullanımı Türk Onkoloji Dergisi, 2013; 28(1): 10-15.
- López-Vinyallonga S, Soriano I, Susanna A, Montserra JM, Roquet C, Garcia-Jacas N. The Polyploid Series of the Achilleamillefolium Aggregate in the Iberian Peninsula Investigated Using Microsatellites Plos, 2015; 19: 1.
- Millefolium L Hydro- Alcoholic Extract Protects Pancreatic Cells by Down Regulating IL and iNOS Gene Expression in Diabetic Rats. IJMCM Autumn, 2014;3(4),2,155 160.

- Modaresi M, Dadkhah D. Tentative Amended Report for Public Comment. Amended Safety Assessment of Achillea Millefolium-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. Panel Meeting Date: 2013, December 9-10.
- Mohammadhosseinia M, Satyajit D. Sarkerb, Akbarzadehc A. Chemical composition of the essential oils and extracts of Achillea species and their biological activities: Journal of Ethnopharmacology, 2017; 199: 257–315.
- Montanari T, Carvalho J E, Dolder H. Antispermatic Effect of Achillea millefolium L. in Mice. Elsevier Science, 1998; 58: 309–313.
- Moradi M T, Rafieian-Koupaei M, Rastabi R I. Antispasmodic Effects Of Yarrow (Achillea Millefolium L.) Extract in the Isolated Ileum of Rat. Moradi et al., Afr J Tradit Complement Altern Med, 2013; 10(6): 499-503.
- Nematy M, Mazidi M, Jafari A, Baghban S, Rakhshandeh H, Norouzy A, Esmaily H, Etemad L, Patterson M, Mohammadpour H M. The effect of hydro-alcoholic extract of Achillea millefolium on appetite hormone in rats. Avicenna J Phytomed, 2017; 7(1): 10-15.
- Nozari S, Azadmehr A, Nassiri-Asl M, Jahanihashemi H, Adine M, Javadi F, Shahnazi, Saraei M. Ethanol Extracts of Achillea millefolium and Hypericum perforatum Low Anti-Toxoplasma Activity. Journal of Pharmacopuncture, 2016; 19(1): 70-73.
- Oylar Ö, Tekin İ. Kanser Teşhis ve Tedavisinde Nanoteknolojinin Önemi. Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi, 2011; 16 (1): 147.
- Öğretmen N G. Civan perçemi (Achillea asplenifolia ve Achillea collina) popülasyonlarının verim ve bazı kalite özellikleri üzerine farklı kültürel uygulamaların etkisi, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi. Fen Bilimler Enstitüsü, Aydın 2014:1-2.
- Pazouki L, Memari H R, Kännaste A, Bichele R, Niinemets Ü. Synthasein yarrow (Achillea millefolium) is an enzyme with mixed substrate specificity: gene cloning, functional characterization and expression analysis. Frontiers in Plant Science, 2015; 6: 111.
- Peksoy S, Demirhan İ, Kaplan S, Şahin S, Düzgün A. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavinin Jinekolojik Kanserlerde Kullanımı. Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi, 2018; 1(1): 36-47.

- Peng H-Y, Lin C-C, Wang H-Y, Shih Y, Chou S-T. The Melanogenesis Alteration Effects of *Achillea millefolium* L. Essential Oil and Linalyl Acetate: Involvement of Oxidative Stress and the JNK and ERK Signaling Pathways in Melanoma Cells. *PLoS ONE*, 2014; 9(4): 95186.
- Raj Kapoor B, Sankari M, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan, Sumithra M, Anbu J, Harikrishnan N, Gobinath M, et al. Antitumor and cytotoxic effects of *Phyllanthus polyphyllus* on Ehrlich ascites carcinoma and human cancer cell lines. *Biosci Biotechnol Biochem* 2007;71(9):2177-83.
- Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, Jemal A. Ca Cancer J Clin, 2018; 68: 7–30.
- Rezatofghi S E, Seydabadi A, Mansour S. A. Evaluating the Efficacy of *Achillea millefolium* and *Thymus vulgaris* Extracts Against Newcastle Disease Virus in Ovo. *Jundishapur J Microbiol*, 2014; 7(2): 9016.
- Russell L, Gough K, Drosowsky A, Schofield P, Aranda S, Butow PN, Westwood JA, Krishnasamy M, Young JM, Phi.p.ps-Nelson J, King D, Jefford M. Psychological distress, quality of life, symptoms and unmet needs of colorectal cancer survivors near the end of treatment. *J Cancer Surviv*, 2015; 9: 462-470.
- Saeidnia S, Gohari A, Mokhber-Dezfuli N, Kiuchi F. A review on phytochemistry and medicinal properties of the genus *Archilia*. *Daru*, 2011; 19:3.
- Sarı S, Kılıç N, Yıldırım Z. Farelerde Ehrlich Asit Tümöründe Taurinin Böbrek Antioksidan Durumu ve Oksidatif Strese Etkisi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2010;35 (1):1–6.
- Sarışan Ö, Çalışkan D. Fitoterapi: Bitkilerle Tedaviye Dikkat. *Sted*, 2005 ; 14 (8): 182.
- Shahani S, Rostamnezhad M, Ghaffari-rad V, Ghasemi A, Pourfallah T A, Hosseinimehr S J. Radioprotective Effect of *Achillea millefolium* L. Against Genotoxicity Induced by Ionizing Radiation in Human Normal Lymphocytes. *An International Journal*, 2015: 1-5.
- Sofi I A, Gopalakrishnan B. and Venkatesalu V. Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review. *Phytotherapy Research*, 2017;31: 1140–1161.
- Souza P, Gasparotto A, Crestani S, Stefanello MÉ, Marques MC, Silva-Santos JE, Kassuya CA. Hypotensive mechanism of the extracts and artemetin isolated from *Achillea millefolium* L. (Asteraceae) in rats. *Phytomedicine*, 2011; 18: 819– 825.

- Sökmen A, Tosun F. Kültür ve Bitkilerde Bilimsel Adlandırma. Yaşam Bilimler Dergisi, 2012, 1(2) 57: 61.
- Şengül E. *Archilea Millefolium* (Civan Perçemi) Ektratlarının ve Bazı Biyolojik Aktif Bileşiklerinin İn Vitro Ortamda Rat Mesanesi Düz Kasları Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi. Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Erzurum, 2014: 4.
- Tadić V, Arsić I, Zvezdanović J, Zugić A, Cvetković D, Pavkov S. The estimation of the traditionally used yarrow (*Achillea millefolium* L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflammatory potential in topical application. *Journal of Ethnopharmacology*, 2017; 199: 138–148.
- Tentative Amended Report for Public Comment. Amended Safety Assessment of *Achillea Millefolium*-Derived Ingredients as Used in Cosmetics. Panel Meeting Date: 2013; 9-10.
- The effects of yarrow's (*Achillea millefolium*) hydro alcoholic extract on blood proteins in mice. *The International Peer-Reviewed Journal Of Drug Terapy*. 2013; 35(8): 31-32.
- Tombul Ş T, Müezzinoğlu T. Mesane Kanserlerinde Deneysel Hayvan Modelleri. *Üroonkoloji Bülteni*, 2013;12 (1):13.
- Tozyo, T, Yoshimura, Y, Sakurai, K., Uchida, N., Takeda, Y., Nakai, H. and Ishii, H. Novel antitumor sesquiterpenoids in *Achillea millefolium*. *Chem Pharm Bull Tokyo*, 1994; 42: 1096-100.
- Turna G, Kılıç N, Yıldırım Z, Sarı S. Ehrlich Asit Solid Tümör Modeli Oluşturulmuş Farelerde Thymus Sipyleus Ve Taurinin Karaciğer Mda, Gsh, Aopp Düzeylerine Ve Sod Aktivitesine Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(5): 1153-1159.
- Ucar S. Kurt üzümü (*lyciumbarbarum*) ekstraktının ehrich assit tümör oluşturulan farelerde antitümöral etkisinin araştırılması. Erciyes Üniversitesi Sağlık bilimleri ensitüsü. Yüksek lisans tezi. 2018; 67,68.
- Vahid S, Khavidaki S D, Ahmadi F, Amini M, Surmaghi M H S. Effect of Herbal Medicine *Achillea Millefolium* on Plasma Nitrite and Nitrate Levels in Patients With Chronic Kidney Disease A Preliminary Study *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 2012; 6(5): 351.

- Vazirinejad R, Ayoobi F, Arababad M K. Effect of aqueous extract of *Achillea millefolium* on the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. *Indian J Pharmacol*, 2014; 46(3): 303–308.
- Veryser L, Taevernier L, Wynendaele E. N-alkylamide profiling of *Achillea ptarmica* and *Achillea millefolium* extracts by liquid and gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2017; 7: 34–47.
- Villanueva-Bermejo D, Zahran F, García-Risco M R, Guillermo, Fornari T. Supercritical fluid extraction of Bulgarian *Achillea millefolium*. *The Journal of Supercritical Fluids* 2017; 119: 283–288.
- Yaldız G, Yüksel, T, Şekeroğlu, N. Rize ili florasında bulunan tıbbi ve aromatik bitkiler ve kullanım alanları, III Ulusal Karadeniz Ormancılık Kongresi, 2010,3(0): 1100-1114.
- Yastıbaş C, Dirik D. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry, 2018; 10(3): 375-393.
- Yılmaz S, Ülger Ü, Ertekin T, Yay A H, Nisari M, Alpa Ş. Acer N. Investigating the anti-tumoral effect of curcumin on the mice in which Ehrlich ascites and solid tumor is created. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019; 22:418-425.
- Yong L, Zhang M L, Cong B Wang S M, Dong M, Sauriof, Huo C H, Shi Q W, Ygu C.. Achillinin A, a Cytotoxic Guaianolide from the Flower of Yarrow, *Achillea millefolium*. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2011;75 (8): 1554–1556.
- Zeybek Ü. Kanser Araştırmaları ve Deneysel Modeller. *Deneysel Ti.p. Araştırma Dergisi*. 2013;2(5): 1-12.
- Zolghadri Y, Fazeli M, Kooshki, Shomali T, Karimaghayee N, Dehghani M. *Achillea*

## EKLER



T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
(EÜHADYEK)



Tarih: 16.08.2017

Toplantı Sayısı: 08

Karar No:17/071

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 16.08.2017 tarihinde Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	KATILMADI
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Serpil SARIÖZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	KATILMADI
Burcu ÜNLÜ ENDİRLİK	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	
Asiye GÖKBELEN	Yardımcı Değerlendirme Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi A.D.'dan Yrd. Doç. Dr. Mehtap NİSARİ tarafından sunulan "Civan Perçemi (Archilia Milefolium)'nin Ehrlich Solid Tümör Oluşturulan Farelerde Antitümöral Etkisinin Araştırılması." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 16.08.2017

Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA

İmza :



# CİVAN PERCEMİ (ARCHILIA MİLLEFOLIUM)'NİN EHRLİCH SOLİD TÜMÖR OLUŞTURULAN FARELERDE ANTİTÜMÖRAL ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

## ORIJINALLIK RAPORU

%**22**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**20**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**6**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

## BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://www.psikguncel.org">www.psikguncel.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
2	<a href="http://www.journalagent.com">www.journalagent.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>3</b>
3	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
4	<a href="http://adudspace.adu.edu.tr:8080">adudspace.adu.edu.tr:8080</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
5	<a href="http://onkder.org">onkder.org</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
6	<a href="http://www.tibbivearomatikbitkiler.com">www.tibbivearomatikbitkiler.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
7	ERTEKİN, Tolga, CEYLAN, Dilek, NİSARİ, Mehtap and ÜLGER, Harun. "EHRLİCH ASSİT TÜMÖR (EAT) MODELİ", Fırat Üniversitesi, 2016. Yayın	% <b>1</b>

## ÖZGEÇMİŞ

### GÖKÇE BAĞCI UZUN

**Adres:** Yeniköy Mah. Seher Bulvarı. Türkay Apt.  
A blok 32 numara. Melikgazi/Kayseri

**Eposta-** gokce.bagciuzun@gmail.com

**Tel:** 05534123331



#### KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Yeri-Çayıralan/YOZGAT

Doğum Tarihi-22/09/1986

Medeni Durumu-Evli ve iki çocuk

#### ÖĞRENİM DURUMU

1992-1997 -Gazioğlu İlköğretim Okulu İlkokulu -Kocasinan/KAYSERİ

1997-2000- Kadı Burhanettin Ortaokulu-Melikgazi/KAYSERİ

2000-2003- Aydınlık Evler Lisesi- Melikgazi/KAYSERİ-Di.p.loma Notu- 4.45

2004-2008- Karadeniz Teknik Üniversitesi/Giresun Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik/GİRESUN-Di.p.loma Notu -Dörtlük Sistem:2.60 Yüzlük Sistemdeki Karşılığı:67.33

2008-2011-Erciyes Üniversitesi/Sağlık Bilimler Enstitüsü/Anatomi Anabilim Dalı/KAYSERİ Diploma Notu -Dörtlük Sistem:2.75 Yüzlük Sistemdeki Karşılığı:70.83

Yüksek Lisans Tez Konusu: Akkaraman Koyunlarında Parotis Bezinin Korrozyon Metoduyla Çıkarılı.p. İncelenmesi

2014-2020 Erciyes Üniversitesi /Sağlık Bilimler Enstitüsü / Anatomi Anabilim Dalı/KAYSERİ-Doktora Tez Konusu: CP (*Archilia Millefolium*)'Nin Ehrlich Solid Tümör Oluşturulan Farelerde Antitümöral Etkisinin Araştırılması

## **DENEYİM BİLGİLERİ**

- 1) 11.05.2009-14.10.2010: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi- Gastroenteroloji Servisi- Hemşire /KAYSERİ
- 2) 05/09/2013 – 2016 T.C. İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu- Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü/ İlk ve Acil Yardım Programı Öğretim Görevlisi/İSTANBUL
- 3) 12.09.2014-02.02.2014 Anatomi dersi vermek üzere 2547 sayılı kanun 40/A Görevlendirmesi/ İlk ve Acil yardım /Programı Kemerburgaz Üniversitesi (Anatomi dersi vermek üzere)
- 4) 30/10/2014-2015 Karayolları Sürücü Kursu- İlk Yardım Dersi Usta Öğretici/İSTANBUL
- 5) 01/09/2016 -2018 Kapadokya Üniversitesi/Kapadokya Meslek Yüksekokulu/Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü/İlk ve Acil Yardım Programı Öğretim görevlisi Ürgüp/NEVŞEHİR
- 6) 2018-Güz dönemi Erciyes Üniversitesi/Halil Bayraktar Meslek Yüksekokulu/ İlk ve Acil Yardım Programı/Ders ücretli- Güz Dönemi (Acil Hasta Bakımı-I ve Resüsitasyon Dersi)

## **BİLDİĞİ YABANCI DİLLER**

İNGİLİZCE: Okuma: Orta Düzeyde Yazma: Orta Düzeyde **YDS PUANI:55**

## **AKADEMİK ÜNVANLAR**

Öğretim Görevlisi: İlk ve Acil Yardım Programı, T.C. İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu, 05/09/2013-2016

Öğretim Görevlisi: İlk ve Acil Yardım Programı, Kapadokya Üniversitesi/Kapadokya Meslek Yüksekokulu.01.09.2016-2018

## **ULUSLARARASI BİLİMSEL TOPLANTILARDA SUNULAN VE BİLDİRİ KİTABINDA (PROCEEDİNG) BASILAN BİLDİRİLER**

- 1) Bağcı Uzun Gökçe, Aycan Kenan (2011). The Anatomy Of The Secretion Ducts Of Parotid Gland İn Akraman Sheep Examination By Corrosion Method.. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:4151204)
- 2) Bağcı Uzun Gökçe, Doğan Zeliha, Uğur Saydam (2015). Türkiye’de Meslek Yüksekokullarında 3 Yıllık Eğitim-Öğretim Süresinin Gerekliği. Ulusal Şişli Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:4151126)

- 3) Bağcı Uzun Gökçe, Nisari Mehtap, Ertekin Tolga, Muhammet Değermenci, Uçar İlyas (2017). Çocuklarda Yaşa ve Cinsiyete Göre Sinus Frontalis Hacminin Belirlenmesi. Anatomi Kış Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:4151270)
- 4) Muhammet Değermenci, Ertekin Tolga, Uçar İlyas, Bağcı Uzun Gökçe (2017). Çocuklarda Septum Deviasyonunun Yaşa ve Cinsiyete Göre Belirlenmesi. Anatomi Kış Sempozyumu (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:4151301)
- 5) Uçar İlyas, Değermeci Muhammet, Ertekin Tolga, Yılmaz Seher, Unur Erdoğan, Bağcı Uzun Gökçe (2017). Volume Of Sella Turcica İn Healthy Children Aged 10-18 Years. 18. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3916756)
- 6) Değermenci Muhammet, Uçar İlyas, Ertekin Tolga, Yılmaz Seher, Unur Erdoğan, Bağcı Uzun Gökçe (2017). Evaluation Of The Accessory And Sesamoid Bones İn The Foot. 18. Ulusal Anatomi Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3916494)
- 7) Bağcı Uzun, Gökçe, Değermenci, Muhammet, Uçar İlyas Arslan, Ayla, Nisari Mehtap. Sözlü Sunum: Acetabulum'un Morfometrik Olarak İncelenmesi:6-9 Eylül 2018

#### **YAYINLANMIŞ MAKALELER**

- 1) Bağcı G. Sağlık Eğitiminde İnovasyon Süreci. Şişli Akdemi Dergisi, Mart 2014/01 ss 7-11.
- 2) Sema Koç, Gökçe Bağcı. Türkiye'de Meslek Yüksekokulu Algısı USİS. Ulusal Şişli Sempozyumu 4-5 Haziran 2015

#### **KATILMIŞ OLDUĞU EĞİTİM PROGRAMI, SERTİFİKALAR VE KURSLAR**

- 1) 03.09.2007. Özel Öz Nesil İngilizce ve Bilgisayar Kursu. /Amasya
- 2) 20.04.2012 Etkili İletişim (1 gün/ 6 saat) İzgören Akademi /Kayseri
- 3) 22-23.04.2012 Takım Çalışması (2 gün/12 saat) İzgören Akademi /Kayseri
- 4) 17.09.2013 Sosyal Medya Eğitim. İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu /İstanbul
- 5) 30.05 2014-06-08 2014 İlyardım Eğitici Eğitimi Sertifika Programı/ Yeni Ümit Eğitim Kurumları/ İstanbul
- 6) 18-19.04.2014 Sağlık Hukuku Sempozyumu. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi/İstanbul
- 7) 13.09.2014. Kariyer. Net'ten Kariyer Tüyoları/İstanbul
- 8) 13- 14.05.2014 Beyazıt Yönetim Zirvesi 14 Girişimcilik ve İnovasyon Zirvesi/ İstanbul Üniversitesi Kongre ve Kültür Merkezinde. (2 gün) /İstanbul

9) 21-22.03.2015 Temel ve İleri Ekg Eğitimi, Paremedik Derneği /İstanbul

10) 27.04.2015 I. Ulusal Alzheimer Farkındalık ve Hasta yakınlarına Destek Sempozyumu. İstanbul Şişli Meslek Yüksekokulu/İstanbul

#### YURD DIŐI DENEYİMİ

1. Staff Mobility For Training Mobility Agreement. Turna BV Betavenstraat 23, 7122 ZT Aalten Telf: 0648504285. HOLLANDA. The Sending Institution: Istanbul Sisli Vocational School. 12-26 August.2016

#### İLGİ ALANLARI

Fotoğraf çekme, resim yapma ve çizim, yeni yerler görme, araştırma yapma, mimari yapılar inceleme, esturman dinleme.

#### ÖNLİSANS PROGRAMINDA VERMİŞ OLDUĞUM DERSLER

Akademik Yıl	Dönem Dersin Adı	Vermiş Olduğu Bölüm	Haftalık Saati
2013-2014 I. Yarıyıl	GENEL SAĞLIK BİLGİSİ	SAĞLIK KURUMLARI İŐLETMECİLİĐİ	TEORİK:3 (I.Ö VE II.Ö)
2013-2014 I. Yarıyıl	TEMEL İLK YARDIM	SAĞLIK KURUMLARI İŐLETMECİLİĐİ	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2013-2014 II. Yarıyıl	FARMAKOLOJİ	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2013-2014 II. Yarıyıl	ACİL SAĞLIK HİZMETLERİ	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2013-2014 II. Yarıyıl	MESLEKİ UYGULAMA I	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	PRATİK:8 (HASTANE STAJI)
2013-2014 II. Yarıyıl	FARMAKOLOJİ	YAŐLI BAKIMI PROGRAMI	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2014- 2015 III. Yarıyıl	ACİL HASTA BAKIMI III	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK:4 (I.Ö VE II.Ö)

2014- 2015 III. Yarıyıl	MESLEKİ UYGULAMA II VE VAKA ÇALIŞMALARI	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK:4 (I.Ö VE II.Ö)
2014-2015 I. Yarıyıl	ANATOMİ	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2014-2015 I. Yarıyıl	FİZYOLOJİ	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2014-2015 III. Yarıyıl	HASTALIKLAR BİLGİSİ	TIBBİ DÖKÜMANTASYON VE SEKRETERLİK	TEORİK:2 (I.Ö VE II.Ö)
2016-2017	AMBULANS SERVİS EĞİTİMİ	İLK VE ACİL YARDIM PRPGRAMI	TEORİK VE PRATİK
2016-2017	ACİL YARDIM VE KURTARMA	İLK VE ACİL YARDIM PRPGRAMI	TEORİK VE PRATİK
2016-2017	MESLEKİ TEMEL TEKNİKLER	DİYALİZ PROGRAMI İNGİLİZCE	TEORİK VE PRATİK
2018-2019 ,	ACİL HASTA BAKIMI I	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK VE PRATİK
2018-2019	RESÜSİTAYON	İLK VE ACİL YARDIM PROGRAMI	TEORİK VE PRATİK