



T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**7,12-DMBA İLE İNDÜKLENMİŞ MEME KANSERİ  
MODELİNDE KAKULE'NİN KORUYUCU ETKİSİ**

**EMİNE ÇOMAKTEKİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KAHRAMANMARAŞ 2018**

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**7,12-DMBA İLE İNDÜKLENMİŞ MEME KANSERİ**  
**MODELİNDE KAKULE'NİN KORUYUCU ETKİSİ**

**EMİNE ÇOMAKTEKİN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**  
**Prof.Dr. Ergül BELGE KURUTAŞ**

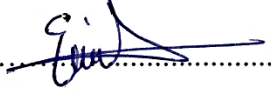
**Jüri Üyesi**  
**Dr.Öğr.Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU**

**Jüri Üyesi**  
**Dr.Öğr.Üyesi Velid UNSAL**

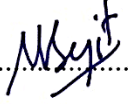
**KAHRAMANMARAŞ-2018**

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi EMİNE ÇOMAKTEKİN tarafından hazırlanan “7,12-DMBA İLE İNDÜKLENMİŞ MEME KANSERİ MODELİNDE KAKULE’NİN KORUYUCU ETKİSİ” adlı bu tez, jürimiz tarafından 03.12.2018 tarihinde oy birliği ile Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr Ergül BELGE KURUTAŞ  
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ



Dr. Öğr. Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU  
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, KSÜ



Dr. Öğr. Üyesi Velid UNSAL  
Sağlık Yüksekokulu, MAÜ



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet BOŞNAK  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Emine ÇOMAKTEKİN



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü imam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2017/5-5YLS

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

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Eğitimim süresi boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini aldığım ve fikirlerinden faydalandığım saygı değer hocam Prof.Dr.Ergül BELGE KURUTAŞ'a, ve eğitimim sırasında ilgi ve yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Metin KILINÇ'a, diğer Tıbbi Biyokimya Öğretim Üyeleri Hocalarım Prof.Dr.Fatma İNANÇ TOLUN, Dr.Öğr.Üyesi Muhammed SEYİTHANOĞLU, Dr.Öğr.Üyesi Filiz ALKAN BAYLAN hocalarıma ve en büyük destekcim eşim Biyolog Cevdet ÇOMAKTEKİN'e teşekkür ederim.

Emine ÇOMAKTEKİN



# 7,12-DMBA İLE İNDÜKLENMİŞ MEME KANSERİ MODELİNDE KAKULE'NİN KORUYUCU ETKİSİ

Yüksek Lisans Tezi

Emine ÇOMAKTEKİN

## ÖZET

Çeşitli organlarda gelişerek her yaştaki bireyleri etkileyen kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık rastlanan ölüm nedenidir. Birçok faktöre bağlı olarak gelişen kanserin etiolojisinde reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif stres önemli yer tutmaktadır. Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Beslenme amaçlı bir fitoprodukt olan kakule (*Elettaria cardamomum*), çeşitli mutfaklarda düzenli olarak tatlandırıcı bir madde olarak kullanılan ve tıbbi özellikleri nedeniyle çok değerli olan popüler bir baharattır. Bu çalışmada, sıçanlarda 7,12-dimetilbenzantrazen (DMBA) ile indüklenen meme kanserine karşı kakulenin koruyucu rolü araştırıldı.

Çalışmamızda; Wistar albino türü 40 günlük dişi ratlar kullanıldı. Kontrol grubu (n=8), 7,12-DMBA grubu (n=10) ve 7,12-DMBA+ Kakule grubu (n=10) olmak üzere ratlar üç gruba bölündü. Kontrol grubuna sadece zeytin yağı (0,8 mg/kg) i.p. olarak enjekte edildi, ikinci ve üçüncü gruptaki ratlara tek doz 1 mg/kg vücut ağırlığı dozda 7,12-DMBA i.p. olarak enjekte edildi. Üçüncü gruptaki ratlara 7,12-DMBA enjeksiyonundan sonra kakule tohumları toz halinde içme suyu içerisinde 0,8 mg/kg/gün dozunda 90 gün boyunca uygulandı. Çalışmanın sonunda tüm deney hayvanları sakrifiye edildi ve meme dokularında biyokimyasal olarak oksidatif stres parametrelerinin düzeyleri (katalaz, superoksit dismutaz ve malondialdehit) spektrofotometrik olarak ölçüldü.

DMBA grubunda, kontrol ve DMBA+Kakule gruplarına kıyasla superoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinin azaldığı ( $p<0.05$ ), malondialdehit düzeylerinin arttığı ( $p<0.05$ ) gözlemlendi. DMBA+kakule grupta, DMBA grubuna kıyasla malondialdehit düzeylerinde azalma ( $p<0.05$ ), superoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde artış ( $p<0.05$ ) elde edildi. Öte yandan, DMBA+kakule ve kontrol grubu arasında katalaz ve superoksit dismutaz aktiviteleri yönünden benzer olduğu ( $p>0,05$ ) ancak, DMBA+kakule grubunda malondiadehit düzeyinin kontrol'den düşük ( $p<0,05$ ) olduğu gözlemlendi.

DMBA grubunda artmış malondialdehit düzeyleri ve azalmış antioksidan (katalaz, superoksit dismutaz) kapasitede yetersizlik DMBA'nın oksidatif bir hasara neden olduğu göstermektedir. Öte yandan DMBA+kakule grubunda azalmış malondialdehit düzeyleri ile artmış antioksidan enzim aktivitelerinin, kakulenin antioksidan özelliği nedeniyle DMBA'nın

oluşturduğu oksidatif hasarı azalttığını işaret etmektedir. Bu sonuçlar, DMBA ile indüklenen meme kanserinde kakulenin antioksidan ve antitümörojenik aktiviteye sahip olduğu söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kakule, Meme kanseri, Oksidatif stres,

**Sayfa Adedi:** 66

**Danışman:** Prof.Dr.Ergöl BELGE KURUTAŞ



# **PROTECTIVE EFFECT OF CARDAMOM IN 7,12-DMBA-INDUCED BREAST CANCER MODEL**

**Master Thesis**

**EMİNE ÇOMAKTEKİN**

## **ABSTRACT**

Cancer is the most common cause of death after cardiovascular disease. Oxidative stress caused by reactive oxygen species takes an important place in the etiology of cancer which is caused by many factors. Breast cancer is the most common type of cancer in women. Cardamom (*Elettaria cardamomum*), a dietary phytoproduct, is a popular spice that is regularly used as a flavoring agent in various cuisines, and is much valued for its medicinal properties. In the present study, protective effect of cardamom was investigated against 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced breast cancer in rats.

Forty days old female Wistar albino rats in this study were used. The control group (n = 8), 7,12-DMBA group (n = 10) and 7,12-DMBA + cardamom group (n = 10) were divided into three groups. Only olive oil (0.8 mg / kg) i.p. In the second and third rats, a single dose of 1 mg / kg body weight of 7,12-DMBA i.p. was injected. The rats in the third group received 7,12-DMBA injections at a dose of 0,8 mg / kg / day and were given gastric gavage for 90 days. At the end of the study, all experimental animals were sacrificed, and biochemical parameters of oxidative stress (catalase, superoxide dismutase and malondialdehyde) were measured spectrophotometrically.

In DMBA group, superoxide dismutase and catalase activities decreased ( $p < 0.05$ ) and malondialdehyde levels increased ( $p < 0.05$ ) compared to control and DMBA + cardamom groups. Decrease in malondialdehyde levels ( $p < 0.05$ ), superoxide dismutase and catalase activities were obtained in DMBA + cardamom group compared to DMBA group ( $p < 0.05$ ). On the other hand, it was observed that DMBA + cardamom and control group were similar in terms of catalase and superoxide dismutase activities ( $p > 0.05$ ), however, malondiadehit level in DMBA + cardamom group was lower than control ( $p < 0.05$ ).

Increased malondialdehyde levels and decreased antioxidant (catalase, superoxide dismutase) capacity in the DMBA group indicated that DMBA causes oxidative damage. On the other hand, decreased malondialdehyde levels and increased antioxidant enzyme activities in the DMBA + cardamom group showed that the antioxidant properties of the cardamom reduce the oxidative damage caused by DMBA. These results suggest that the cardamom has antioxidant and antitumorogenic activities in DMBA-induced breast cancer.



**Keywords:** Breast cancer, Cardamom, Oxidative stress,

**Page Number:** 66

**Supervisor:** Prof.Dr.Ergül BELGE KURUTAŞ

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE ve KISALTMALAR .....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Memenin Anatomik Yapısı .....	3
2.2. Kanser.....	5
2.3. Meme Kanseri.....	5
2.4. Meme Kanseri Oluşumuna Etki Eden Faktörler.....	8
2.5. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar .....	9
2.6. Lipid Peroksidasyonu .....	16
2.7.7. 12-DMBA (7,12 dimetilbenz[a]antrasen) .....	17
2.8. Kakule.....	18
2.8.1. Kakule'nin Tarihçesi ve Günlük Hayattaki Kullanım Yerleri .....	18
2.8.2. Kakule'nin Genel Özellikleri .....	19
2.8.2.1. Botanik Özellikleri.....	19
2.8.2.1.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri.....	19
3. MATERYAL VE METOD .....	21
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	21
3.2. Kullanılan Gereçler.....	21
3.3. Deney Hayvanları .....	22
3.3.1. Deneysel Meme Tümörü Modelinin Oluşturulması.....	23
3.3.2. Hayvanların Genel Durumlarının Takibi.....	23
3.3.3. Sakrifiye İşlemi ve Örneklerin Alınması.....	23
3.4. Biyokimyasal Analizler .....	27
3.4.1. Homojenat hazırlama.....	27
3.4.2. Protein düzeyinin tayini.....	27
3.4.3. Malondialdehit (MDA) düzeyinin tayini .....	29
3.4.4. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivite tayini .....	32
3.4.5. Katalaz (CAT) aktivite tayini .....	35
3.5. İstatistiksel Analiz .....	36

4. BULGULAR .....	38
4.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları .....	38
4.1.1. Meme dokusu SOD aktivitesi.....	38
4.1.2. Meme dokusu CAT Aktivitesi.....	38
4.1.3. Meme dokusu MDA Düzeyleri .....	39
4.1.4. Vücut ağırlıkları.....	39
4.2. Meme Dokusunda Biyokimyasal Analizlerin İstatiksel Sonuçları.....	40
4.2.1. Meme Dokusunda SOD İstatiksel Sonuçları .....	40
4.2.2. Meme Dokusunda CAT Düzeylerinin İstatiksel Sonuçları .....	41
4.2.3. Meme Dokusunda MDA Düzeylerinin İstatiksel Sonuçları.....	42
4.2.4. Vücut Ağırlık İstatiksel Sonuçları .....	43
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ .....	50
7. ÖNERİLER .....	51
KAYNAKLAR.....	52
TABLolar DİZİNİ .....	62
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	63
RESİMLER DİZİNİ.....	64
EKLER DİZİNİ.....	65
ÖZGEÇMİŞ .....	66

## SİMGE ve KISALTMALAR

7-12 DMBA	: Dimetilbenz[a]antrasen
i.p.	: İnter-Peritoneol
Ca <sup>2+</sup>	: Kalsiyum
PO <sub>4</sub>	: Fosfat
SOD	: Superoksit dismutaz
PTH	: Paratiroid hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
MDA	: Malondialdehit
CAT	: Katalaz
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
Cu	: Bakır
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
Östrojen	: Kadın cinsiyet hormonu
I3C	: İndol-3-karbinol
DIM	: Diindolimetan
LCIS	: Lobular Carcinoma İn-Situ
DCIS	: Ductal Carcinoma İn-Situ
E1	: Östron
E2	: β-östradiol
E3	: Östriol
OH	: Hidroksil Radikali
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit Anyonu
NO	: Nitrik Oksit
ROO	: Peroksil Radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
MCF-7	: Epitel Kanser Hücre Hattı
PLGSH-Px	: Fosfolipid Hidroperoksit Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
koenzim Q10	: Ubikinon

TBA : Tiyobarbitürük Asit  
SDS : Sodyom dodesil sülfat  
mtRNA : Mitokondrial RNA  
mtDNA : Mitokondrial DNA  
nBu/Pri : n-Butanol/Piridin  
INT : Piyodonitrotetra Zolium Viyolet  
OD : Optik dansite



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çeşitli organlarda gelişerek her yaştaki bireyleri etkileyen kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra en sık rastlanan ölüm nedenidir. Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, invaziv nitelik kazanması ve metastaz yapması ile kendini gösteren öldürücü bir hastalıktır (1).

Meme kanseri kaynaklı ölümler, kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).Yapılan kapsamlı araştırmalara rağmen, meme kanserine sebep olan etiyoloji büyük ölçüde belirsizdir.Malignansinin görüldüğü kadınların yaklaşık %75' inde risk faktörleri dışında, yaş ve batı tarzı yaşamın önemli olduğu belirtilmektedir (2).

Hücrenel yaşamın sürekliliği karmaşık biyokimyasal tepkimelerin denge içinde yürütmesine bağlıdır.Bu dengeyi bozacak yönde ortaya çıkan endojen ve/veya eksojen kaynaklı faktörler hücre hasarına yol açarlar.Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitler normal metabolik olaylar sırasında veya çevresel faktörlerin etkisiyle oluşur. Serbest oksijen radikalleri başlıca; superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi enzimatik ve glutatyon,  $\alpha$ - tokoferol ve C-vitamini gibi enzimatik olmayan çeşitli antioksidanlarla uzaklaştırılır (9).Serbest radikal oluşum hızı ile onların antioksidan sistemlerle etkisizleştirme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmez.Serbest oksijen radikallerinin aşırı oluşumu lipid peroksidasyon, mutajenez ve karsinogenezle sonuçlanan biyomoleküllerde oksidatif hasara neden olur (3).

7,12-Dimetilbenz [a] antrasen (7,12-DMBA) polisiklik aromatik hidrokarbon sınıfı bileşiklerden olup potent bir karsinojen ajandır.DMBA doğrudan bir kanserojen olmayıp, kanserojen özelliğini göstermesi için metabolize edilmesi gerekmektedir ve metabolizması esnasında yüksek miktarda serbest radikal salınımına da yol açmaktadır (4).

Sıçan meme kanseri modelinde, agresif tümörlerin oluşturulmasında genellikle polisiklik hidrokarbonlar kullanılmaktadır (5).Meme kanseri modellerinde genellikle N-metil-N-nitrozüre (MNU) ve dimetil benzantrasen (DMBA) kullanılmaktadır.Bu iki karsinojen maddeyle oluşturulan tümörler histolojik ve biyolojik olarak insandaki lezyonlara benzemektedir (6).Her iki karsinojen de meme adenokarsinomlarının gelişmesini sağlarken, uygulanan hayvanlarda herhangi bir sistemik toksisiteye rastlanmamaktadır.Ayrıca, değişik dozlarla farklı tipte tümörlerin oluşması sağlanabilmektedir.

Son yıllarda kanser tedavisine yardımcı olarak tıbbi bitkilerin kullanılması ilgi çeken bir konu haline gelmiştir (7).Kakule hem mutfaklarda hem de tıbbi alanlardaki pek çok

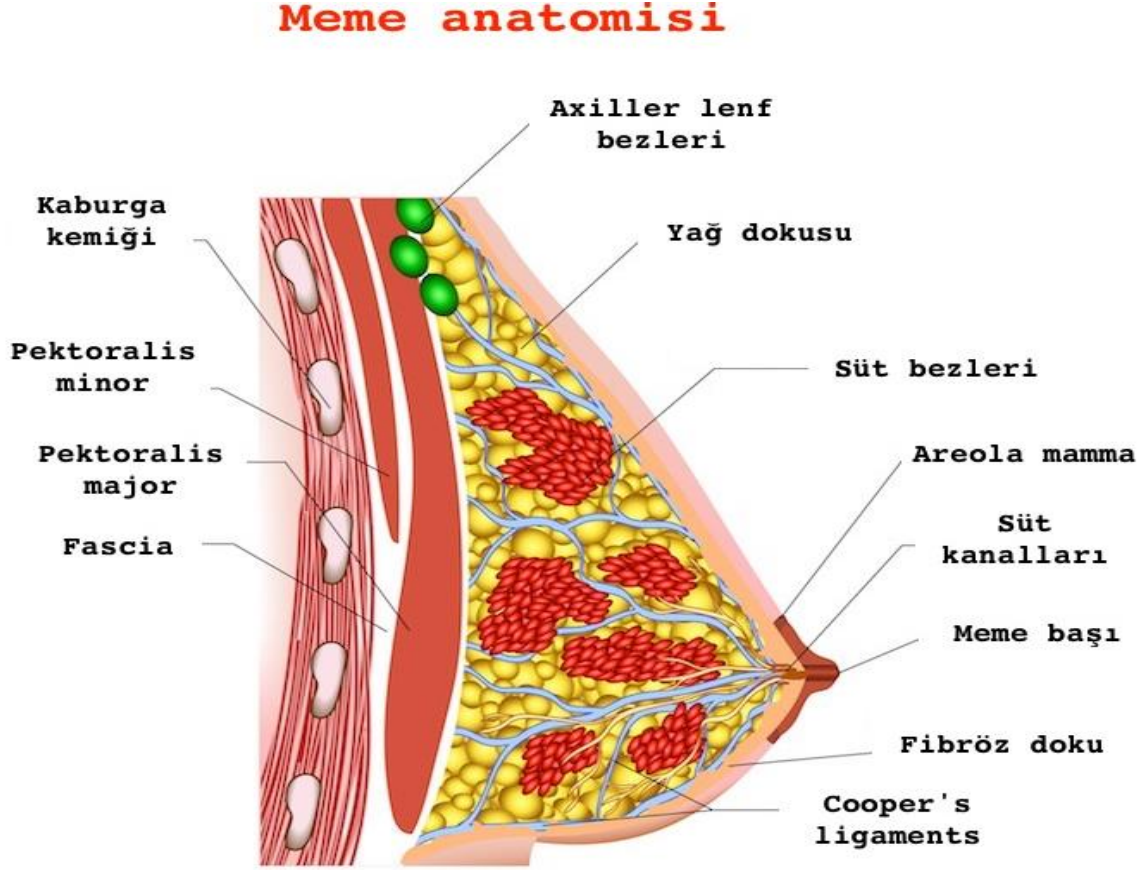
faydalarıyla eski çağlardan beri bilinen tohumlu bir bitkidir. Bu aromatik baharat yalnızca birkaç tropik ülkelerde ve güney Hint Kerala eyaletinde yaprak dökmeyen yağmur ormanlarında yetişmektedir. Botanik olarak, *zingiberaceae* ailesine ait olan kakule'nin *elettaria* ve *amomum* isiminde iki türü vardır. *Elettaria* olan küçük açık yeşil baklalara, *amomum* ise daha büyük ve koyu kahverengi renkte baklalara sahiptir. Her ikisi de hem gıda sektöründe hem de tıpta kullanılmaktadır (8). Besin değerleri açısından zengin bir içeriğe sahip olan kakule yüksek miktarda A vitamini, C vitamini, potasyum, sodyum ve kalsiyum içermektedir. Tüm bunlara ek olarak bulundurduğu fosfor, çinko ve demir sayesinde vitamin ve mineral takviyesi olarak da kullanılmaktadır. Sebze, meyve, otlar ve baharatlardan elde edilen çeşitli fitokimyasallar, oksidatif stres sırasında hücrelerin redoks durumunu düzenleyerek karsinogeneze karşı mükemmel kemopreventif özellikler göstermiştir. I3C (indol-3-karbinol) ve DIM (diindolimetan), her türlü turpgil sebzelerde bulunan fitokimyasallardır ve meme, prostat ve yumurtalık kanseri gibi hormona duyarlı kanserlere karşı olağanüstü anti-kanser etkileri göstermiştir. Ancak, kakule içinde bulunan fitokimyasallar büyük detaylarda araştırılmamıştır (7,8). Majdalawieh ve ark (9). tarafından yapılan bir çalışma da kakule'nin immünomodülatör ve antitümör aktivitesi olduğu ve dolayısıyla sağlıklı bir bağışıklık sisteminin korunmasını destekleyebileceği belirtilmiştir. Kakule bileşenlerinin inflamatuvar yanıtları düzenleyen ve karsinogenezi önleyen/hafifleten potansiyel terapötik araçlar olarak kullanılabileceğini de düşünülmektedir (7,9).

İlk defa yapılan bu çalışmada modern tıpta çok farklı yönde ve alanlarda çözüm sağlayabileceği düşünülen kakule bitkisinin kimyasal karsinogen olan DMBA ile dişi ratlarda oluşturulan meme kanseri modelinde kakule'nin meme kanseri ile ilişkisini ve meme kanser hastalığına nasıl bir etki sağlayabileceğini, oksidatif stres parametreleri üzerinden aydınlatılmaya çalışıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Memenin Anatomik Yapısı

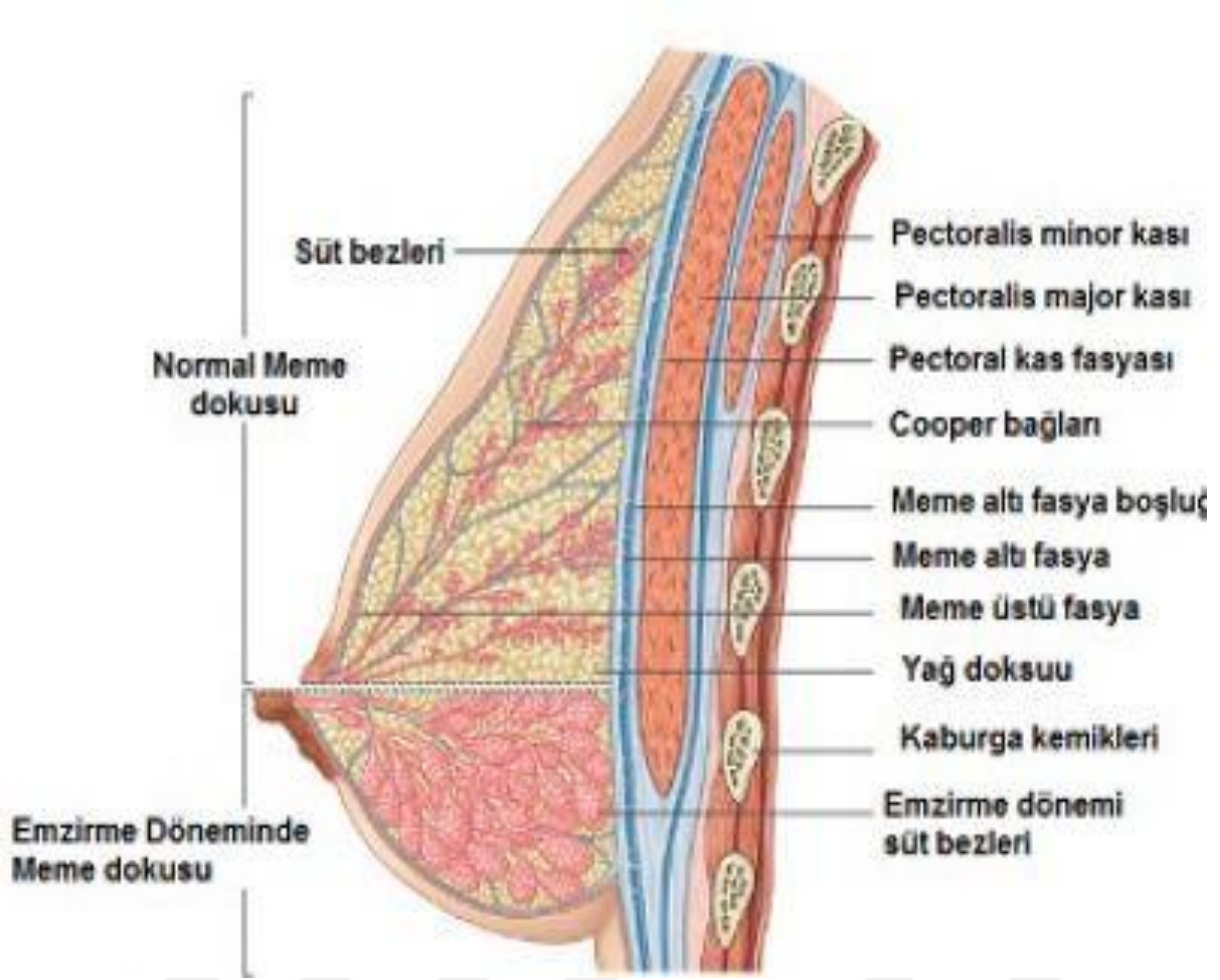
Meme, sayısı yaklaşık 20 kadar olan ve lob diye adlandırılan bölümden oluşmuştur. Her lob kendi içinde daha küçük bölümler olan lobüllere ayrılır.



**Resim 1:** Memenin anatomik yapısı (10)

Lobüller süt üretimini yapan yapılardır. Her bir lobülün süt salgısının akmasını sağlayan bir süt kanalı (duktus) vardır. Her lobülün süt kanalları birleşerek meme başına kadar uzanan ana süt kanalını oluşturur. Süt kanallarının ve lobüllerin çevresi yağ dokusu ile sarıdır (10,11).





**Resim 2:** Meme dokunun fizyolojik değişimi (10)

Meme dokusu içinde normal kan damarlarının yanı sıra lenf damarları da vardır. Lenf damarları, vücudun belirli bölgelerinde gruplar halinde bulunan mercimek şeklindeki lenf düğümlerine ulaşırlar. Meme içindeki lenf damarları, memenin orta ve alt kenarı, koltuk altı ve köprücük kemiği boyunca dizilmiş lenf düğümü gruplarına ulaşırlar. Memedeki lenf akımının yaklaşık %75'i koltuk altındaki lenf düğümü gruplarına doğru olur (12). Memede en sık olarak süt kanallarından kaynaklanan duktal kanser görülür. Daha az sıklıkla süt üreten keseciklerinden kaynaklanan lobular kanser gelişebilir. Diğer meme kanseri türleri ise oldukça nadir görülmektedir (13). Memenin tarifi yapılırken 5 farklı alandan sözedilebilir: Üst dış kadran, üst iç kadran, alt dış kadran, alt iç kadran, merkez alan. Meme dokusu en fazla üst dış kadranda bulunur. Bu nedenle kanserler de en sık burada görülür (13,14,15).

İnsanlarda meme kanserinin nedeni bilinmemektedir. Genetik, çevresel, hormonal ve psikolojik etkenlerin oluşumunda rol aldığı kabul edilmekle birlikte, meme kanserli kadınların %70-80'i bu risk faktörlerine sahip değildir (16-17).

## 2.2. Kanser

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyüme eğilimi ve anormal yayılımını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (18).Canlıların temel yapı taşı olan hücreler, enzimler, hormonlar ve diğer uyaranlar altında, ihtiyaca göre düzenli bir şekilde büyür, bölünür, yaşlanır ve ölürler. Kanser hastalığında ise çeşitli etkenlerle değişime uğramış hücrelerin düzensiz ve kontrolsüz bir şekilde sürekli olarak büyümeleri, bölünmeleri söz konusudur (19,20).Çoğalan hücreler kan, lenf ya da vücut boşlukları yoluyla primer lokalizasyonları dışındaki yerlere sıçrayarak (metastaz) oralarda da büyümeye devam eder ve yaşamı tehdit etmeye başlarlar.Kanser hücrelerinde meydana gelen yapısal farklılıkların yanı sıra işlevsel farklılıklar da ortaya çıkmaktadır.Yani hücreler ya normalde yaptıkları fonksiyonları yapamaz duruma gelir ya da bazı yeni fonksiyonlar üstlenirler (19).Kan ve lenf yoluyla metastaz yaparak diğer organlara taşınan bu hücreler, birbirine yapışmaz, hücrelerden gelen sinyallere yanıt vermez, özelleşmez ve apoptoza uğramazlar (21).

Kanser teriminin ilk olarak Hipokrat tarafından (M.Ö. 460-377) organizmada şifa bulmayan yeni yapılanmaları anlatmak için kullanıldığı bildirilmektedir.Hipokrat vücut yüzeyinde gelişen, diğerlerinden farklı karakterde olan, kırmızı renkli ve daha yavaş büyüyen şişliklere “Carcinos” ya da “Carcinoma” demiş, Galen (M.S. 2. yüzyıl) ise bu tip oluşumlara yengece benzeyen görünüşleri dolayısıyla “kanser” adını vermiştir.Bu dönemde sadece epitel kökenli tümörlere kanser denildiği ve hastalık nedeninin de vücut sıvıları arasındaki dengesizliğe bağlandığı görülmektedir.Türk tıp tarihinde ise kanserin karşılığı olarak Tarsuslu Osman Hayri Efendi'nin “Kenz üs-sıhhat ül-ebdaniye” (1298) adlı eserinde fındık ya da küçük yumru büyüklüğündeki, ağırlı, etrafı damarlı bir oluşumu anlatmak için “seratan” ifadesini kullandığı tespit edilmiştir (22).

## 2.3. Meme Kanseri

Dünyanın hemen her bölgesinde önemli bir sağlık sorunu olan meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (23,24).Yaşam boyunca yaklaşık her 10 kadından birinin bu hastalığa yakalanma riskinin ve yakalananların üçte birinin de yaşamlarını bu hastalık nedeniyle kaybetme risklerinin olduğu bildirilmektedir (25).Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı IARC'nin (International Agency for Research on Cancer\_ Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı) 2002 yılında yaptığı değerlendirmede tüm dünyada 1.150.000 yeni tanı konulmuş olan meme kanseri olgusu hesaplanmış, bu sayının 2010 yılında 1.500.000, 2020 yılında ise 2.500.000 olacağı öngörülmüştür (25).

Meme kanserleri tümörün oluşumu, boyu ve metastaz durumuna göre çeşitli evrelere ayrılmıştır.Bu evreler şöyledir (26):

#### **Evre 0;**

Aynı zamanda 'in-situ' olarak da adlandırılan bu evre, yerinde kalmış ve çevre dokulara sıçramamış kanser türünü ifade etmek için kullanılmaktadır.Bu evre kanserler oluştuğu yere göre ikiye ayrılırlar.Eğer kanser süt bezlerinde (lobes) oluşmuşsa lobular carcinoma in situ (LCIS) olarak, eğer süt kanallarında (ducts) oluşmuşsa ductal carcinoma in situ (DCIS) olarak adlandırılmaktadır.LCIS'nin mikroskopik özellikleri normal hücrelerden farklı ve kanser hücrelerine daha benzer olsa da, genel olarak bakıldığında LCIS kanser olarak davranmaz ve bu yüzden de kanser gibi tedavi edilmez.LCIS yalnızca göğsün herhangi bir yerinde kanser oluşması riskinin arttığını gösteren bir göstergedir.DCIS durumunda ise kanser hücreleri oluştuğu süt kanalları içerisinde kalmış, göğsün yağ dokusu ya da lenf bezleri gibi vücudun farklı alanlarına yayılmamıştır (26).

#### **Evre I;**

Yayılabilen meme kanserinin başlangıç safhasıdır.Bu evre tümörün 2 cm'den daha büyük olmadığı ve kanser hücrelerinin memeden başka yerlere (lenf bezleri gibi) yayılmadığı durumdur (26).

#### **Evre II;**

2 alt bölüme ayrılmaktadır.Bunlardan biri olan Evre IIA:

- Memede tümör yoktur, ancak koltuk altındaki lenf bezlerinde kanser vardır.
- Ya da tümör 2 cm büyüklüğünde veya daha küçüktür ve koltuk altındaki lenf bezlerine yayılmıştır.
- Ya da tümör 2 cm'den büyük, 5 cm'den küçüktür ve koltuk altı lenf bezlerine yayılmamıştır.

Diğer evre olan Evre IIB'de ise:

- Tümör 2-5 cm arasındadır ve koltuk altı lenf bezlerine sıçramıştır, ya da 5 cm'den daha büyüktür ve koltuk altı lenf bezlerine sıçramamıştır (26).

#### **Evre III;**

Daha ilerlemiş kanser aşaması olup 3 alt bölüme ayrılmaktadır:

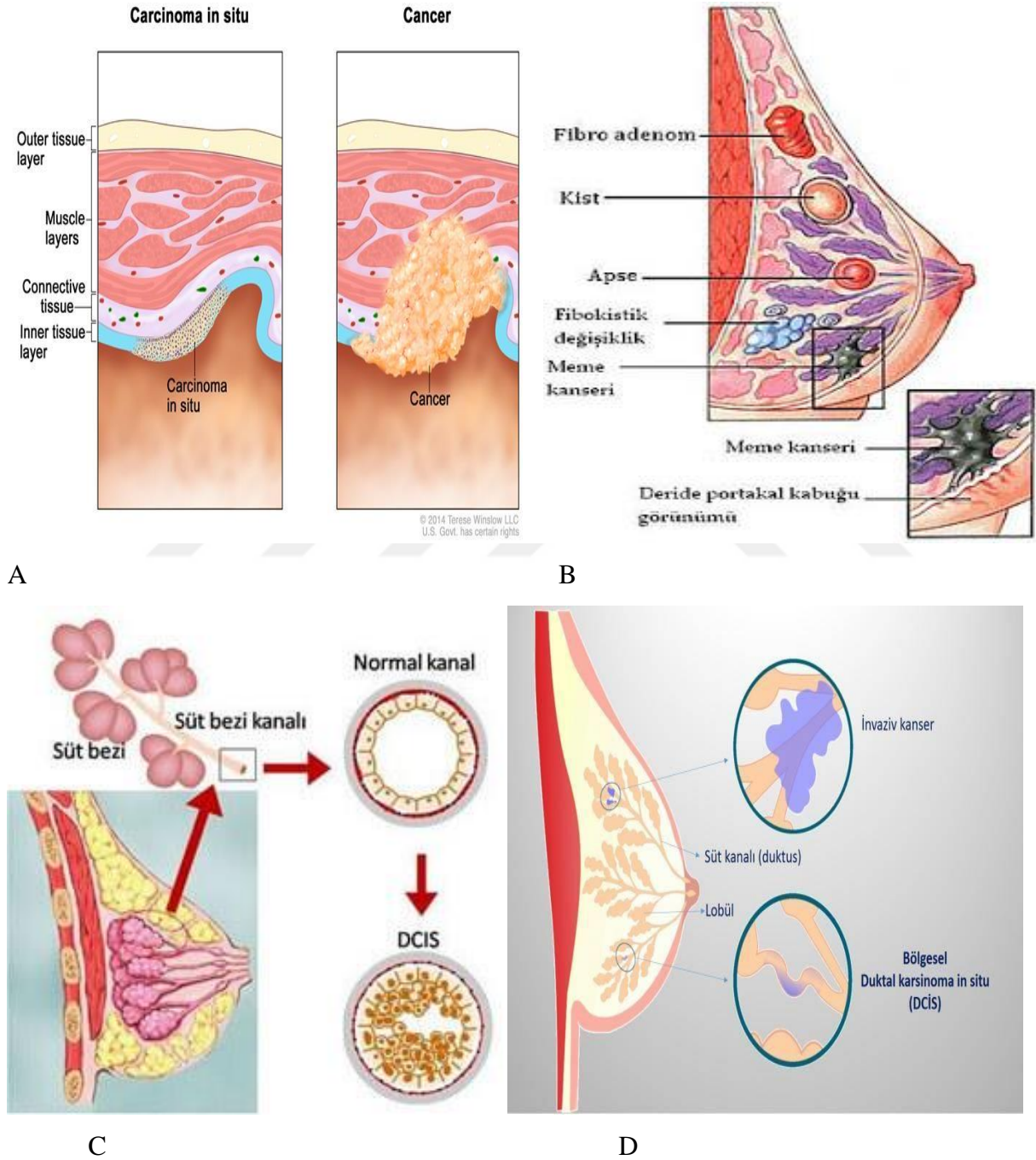
Evre IIIA'da, ya koltuk altı lenf bezlerinde kanser vardır ancak memede tümör yoktur.Ya da tümör 5 cm civarında veya daha büyüktür ve çevre dokulara yayılmıştır.

Evre IIIB'de tümör herhangi bir boyutta olabilir ve memeye komşu dokulara (deri veya göğüs duvarı, kaburgalar veya göğüs duvarındaki kaslar) ve lenf nodlarına yayılmıştır.

Evre III'de ise kanser köprücük kemiği altındaki ve boyundaki lenf nodlarına, kolun altındaki ve meme içerisindeki lenf nodlarına ve memeye komşu dokulara yayılma eğiliminde olabilir (26).

#### Evre IV;

Bu evre uzak metastatik kanserdir. Kanser göğüs dışına vücudun diğer bölümlerine de (kemikler, akciğer, karaciğer ya da beyin gibi) sıçramıştır (26).



**Resim 3:** A:Duktal karsinom in situ/invaziv B:Lobüler karsinom invaziv C:Duktal karsinom invaziv D: Duktal karsinom in situ/invaziv ( 10)

## 2.4. Meme Kanseri Oluşumuna Etki Eden Faktörler

Meme kanseri risk faktörleri arasında; BRCA1 ve BRCA2 genlerinin taşınması, ailede meme kanseri hikâyesinin olması, genetik yatkınlık, önceden meme kanseri geçirmiş olmak, alkol alımı, düşük doz radyasyon, pestisitlere maruz kalmak gibi durumlar vardır. Ayrıca erken menarş, geç menopoz, diabetes mellitus, ilerleyen yaşlar, obezite, oral kontraseptiflerin kullanımı, ilk doğumun geç yaşta yapılmış olması veya çocuk doğurmamış olmak gibi durumlar da meme kanseri oluşumuna neden olan önemli faktörler arasındadır (27,28).

Meme kanserinin gelişiminde en önemli sıraları hormonlar almaktadır. Bu hormonlar arasında en büyük risk faktörünün de östrojen olduğu yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (29,30). Kadın cinsiyet hormonu olan östrojen, büyük ölçüde ovaryumlardaki olgun granüloza hücrelerinden, az miktarda da böbreküstü bezlerinden ve plasentadan salgılanır (31,32). Doğal östrojenler olan  $\beta$ -östradiol (E2), östron (E1) ve östriolden (E3) en fazla salgılanan  $\beta$ -östradiol, en az salgılanan ise östrondur (31). Östriol ise östradiol ve östronun özellikle karaciğerdeki oksidasyonu sonucu ortaya çıkan bir üründür (31,33). Ancak gebelik döneminde plasentadan bol miktarda salgılanmaktadır (33).  $\beta$ -östradiolün, östronun 12, östriolün ise 80 katı östrojenik etkiye sahip olduğu da bilinmektedir (32). Biyolojik olarak meme dokusu üzerinde en aktif olan östrojen ise  $\beta$ -östradioldür (32). Hormonlar hücreler üzerindeki etkilerini, hücre yüzeyinde veya içerisinde bulunan ve ilgili hormona karşı spesifik afinitesi olan reseptör proteinlerine bağlanmak suretiyle gösterirler. Reseptör-hormon bileşkesi hücrede bir takım biyokimyasal değişikliklere yol açar. Meme ve uterus dokusu bulundurdukları östrojen reseptörleri (ER) nedeniyle östrojenin etkilerine açık durumdadır.

Meme tümörlerinin yaklaşık %60'ı östrojen bağımlı olup östrojenik kimyasallar meme tümörünün büyümesini sağlamaktadır (34). Östrojen bağımlı meme tümörlerinde, tümör etrafında bulunan fibroblastlar tarafından salgılanan östrojen tümör büyümesini hızlandırmaktadır (34). Meme kanserinde östrojen reseptörünü hedefleyen endokrin tedaviler östrojen bağımsız meme kanserlerinin %25-30'unda etkili değildir (35). Tümör hücrelerinden östrojenin ortamdan östrojen antagonistleri kullanılarak azaltılması sonucu kanser hücrelerinin apoptoza başlamasını sağlayarak kanser hücrelerinin sağkalımında azalmaya neden olmaktadır (36). Yakın zamanda yapılan çalışmalar, ön uygulama olarak in vitro östrojende büyüyen MCF-7 hücrelerine tamoksifen gibi sitotoksik ilaç uygulanmasıyla apoptozun başladığını bulmuşlardır (37). Tamoksifen, bir östrojen reseptör düzenleyicisi olup, meme kanseri tedavisinde etkili bir ajandır (38). Dokuya özgü östrojen aktiviteye sahip olan ve steroid olmayan bir antiöstrojen tamoksifen, meme kanserinin hormonal tedavisinde tercih

edilen bir ilaç olmuştur. Tamoksifen meme dokusundaki antiöstrojenik etkileri nedeniyle meme kanserinin tüm evrelerinin tedavisinde kullanılabilir. Tamoksifenin, kemik yoğunluğu ve serum lipidleri üzerine yararlı östrojen etkileri olmaktadır (39). Aromataz, androjenin östrojene dönüştürülmesinden sorumlu sitokrom P450 enzimidir. Kadınlarda üreme sisteminde, yağ dokusunda, karaciğer ve beyinde bulunur. Aromataz enzimi aynı zamanda testiste Leydig ve Sertoli hücreleri ile birlikte germ hücrelerinde de bulunur (40). Östrojen sentetaz olarak bilinen aromataz, östrojen biyosentezinin anahtar bir enzimidir. Aromataz enzimi aktif iken serum testosteron düzeylerinde azalma, östrojen konsantrasyonunda artma görülmektedir. Bir meme tümöründe yer alan östrojenler etrafında yer alan stromal hücrelerdeki aromataz enzimi tarafından oluşup dolaşıma katılmaktadır (34). Çoğu çalışma hem prostat hem de meme epitel hücreleri testosteron ve östrojen ortamdan çekildiği zaman apoptoza gittiğini savunmaktadır (41).

## 2.5. Serbest Radikaller ve Antioksidanlar

Kuantum kimyasına göre ancak iki elektronun bir araya gelmesiyle bir bağ oluşur. İnsan vücudunda bulunan elektronların neredeyse tamamı elektron çiftleri halinde ve oldukça kararlı bir yapıya sahiplerdir. Aradaki bağın kopması durumunda ise elektronlar ya birlikte kalarak başka bir atomun yapısına katılırlar ya da birbirlerinden ayrılarak farklı atomlara bağlanırlar. Birlikte kalmaları durumunda iyonlar, ayrılmaları durumunda ise serbest radikalleri oluştururlar (42). Bir veya daha fazla ortaklanmamış elektrona sahip olan serbest radikaller reaktif özellikte olup kararsız bir yapıya sahiptirler. Eşleşmiş elektronları ayırıp onlardan elektron alabilir ya da elektron verebilirler (42,43). Bu şekilde başka moleküllerle kolaylıkla elektron alışverişi yapıp onların yapısını bozan moleküllere “serbest radikaller”, “oksidan moleküller” ya da “reaktif oksijen türleri (ROS: reactive oxygen species)” adı verilmektedir (43). Doku hasarına yol açan ROS’un aşırı üretimi de oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır (43). Oluşan serbest radikaller, oksidatif reaksiyonlar sonucunda protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi vücuttaki önemli moleküllere etki ederek yapılarının bozulmasına ve pek çok biyolojik soruna neden olmaktadır (42,44).

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan ROS’lardır. Bunların en önemlileri süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali (OH), nitrik oksit (NO), peroksil radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) tir (44). Normal metabolik işlevlerin bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidan moleküller, başlıca glikoz oksidasyonu olmak üzere tüm anabolik ve katabolik reaksiyonlar sonucunda meydana gelmektedir (43). Vücutta ROS’un oluşumunu ve oluşturabileceği hasarı önlemek için

antioksidan koruma sistemi denilen bir savunma mekanizması vardır (45).Antioksidanlar, serbest radikallerin bağlanması için uygun elektron hedefler oluşturarak bu radikallerin daha stabil bir hal kazanmalarını sağlarlar (45).

Hücreler ve dokular arasındaki bütünlüğün korunması ve normal işlevlerini yerine getirmeleri için oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin korunması gerekmektedir (42,45).Aslında serbest radikallerin belli bir düzeyde var olmaları organizmanın yabancı moleküllere ve enfeksiyon ajanlarına karşı bağışıklık kazanmasında önemlidir (43).Normalde ROS ve antioksidanlar arasında var olan dengenin serbest radikaller yönünde bozulması durumunda meydana gelen oksidatif stres eğer telafi edilemezse ateroskleroz, diyabet, Alzheimer, koroner kalp hastalıkları ve kanser gibi birçok hastalığın oluşmasına neden olmaktadır (42,45).Halliwell'e göre ROS kaynaklı DNA hasarı oluşumunun temelinde iki mekanizma vardır.Bunlardan birincisi direkt olarak hidroksil radikali(OH) tarafından oluşturulan DNA zincir kırılımı, baz modifikasyonu ve deoksiriboz fragmentasyonu, ikincisi ise oksidatif stres sonucu oluşan endonükleaz inaktivasyonu ile meydana gelen DNA fragmentasyonlarıdır (46).Mitoz bölünmenin hasarlı olan DNA'nın kopyalanması ile devam etmesi de tümör hücresi oluşumuyla sonlanabilmektedir.Ayrıca ROS, protein ve lipid peroksidasyonu ile plazma membranında hücrel aktiviteyi etkileyecek yapısal değişiklikler oluşturabilir.Dolayısıyla ROS, membrana bağlı protein kinazları, büyüme faktörlerini ve reseptörlerini etkileyerek sinyal iletiminin bozulmasına, onkogen aktivasyonuna ve baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna neden olarak onkogenler ve kanser oluşumu üzerinde de önemli rol oynamaktadır (45).Serbest radikaller hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oluşmaktadır (Tablo 1).

Hücrel membranlardaki lipitlerle, DNA'daki nükleotidlerle, proteinlerdeki sülfidril gruplarıyla reaksiyona giren reaktif oksijen bileşikleri dokulara zarar vermektedir (47).Mitokondrial solunum esnasında tekli elektron transferi ile oksijenden süperoksit üretimi ile başlayan ROS oluşum basamakları hidroksil radikallerinin de ana kaynağını teşkil eder.Oluşan süperoksit radikali spontan olarak dismutasyona uğrar ya da süperoksid dismutaz (SOD) enzimi tarafından hidrojen peroksite ( $H_2O_2$ ) dönüştürülür. $H_2O_2$  hücre içinde katalaz veya glutatyon peroksidaz (GSH-Px) tarafından toksik olmayan ürünlere dönüştürülür.Ancak metal iyonları varlığında Fenton reaksiyonu ile oldukça toksik bir yapıya sahip olan hidroksil radikale çevrilmektedir (48,49).

Hücrelerdeki DNA başta olmak üzere tüm makromoleküllerde oksidatif hasar meydana getiren en reaktif ROS formunun hidroksil radikali olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (50,51).Hücrelerde normal koşullarda var olan düşük dozlardaki ROS hücre

çoğalması ve hücrel homeostazis için gerekli olan büyüme ile ilgili sinyal yollarının aktivasyonunu sağlamaktadır. Ancak bunun aksine hücrelerde artan ROS seviyesinin karsinogenezisin gelişimini oldukça hızlandırdığı da tespit edilmiştir (51). Oksidatif stres hücre ölümüne neden olabildiği gibi hücrel içeriğin ekstrasellüler ortama yayılmasına da neden olabilmektedir (52).

Mitokondriler başlıca ROS kaynağı olmanın yanı sıra ROS'un zararlı etkilerinden de en fazla etkilenen organellerin başında gelmektedir. Mitokondride meydana gelen sorunlar mitokondrial DNA (mtDNA) da, mitokondrial RNA (mtRNA) transkripsiyonunda, protein sentezinde ve mitokondrial fonksiyonlarda hasarla kendisini belli etmektedir (53).

**Tablo 1:** Serbest radikallerin kaynakları

<b>Serbest Radikallerin Kaynakları</b>	
<b>Biyolojik kaynakları</b>	<b>İntraselüler kaynakları</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigara dumanı, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar) Stres.</li> <li>• Aktive olmuş fagositler</li> <li>• Antineoplastik ajanlar</li> <li>• Alışkanlık yapan maddeler (alkol, uyuşturucular)</li> <li>• Radyasyon</li> <li>• Çevresel ajanlar (hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksi, pestisidler,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oksidatif stres yapıcı durumlar: İskemi, travma, intoksikasyon</li> <li>• Küçük moleküllerin otooksidasyonu</li> <li>• Enzimler ve proteinler</li> <li>• Endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemleri</li> <li>• Peroksizomlar</li> <li>• Mitokondrial elektron transportu</li> <li>• Plazma membranı (Lipit peroksidasyonu)</li> </ul>

Canlılarda hücre içi savunma sisteminin bir parçası olan ve ROS oluşumunu önleyen veya etkilerini nötralize ederek meydana getirdikleri hasarı azaltan antioksidan olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları mevcuttur (54,55). Antioksidanlar ya direkt olarak serbest radikalleri ve ROS'ları temizlerler ya da indirekt olarak serbest radikalleri veya onların ara ürünlerini metabolize ederek zararsız ürünlere dönüştürürler (56).



Antioksidanlar, enzimatik olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayrılır. Bunlar;

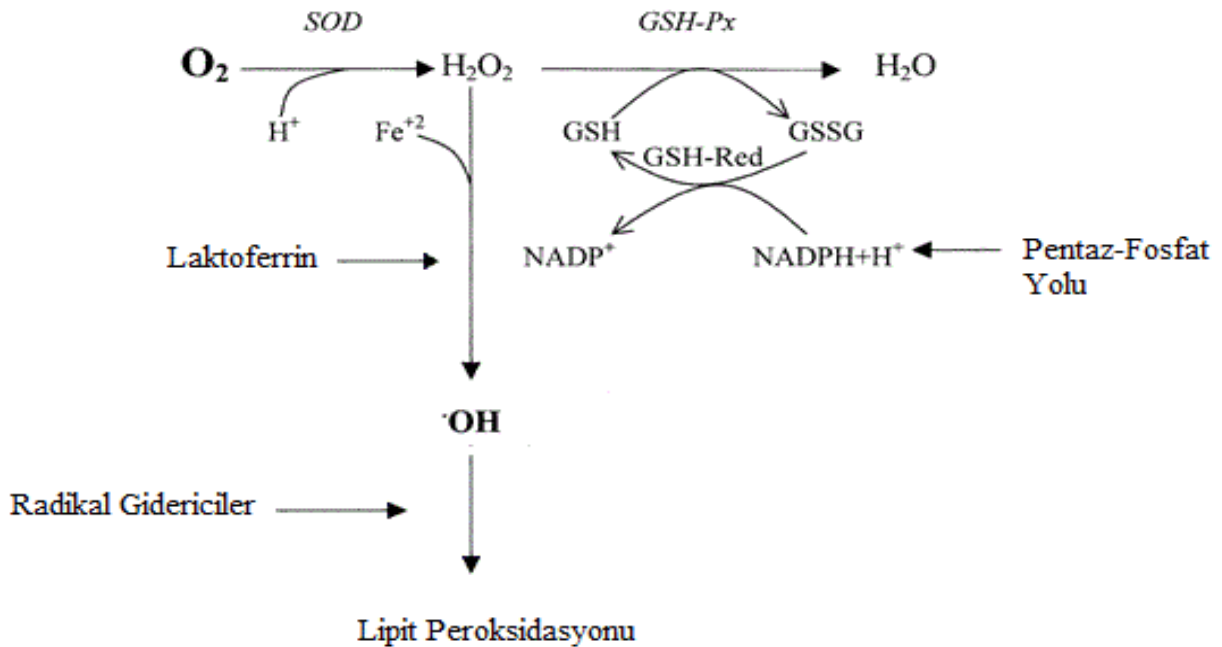
### A-Enzimatik Antioksidanlar

**1- Süperoksit Dismutaz (SOD):** Süperoksit dismutaz, metaloprotein yapısında bir enzim olup oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunur. McCord ve Fridovich tarafından bulunan bu enzim süperoksidin hidrojen peroksit dönüşümü reaksiyonunu katalizler.



Şekil 1: Hidrojen peroksit oluşumu (57)

Süperoksit dismutaz, bu reaksiyonda hem oksidan hem de redüktan olarak hareket eder. Oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı SOD, CAT ve GSH-Px enzim sistemiyle birlikte çalışan bir savunma mekanizmasıdır. Böylece oluşan  $H_2O_2$ , CAT veya GSH-Px enzimleri tarafından su ve oksijene indirgenmektedir. Peroksit radikalinin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit doku için biyolojik avantaj sağlar (57).



Şekil 2: Antioksidan savunma mekanizmaları (57)

Süperoksit dismutazın bu reaksiyonu, oksidatif strese karşı ilk savunma olarak da adlandırılır. Çünkü  $O_2^{\cdot-}$ , zincirleme reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Oksidan stresin arttığı durumlarda SOD aktivitesi artarak koruyucu etkinliği sürdürmeye çalışır. Özellikle

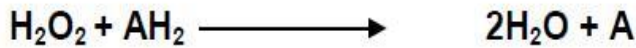
diğer enzimatik radikal temizleyicilerin aktivitelerinde azalma söz konusu olduğunda SOD aktivitesinde artma gözlenir. Bu sistem sayesinde hücresel kompartmanlardaki O<sup>2-</sup> düzeyleri kontrol altında tutulur. İnsanlarda SOD enzimi; sitozolik Cu/Zn-SOD; mitokondrial Mn-SOD; plazma, lenf ve sinovyal sıvılarda bulunan ekstrasellüler SOD olmak üzere 3 formda bulunur. SOD enziminin canlılardaki dağılımı katalaz ile birlikte incelenmelidir. Çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan ürün, oksijenin toksik türlerinden biridir ve katalaz tarafından birikimi önlenmektedir (57).

## **2. Katalaz (CAT)**

Katalaz 60 kDa ağırlığında, tüm hücre tiplerinde değişik konsantrasyonlarda bulunan dört tane hem grubu içeren hem enzimdir. 240 kDa molekül ağırlığında her molekülde 4 adet ferriprotoporfirin içerir. CAT, hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya parçalayan reaksiyonu katalizler (58,59).



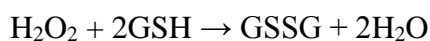
Katalaz, peroksizomlarda yerleşmiş olup kan, kemik iliği, mukoz membranlar, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Katalazın indirgeyici aktivitesi hidrojen peroksit ile metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşıdır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etmez. Düşük hızlarda, hidrojen peroksidin olduğu durumlarda veya ortamda yüksek miktarlarda elektron alıcısı bulunduğunda peroksidatif reaksiyon ile;



Hidrojen peroksit oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır (58,59).

## **3. Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)**

Glutasyon sistemi, oksidatif hasarın azaltılmasında rol oynayan, serbest radikallerin hücre içinde detoksifikasyonuna neden olan ve lipid peroksidasyonunu önleyen en önemli endojen mekanizmalardandır. İntrasellüler glutasyon olarak bulunan en güçlü tiol bileşiğidir. GPx enzimi, glutatyonun ayırarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi suya dönüştürür, selenyuma bağlı sitoplazmik bir enzimdir, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi detoksifiye ederek su ve okside glutatyonla dönüştürür (60).



GPx'in antioksidan aktivitesini göstermesi, hücre içinde yeterli konsantrasyonda glutatyon redüktaz, GSH ve nikotinamid adenindinükleotid bulunmasına bağlıdır. Glutatyon peroksidaz sitozolde bulunur, 4 selenyum atomu içerir, tetramerik yapıdadır. Glutatyon peroksidaz, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Ayrıca Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) adı verilen bir enzim monomerik yapıdadır ve esas olarak membran fosfolipid hidroperoksitlerini alkollere indirger (60).



Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğunda membranı peroksidasyona karşı korur. GSH-Px'in fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler (61).

#### **4. Glutatyon Redüktaz (GR)**

Glutatyon redüktaz, bir flavin enzimdir, hem sitozolde hemde mitokandride bulunur, koenzimi NADPH ve prostetik grubu FAD'dır. GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutatyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşümünü şu şekilde katalize eder (62).

#### **5. Glutatyon (GSH)**

GSH, hücreleri oksidan hasara karşı koruyan hücre içindeki en önemli antioksidan bileşiktir. Karaciğer başta olmak üzere pek çok dokuda glutamat, sistein ve glisinden sentezlenir. Sentezde  $\gamma$ -glutamil sistein sentaz ve GSH sentaz enzimleri katalizördür.

Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur, böylece fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar. GSH eritrositleri, lökositleri ve göz merceğini oksidatif strese karşı korumada hayati öneme sahiptir. GSH homeostazı için diyetle yeterli protein alınmasının gerekli olduğu ve enteral veya parenteral alınan sistin, metiyonin ve N-asetilsistein'in GSH biyosentezinde sisteinin prekürsörü olarak önemli rol oynadığı çeşitli deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Yaşamsal fonksiyonlarda öneme sahip GSH'nın hayvan çalışmalarında yeterli konsantrasyonlarda lenfositlerin ve ince barsak epitel hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olduğu belirtilmiştir. Spermatogenez ve sperm olgunlaşmasında önemli rol oynadığı, influenza enfeksiyonunu inhibe ettiği, T-lenfositlerin, PMNL'lerin ve sitokinlerin aktivasyonu için

gerekli olduğu ve immün sistemin önemli bir elemanı olarak fonksiyon gösterdiği ortaya konmuştur.Yapılan araştırmalar GSH eksikliğinin oksidatif strese yol açtığını ve Alzheimer, Parkinson, epilepsi, karaciğer hastalıkları, kistik fibrozis, orak hücreli anemi, AIDS, kanser, koroner kalp hastalığı, inme, diyabet gibi pek çok hastalığın nedeni olabileceğini ortaya koymaktadır (63).

## **B-Enzimatik Olmayan Antioksidanlar**

### **1.Vitamin E ( $\alpha$ -tokoferol)**

Vitamin E yağda eriyen çok güçlü bir antioksidandır, hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur.Vitamin E, süperoksit ve hidroksil radikallerini, singlet oksijeni, lipit peroksit radikallerini ve diğer radikalleri indirger.Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonu, vitamin E'nin zincir kırıcı etkisiyle sonlandırılabilir.Oluşturduğu bu koruyucu reaksiyonlar sırasında kendisi radikal formuna dönüşse de, askorbik asit, GSH ve koenzim Q10 (ubikinon) tarafından tekrar aktif haline döndürülür.Vitamin E, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar; selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır.Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği gösterilmiştir (63).Oluşturduğu bu koruyucu reaksiyonlar sırasında kendisi radikal formuna dönüşse de, askorbik asit, glutatyon ve koenzim Q10 (ubikinon) tarafından tekrar aktif haline döndürülür.Vitamin E, selenyum metabolizmasında da önemli rol oynar; selenyumun organizmadan kaybını önleyerek veya onu aktif şekilde tutarak selenyum ihtiyacını azaltır.Serbest radikallerin kanserin başlamasında rol aldığı ve vitamin E ile diğer antioksidanların antikanserojen etki göstererek kanserin yayılmasını ve tümörün büyümesini önlediği gösterilmiştir (64).

### **2.Vitamin C (askorbik asit)**

Vitamin C, suda çözünen en güçlü antioksidan moleküldür.İnsanlarda sentez edilmediğinden diyetle alınması gerekir.Organizmada kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenebilir.O<sub>2</sub><sup>-</sup>, HO<sup>•</sup>, singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları etkisizleştirir.C vitamini kornea, lens, aköz hümör, adrenal, hipofiz, beyin, kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve pankreasta yüksek miktarda bulunur.Yeşil renkli taze sebze, meyve ve turunçgiller önemli C vitamini kaynaklarıdır.C vitamini antioksidan etkisi yanında oksidan etki de gösterir.Askorbik asit proteine bağlı ferrik demiri uzaklaştırarak ya da doğrudan indirgeyerek Fenton

reaksiyonunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileşmeye ve sonunda hidroksil radikali (OH<sup>\*</sup>) oluşturmaya uygun ferröz demire dönüştürür. Bu özelliğinden dolayı vitamin C, serbest radikal reaksiyonlarının önemli bir katalizörü veya bir prooksidan olarak değerlendirilir. Ancak bu tip etkisinin sadece düşük konsantrasyonlarda görüldüğü, yüksek konsantrasyonlarda güçlü bir antioksidan olarak etki ettiği kaydedilmiştir. Vitamin C'nin fagositoz için de önemli olduğu gösterilmiştir (65).

### **3. Ürik asit**

Pürin metabolizmasında son ürün olarak oluşan ürik asit, insan dokularında urat oksidaz bulunmadığı için birikir. Ürik asit singlet oksijen, peroksil radikalleri, ozon ve HOCl için güçlü bir temizleyicidir ve endojen bir antioksidan olarak kabul edilir (66).

### **4. Melatonin**

Kimyasal olarak N-asetil-5-metoksitriptamin olarak bilinen melatonin hormonu, ilk olarak 1958 yılında Lerner ve arkadaşları tarafından sığır pineal bezinden izole edilmiş olan doğal bir nörotransmitterdir (67,68). Pineal bez (epifiz bezi) tarafından sirkadiyen ritimde, karanlıkta salgılanan bir hormondur (69). Pineal bez kan-beyin bariyerinin dışında olduğundan üretilen melatonin direkt olarak kan dolaşımına oradan da vücuttaki bütün biyolojik sıvılara ve dokulara dağılır. Yapılan analizlerde, birçok dokuda ve vücut sıvısında (beyin omurilik sıvısı, tükürük, lenf, amniotik sıvı, idrar, sperm, retina ve siyatik sinir) melatoninin varlığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu hormon anneden fetusa plasental yolla geçerken yenidoğanda ise süt vasıtasıyla geçmektedir (69).

Reseptör çeşitliliği sayesinde melatonin farklı dokularda, farklı işlevler görebilen, çok yönlü bir molekül olarak dikkat çekmektedir. İşlev ve etkileri arasında şu ana kadar ön plana çıkmış olanlar arasında; kronobiyolojik düzenleyici, immün destekleyici, anti-kanserojenik etki, kan basıncı düzenleyici, antioksidan olma özelliği, üreme fonksiyonları düzenleyici, uyku düzenleyici olması sayılabilir (70,71).

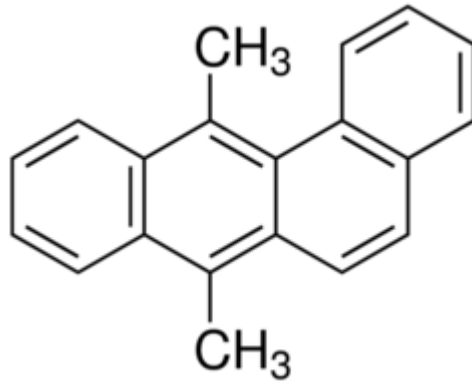
## **2.6. Lipid Peroksidasyonu**

Lipidlerin oksidatif yıkımıdır. Serbest radikaller hücre membranlarındaki lipidlerden proton çalar ve bu işlem hücre hasarı ile sonuçlanır. Bu işlem bir serbest radikal zincir reaksiyon mekanizması ile devam eder. Çoğunlukla çoklu doymamış yağ asitleri etkilenir. Bunlar çift bağlar içerir ve bağların arasında metilen (-CH<sub>2</sub>) grupları vardır. Bu gruplar reaktif hidrojenlere sahiptir. Reaksiyon üç ana basamaktan oluşur: başlama, ilerleme ve bitiş. Başlama basamağında; yağ asid radikali üretilir. Canlı hücrelerde başlatıcılar sıklıkla hidroksil radikali (OH<sup>\*</sup>) gibi reaktif oksijen türleridir. Bunlar hidrojen atomu ile birleşerek su

ve bir yağ asid radikali oluşturur (72).İlerleme basamağında; kararsız yapıdaki yağ asid radikali, moleküler oksijen ile hemen reaksiyona girerek, peroksil-yağ asid radikali oluşturur.Bu radikal anstabil dir.Bir başka yağ asidi ile reaksiyona girerek farklı bir yağ asidi radikali ve bir lipid peroksidi veya kendisi ile reaksiyona girdiyse bir halkasal peroksit oluşturur.Yeni yağ asid radikalleri aynı biçimde reaksiyona girdikçe bu döngü devam eder (72).Bitiş basamağında; bir radikal in reaksiyona girmesi, her zaman bir başka radikal oluşturur. Bu nedenle bu işleme zincir reaksiyon mekanizması denir.İki radikal reaksiyona girip bir non-radikal tür oluşturdukları zaman radikal reaksiyonu durur.Bu olay iki radikal in çarpışma olasılığının yüksek olduğu radikal türlerin konsantrasyonununun yüksek olması durumunda gerçekleşebilir (72).Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan ürünlerden bir tanesi malondialdehit (MDA)'dır.MDA, ölçülebilen bir üründür.Oksidatif streste SOD ve CAT enzimleri yetersiz kaldığında SOR'un etkilerini hücre ve organel membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatarak göstermektedir.MDA, oksidatif stresin spesifik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (60).Meme kanseri hastalarında plazma MDA düzeyleri anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (73).

#### 2.7.7. 12-DMBA (7,12 dimetilbenz[a]antrasen)

Polisiklik aromatik hidrokarbonların (PAH) ilk olarak 1921 yılında kanserojen maddeler oldukları tespit edilmiştir. Bu maddelerin özellikle karsinogenezisin başlangıç aşaması ile ilgili role sahip olduğu üzerinde durulmuştur (74).PAH'lar değişik dokularda ve hayvan türlerinde tümör meydana getirebilmektedirler.Bu etkilerini immün sistemin aktivitelerinin inhibe ederek, immün sistemi baskılayarak, immünotoksik etki göstererek ve serbest radikalleri oluşturarak da yapabilmektedirler (75).



Şekil 3: DMBA (7,12 dimetilbenz[a]antrasen) (76)

7,12-Dimetilbenz[a]antrasen (DMBA) kanserojen bir madde olup, deneysel meme tümörleri oluşumu ve deri kanseri çalışmalarında kullanılmaktadır (Şekil 3) (76).İndirek etkili bir karsinojen olarak, DMBA'nın sitokrom p450 enzim sistemi tarafından metabolize edilerek diol epoksit ve artmış intrasellüler oksidasyona neden olduğu bilinen diğer reaktif oksijen türlerine dönüşümünü gerektirmektedir (77).DMBA gibi maddeler, DNA'nın yapısını bozarak ve lipit peroksidasyonuna neden olarak, hücrede hidroksil ve süperoksit anyon radikalleri gibi radikallerin oluşmasına neden olur (78).

## 2.8. Kakule

### 2.8.1. Kakule'nin Tarihçesi ve Günlük Hayattaki Kullanım Yerleri

*Elettaria cardamomum* (cardamom, maton) ülkemizde “kakule” adı ile bilinir ve Zingiberaceae ailesindedir (79).Güney Asya kökenli, çok yıllık, çalimsı, 2-4 m boylu, büyük yapraklı, beyaz çiçekli, rizomlu bir bitkidir.Hindistan, Sri Lanka, Laos, Çin, Endonezya, Malezya, Guatemala, Kosta Rika ve El Salvador'dan sağlanmaktadır.Meyveleri 7-15 mm uzunlukta ve 6-8 mm genişlikte, üç köşeli, oval, sarı-yeşil kapsüllüdür.Her meyvede 3 mm uzunluk ve 2 mm genişlikte, köşeli, kırmızımsı siyah, 15-20 adet tohum bulunur.Ağartılmış meyveler krem-beyaz renklidir.Tatlımsı, aromatik, keskin, kâfursu-sineolik, baharlı bir kokusu vardır.Yakıcı, acımsı, hoş bir lezzete sahiptir.Baharatı uçucu yağ, sabit yağ ve reçine içerir.100 g baharatta 311 kcal enerji, 8.3 g su, 10.8 g protein, 6.7 g yağ, 68.5 g karbonhidrat, 11.3 g lif, 5.8 g kül, , 178 mg P, 1119 mg K, 18 mg Na, 7 mg Zn 383 mg Ca, 14 mg Fe, 229 mg Mg ve 1 mg Niasin bulunmaktadır.Uçucu yağ  $\alpha$ -terpinil asetat (% 28-34), 1,8-sineol (% 25-45), jeranil asetat,  $\alpha$ -terpineol, nerolidol, nerol, linalol, linalil asetat, , neril aseta, borneol, metil heptenon, neril asetat ve monoterpenlerden oluşmaktadır (80).Kolinerjik ve  $Ca^{++}$  antagonisti olduğundan dolayı anti-hipertansif ve fibrinolitik özellik gösterir, muskarinik reseptör blokajından dolayı antispazmotik, antioksidan olarak glutasyon düzeylerini artırır.İştah açıcı ve gaz söktürücü etkiye sahip olup Çin de her derde deva olarak bilinmektedir.Yakın Doğu ülkelerinde kakule tohumu kahve tohumu ile birlikte toz edilerek kakuleli kahve hazırlanmaktadır (79).Halk tıbbında ağız kokusunu giderici, bulantı ve kusmayı kesici, sara (epilepsi) hastalığını tedavi edici, zihne kuvvet verici, nezleyi sökücü ve hazımsızlığı giderici olarak kullanılmaktadır (81,82).Jamal ve ark (83).kakule petrol eter ekstresinin ranitidinden daha aktif olarak gastroprotektif etkiye sahip olduğunu, Suunetha ve Krishnakantha (84) ise trombosit agregasyonunu önleyici aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.Kakule'nin kas tutulmaları ve baş ağrısı üzerinde etkili olduğu bazı alternatif tedavi sitelerinde ileri sürülmektedir (82).

## **2.8.2.Kakule'nin Genel Özellikleri**

### **2.8.2.1. Botanik Özellikleri**

#### **2.8.2.1.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri**

Familya: Zingiberaceae

Cins: Cardamomum

Tür: Eletteria cardamomum



**Resim 4:** Kakule bitkisi (85)





**Resim 5:** Kakule Bitkisinin Tohumu (86)

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

-7,12 Dimetil benzaantrasen		Sigma
- 1,1,3,3 tetrametoksipropan		Sigma
- Bakır sülfat	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Sigma
- 2-[2-Tiyobarbitürük asit]	TBA	Merck
- Etilendiamin tetraasetik asit	$\text{Na}_2\text{EDTA}$	Sigma
- Disodyum hidrojen fosfat	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	Merck
- Sodyum dihidrojen monofosfat	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	Merck
- Dipotasyum hidrojen fosfat	$\text{K}_2\text{HPO}_4$	Merck
- Potasyum dihidrojen fosfat	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	Merck
- Folin-Ciocalteu	Fenol ayırıcı	Sigma
- Hidrojen peroksit	$\text{H}_2\text{O}_2$	Merck
- Lauril sülfat	SDS	Sigma
- n-Butanol	1-Butanol	Merck
- Piridin		Merck
- Sodyum hidroksit	$\text{NaOH}$	Merck
- Sodyum karbonat	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	Merck
- Sodyum klorür	$\text{NaCl}$	Merck
- Sodyum potasyum tartarat	Na-K tartarat	Sigma
- Tris baz		Sigma
- Tris hidroklorit	Tris-HCl	Sigma
- Hidroklorik asit	$\text{HCl}$	Merck
- Formaldehit	$\text{HCHO}$	Sigma
- Etanol	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	Sigma
- Asetik Asit	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Sigma
- Ksantin		Sigma
- CAPS		Sigma
- Ksantin oksidaz		Sigma
- Iodonitrotetrazolium klorür	INT	Sigma

#### 3.2. Kullanılan Gereçler

- Derin Dondurucu	Samsung
-------------------	---------

- pH metre	Hanna Instruments
- Hassas Terazi	Radwag
- UV Spektrofotometre	Shimadzu
- Buz Makinesi	Scotsman
- Distile su cihazı	Merck
- Manyetik Karıştırıcı	Mtops
- Cam Kalem	
- Fotoğraf makinesi	
- Hayvan Kafesi	
- Homojenizatör düzeneği	
- Kronometre	
- Lam	
- Lamel	
- Mezür (25ml, 50 ml, 100 ml, 250 ml, 500 ml)	
- Mikroskop	
- Operasyon Takımı	
- Otomatik pipet, pastör pipeti	
- Soğutmalı santrifüj	Hettich
-Su Banyosu	
-Vorteks	

### 3.3. Deney Hayvanları

Meme kanseri modeli için 28 adet 40 günlük Wistar-Albino cinsi dişi kullanıldı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Ünitesi'nden temin edildi. Deneylere başlamadan önce Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı alındı (2017/02-01). Tüm deneysel işlemler Helsinki Deklerasyonu'nda belirtilen önerilere uygun olarak gerçekleştirildi (87). Hayvanların bakımı ve deneysel uygulamalar Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Ratların bakımı havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafeslerde, %30-70 nem, 21 °C ve 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda sürdürüldü. Ratlar standart pellet yem ile beslendi. Su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal çeşme suyu olarak verildi. Sıçanların yem ve su ihtiyaçları sınırsız (ad libitum) olarak sağlandı.

### **3.3.1. Deneysel Meme Tümörü Modelinin Oluşturulması**

Literatürde yapılmış benzer çalışmalar incelenerek ve istatistiksel olarak değerlendirilebilir sonuçlar elde etmek için toplam 28 adet deney hayvanı ile çalışıldı. Kontrol grubu için 8, DMBA ve DMBA+Kakule gruplarının her biri için 10'ar adet deney hayvanı ile deneyler gerçekleştirildi. DMBA grubuna; zeytin yağı içerisinde çözülerek hazırlanan DMBA (Sigma, Katalog No:SLBS6093) 1 ml/kg vücut ağırlığına tek doz olarak periton boşluğuna, intraperitoneal olarak enjekte edildi. Kontrol grubuna ise sadece zeytin yağı (0.8 ml/kg vücut ağırlığına, tek doz) intraperitoneal olarak enjeksiyonu yapıldı. DMBA+Kakule grubuna; Kakule tohumları Mardin Kervan kuruyemiş firmasından satın alınan öğütülmüş kakule tohumları toz halinde içme suyu içerisinde 0,8 mg/kg/gün dozunda 90 gün boyunca uygulandı. DMBA+Kakule grubuna, Kakule ve DMBA iki saat arayla uygulandı. Operasyon esnasında veya sonrasında antibiyotik profilaksisi yapılmadı. Operasyon sonrası hiçbir kafesten ölen rat olmadı. Çalışmanın geri kalan bölümünde de hiç hayvan kaybedilmedi.

Çalışma grupları özetlendiğinde;

**Grup 1 (kontrol grubu, n:8):** DMBA' nın çözücüsü olarak oluşturulmuş 0.8 ml/kg zeytin yağı tek doz olarak intraperitoneal yol ile verilip 90 gün sonra sakrifiye edildi.

**Grup 2 (DMBA, n:10):** Bu grupta ratlara bir kez olmak üzere her hayvana vücut ağırlığının oranında zeytin yağı içinde çözünmüş ve 1 ml/kg hacminde verilen DMBA enjeksiyonları intraperitoneal yol ile verilip ve 90 gün sonra sakrifiye edildi.

**Grup 3 (DMBA+kakule, n:10):** Zeytin yağı içinde çözünmüş ve 1 ml hacminde verilen DMBA tek doz halinde i.p. verildikten iki saat sonra 0.8 ml/kg dozda öğütülmüş Kakule tohumu hayvanların içme sularına bırakıldı. Kakule 0,8 mg/kg/gün dozunda 90 gün boyunca verildi.

### **3.3.2. Hayvanların Genel Durumlarının Takibi**

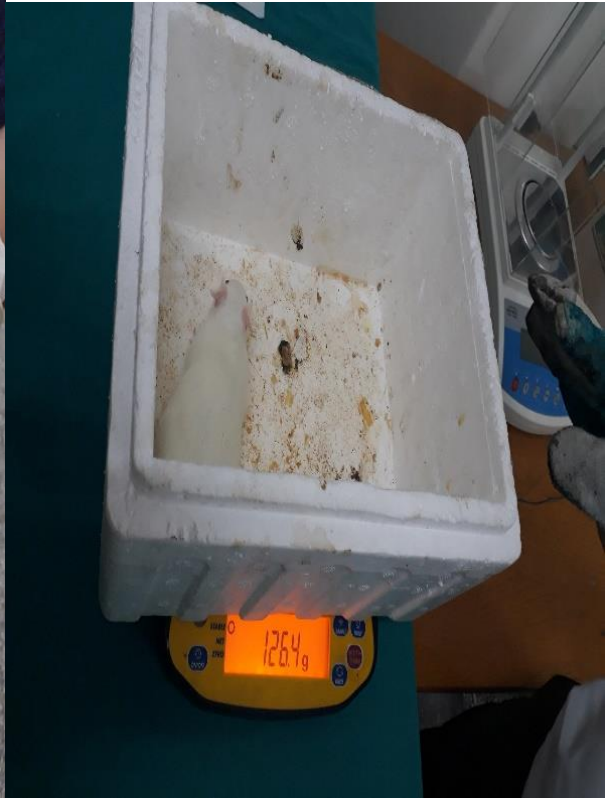
Hayvanların ağırlıkları ölçümü enjeksiyon işlemlerin başladığı tarihten itibaren alındı ve 90 gün boyunca takip edildi ve 90. günde son ağırlıklar ölçüldü.

### **3.3.3. Sakrifiye İşlemi ve Örneklerin Alınması**

90 günün sonunda tüm hayvanlara 50 mg/kg ketamin hydrochlorid (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile genel anestezisi uygulandı. Anestezik madde sonrası hayvanların uyuması için yaklaşık 1 dakika beklendi. Daha sonra hayvanlar sakrifiye edildi ve meme dokuları çıkarıldı. Dokular biyokimyasal analizler için uygun koşullarda saklandı.



A:



B:



C:

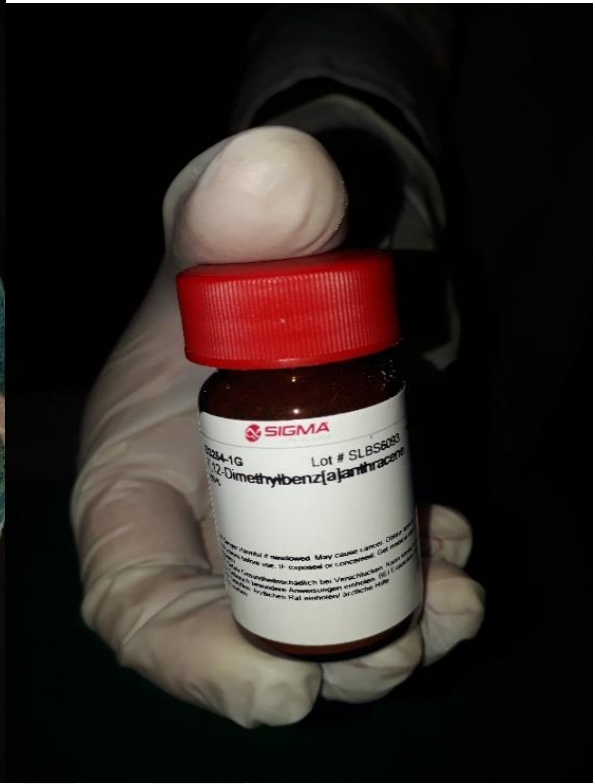


D:





E:



F:



G:



H:



I:



J:



K:



L:

### Resim 6:Deney Aşamaları

A: Ratların boylarının ölçümleri B: Ratların deney öncesi kilolarının ölçülmesi C: Kırk günlük ratların görüntülenmesi D: Ratlara 7-12 DMBA nın verilmesi E: Ratlara zeytin yağı enjeksiyonu F: 7-12 DMBA kimyasalı G: Kanser modeli oluşturulmasından yirmi gün sonrası meme dokusu etrafında görülen kızarıklık H: Kanser modeli oluşturulmasından otuz gün sonrası meydana gelen hücre çöküntüleri I: Kanser modeli oluşturulmasından kırk gün sonrası meydana gelen kitle oluşumu J: Kanser modeli oluşturulmasından altmış gün sonrası kitle büyümüş meme ucunun içeri çekilmesi ve tümör hücrelerinin şişip ödem oluşturması K: Kanser modeli oluşturulmasından doksanıncı gün tümör hücrelerinin çok şişmesi sonucu oluşan ödem

ve deri kanseri oluşumu L: Kanser modeli oluşturulmasından doksan gün sonrası kanlı parçalanma

### **3.4. Biyokimyasal Analizler**

#### **3.4.1. Homojenat hazırlama**

Dokuların homojenize işlemine geçmeden önce dokulara 1 gr 3 hacim (hacim/ağırlık) %1,15 KCl çözünme sağlamak amacıyla eklendi. Dokular 16.000 devir/dakika hızda 3 dk boyunca homojenize edildi. Enzim aktive kaybını önlemek amacıyla örnekler buz dolu küvete yerleştirildi. Daha sonra homojenatlar +4 °C'de 14000 rpm'de 30 dakika santrifüj edildi ve üstteki süpernatantlar alındı ve ependorf tüplere ayrıldı. Ayrılan süpernatantlardan protein, SOD, CAT ve MDA ölçümleri yapıldı.

#### **3.4.2. Protein düzeyinin tayini**

Protein miktarı ölçümü Lowry metoduna göre yapıldı. Bu metod, proteinin yapısında bulunan tirozin ve triptofan aminoasitlerinin fosfotungstat kompleksini molibden mavisine indirgemesi prensibine dayanır. Reaksiyon bakır ( $Cu^{2+}$ ) ile belirginleştirilir (3).

#### **Ayırıcılar**

A çözeltisi:

1. %2  $Na_2CO_3$
2. 2 g  $Na_2CO_3$
3. 0,1 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlanır.
4. B Çözeltisi:

B1 ve B2 çözeltilerinden oluşur.

B1 Çözeltisi:

- a) %1  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$
- b) 1g 1  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$
- c) Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.
- d) B2 Çözeltisi:
  - a) 2g Na-K
  - b) %2 Na-K tartarat
  - c) Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

C Çözeltisi : (Günlük hazırlanır)

50 ml A + 1 ml B (0,5 ml B1 + 0,5 ml B2) karıştırılır.

D Çözeltisi : (Günlük hazırlanır)



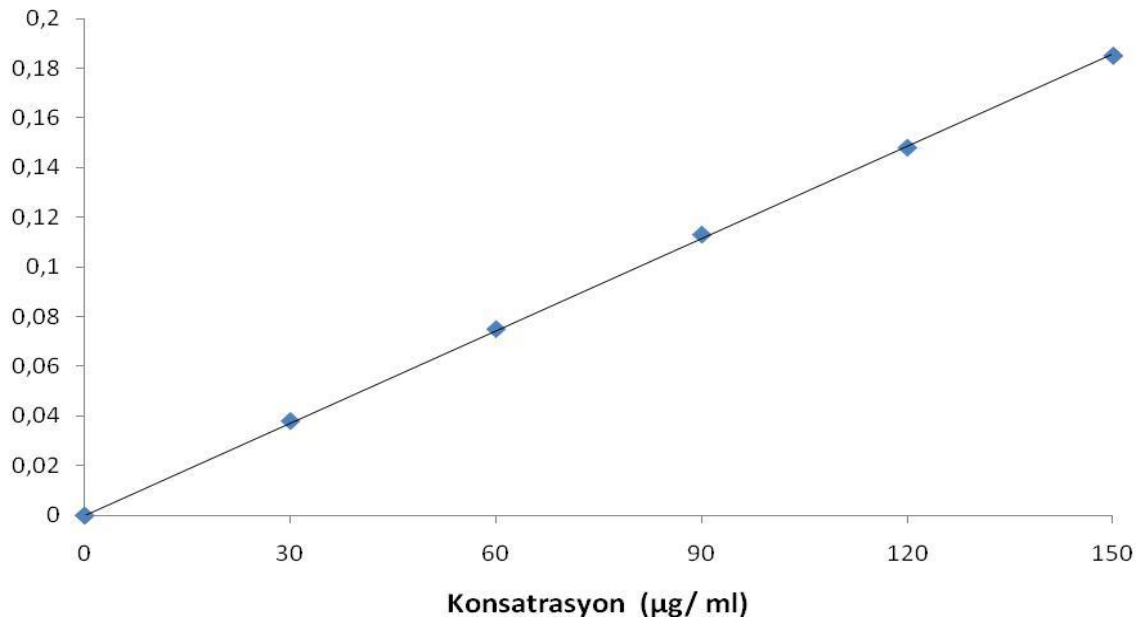
Folin Cioacaltea 1: 1,5 (v/v) oranında saf su ile sulandırılır.

Standart Eğrinin Çizimi Stok standart için 0,3 g/dl bovin albumin hazırlanır. Hazırlanan stok standarttan 5 ml alınıp 100 ml'ye serum fizyolojik ile tamamlandığında 150 µg/ml konsantrasyon elde edilir. Bundan seri sulandırma ile 150, 120, 90, 60, 30 µg/ml'lik konsantrasyonlar elde edilerek 750 nm'de verdikleri absorbanslar kaydedilir. Bu verilere göre konsantrasyon-absorbans eğrisi çizilir ve her numune ölçümünde standart eğri tekrarlanır.

**Tablo 2:** Protein standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Tüp no Konsantrasyon (µg/ml)	Kör 0	1 30	2 60	3 90	4 120	5 150
Standart bovin albumin (ml)	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Serum fizyolojik (ml)	0.3	-	-	-	-	-
C Çözeltisi (ml)	3	3	3	3	3	3
15 dakika oda ısısında bekletilir						
D Çözeltisi (ml)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3

Oda ısısında 30 dakika bekletilir ve 750 nm'de köre karşı okunur.



**Şekil 4:** Protein standart eğrisi

**Yöntem:** Dokularından hazırlanan süpernatantta protein tayinini yapmak için üç tüp alınır ve çözeltiler aşağıdaki tablodaki gibi tüplere konulur.

**Tablo 3:** Doku örneğinde protein tayini için tüplerin hazırlanışı

	Kör (ml)	Standart (ml)	Örnek (ml)
Serum fizyolojik	0.3	-	-
Standart	-	0.3	-
Süpernatant	-	-	0.3
C Çözeltisi	3	3	3
15 dakika oda ısısında bekletilir			
D Çözeltisi	0.3	0.3	0.3

Oda ısısında 30 dakika bekletilir ve 750 nm’de köre karşı okunur.

### Hesaplama

Doku örneğinin absorbansı standartın absorbansı ile karşılaştırılarak veya doğrudan standart eğrisinden değerlendirilir ve dilüsyon katsayısı ile çarpılarak sonuç verilir.

### 3.4.3. Malondialdehit (MDA) düzeyinin tayini

Aerobik şartlarda pH 3.40’de tiyobarbitürik asit (TBA) ile örneğin 90-95 C°’de inkübasyonu sonucu oluşan lipit peroksidasyonunun sekonder ürünü olan MDA’nın TBA ile pembe renkli kompleks oluşturma esasına dayanır. Oluşan bu renk şiddeti ortamdaki MDA konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. 532 nm’de spektrofotometrik olarak değerlendirilir (3).

### Ayırıcılar

**1.** %8.1’lik

SDS Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) 8.1 g

Saf su ile 100 ml’ye tamamlanır.

**2.** %20’lik

Asetik Asit (HAc) Asetik asit 20 ml

Saf su ile 100 ml’ye tamamlanır. (NaOH ile pH: 3.5 ayarlanır)

**3.** %0.6’lik

TBA Tiyobarbitürik asit (TBA) 0.6 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

**4. n-Butanol/Piridin (nBu/Pri) Çözeltisi (14/1)**

n-Butanol 14 ml

Piridin 1 ml

**5. Stok Standart**

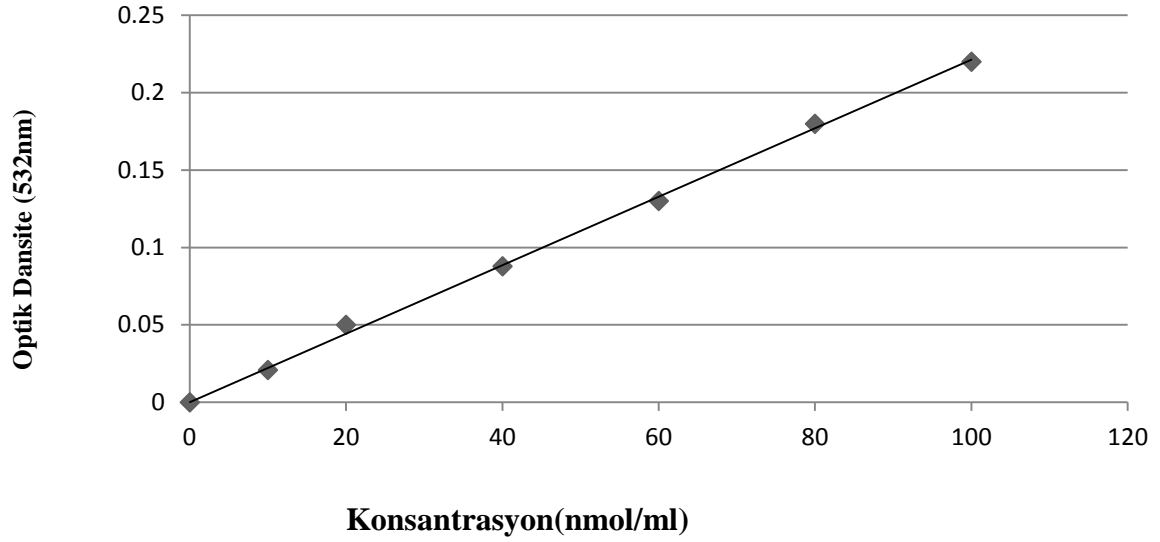
1.1.3.3 tetramethoksiopropan (yoğunluk= 0.99 g/ml)

**Standart Eğri Çizimi** Standart eğri çizimi yapılırken stok standarttan 6,6 µl alınıp 100 ml'ye saf su ile tamamlanarak günlük standart hazırlanır. Daha sonra 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 nmol/ml konsantrasyonunda çalışma standartları hazırlanır. Ayraçlar tüplere aşağıda belirtildiği şekilde ilave edilirler.

**Tablo 4:** MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Tüp No.	0	1	2	3	4	5	6
Konsantrasyon(nmol/ml)	0	100	80	60	40	20	10
Standart (ml)	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
%8.1 SDS (ml)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
%20 HAc (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
%0.8 TBA (ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Saf su (ml)	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Vortekslenir, 95 °C'de dakika inkübe edilir, soğutulur							
Saf su (ml)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
n-Bu/Pri (ml)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

Tüpler nBu/Pri ilavesinden sonra vortekslenir. Daha sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilir, üstteki organik kısım (üst faz) alınarak 532 nm'de absorbans fotometrik olarak okunur ve standart eğri grafiği çizilir (Şekil 5).



**Şekil 5:** MDA standart eğrisi grafiği

**Yöntem:** Örnek çalışması için yukarıdaki tabloda verildiği gibi tüpler belirli hacimde hazırlanır, süpernatant alınır ve MDA tayini yapılır. Ayrıntılı bilgi tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Dokuda MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı

	Kör (ml)	Std (ml)	Örnek (ml)
Standart (60 nmol/ml)	-	0.1 ml	-
Süpernatant	-	-	0.1 ml
SDS	0.2 ml	0.2 ml	0.2 ml
Asetik Asit	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
TBA	1.5 ml	1.5 ml	1.5 ml
Saf su	0.8 ml	0.7 ml	0.7 ml
Vorteksle karıştırılır. 60 dk 90 °C’de inkübe edildikten sonra musluk suyu altında soğutulur			
Saf su	1 ml	1 ml	1 ml
n-Bu/Pi	5 ml	5 ml	5 ml

Çözeltiler vortekslenir. Daha sonra 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilir, üstteki organik kısım alınarak 532 nm’de absorbans okunur. Sonuç standart eğrisinden veya günlük standarttan değerlendirilir.

## Hesaplama

nmol/ml olarak ölçülen MDA düzeyi nmol/mg protein olarak verilmiştir.

$$\text{MDA Düzeyi (nmol/mg protein)} = \frac{\text{MDA değeri (nmol/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

### 3.4.4. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivite tayini

SOD, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Bu yöntem, ksantin ve ksantin oksidaz kullanılarak oluşturulan süperoksit radikallerinin, 2-[4-iyodofenil]-3-[4-nitrofenol]-5-feniltetrazolium klorid (piyodonitrotetra zolium viyole: INT) ile meydana getirdiği kırmızı renkli formazan boyasının 505 nm dalga boyunda verdiği optik dansitenin (OD) okunması esasına dayanmaktadır (3).

#### Ayırıcılar

##### 1. CAPS Tamponu(3-sikloheksilamino)-1-propan sülfonik asit) (pH:10.2)

0.94 mM EDTA	0,035 g
50.00 mM CAPS	1.1065 g
Doymuş NaOH	11.1 µl

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### 2. Substrat Karışımı

INT	0,001264 g
0.05 mM Ksantin	0,00076 g

CAPS tamponuyla 100 ml'ye tamamlanır.

##### 3. 80 Ü/L Ksantin oksidaz

50 Ü Ksantin oksidaz	3.04 µl
----------------------	---------

Saf su ile 1 ml'ye tamamlanır.

##### 5. 0.01 M Fosfat tamponu pH 7.0

NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,073 g
Na <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,0553 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### 6. Standart (S6): 5.6 Ü/ml SOD içeren Ransod kitinin standardıdır.

##### 7. Standart Eğri Çizimi

Liyofilize (hızlı dondurulmuş, mikroorganizma içermeyen, steril) olarak hazırlanmış SOD standardı 10 ml bidistile su ile sulandırılır. Standart eğri çiziminde kullanılacak olan

diğer SOD derişimleri fosfat tamponuyla Tablo 6'daki gibi hazırlanır.2-8 °C'de saklandığında 2 hafta süreyle dayanıklıdır.

**Tablo 6:** SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı

Kullanılacak Standartlar	Standart Solüsyonun Hacmi	M Fosfat Tamponunun Hacmi	SOD deriğimi (Ü/ml)
S5	6 ml S6	5 ml	2.8
S4	5 ml S5	5 ml	1.4
S3	5 ml S4	5 ml	0.7
S2	3 ml S3	5 ml	0.23

S1: K r (fosfat tamponu)

#### Yöntem

SOD aktivite tayini için, örnek dokularından hazırlanan süpernatanttan aktivite tayini yapılır.

**Tablo 7:** SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı

	K�r (�l)	Standart(�l)
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
Küvetler iyice karışırılır.		
Ksantin oksidaz	125	125

Tekrar karışırıldıktan 30 saniye sonra çalışma k r n n ve standartın 37 °C'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbsanları (A1) okunur.Aynı anda kronometre çalışırılarak 3 dakika sonra son absorbsanları (A2) tekrar okunur.

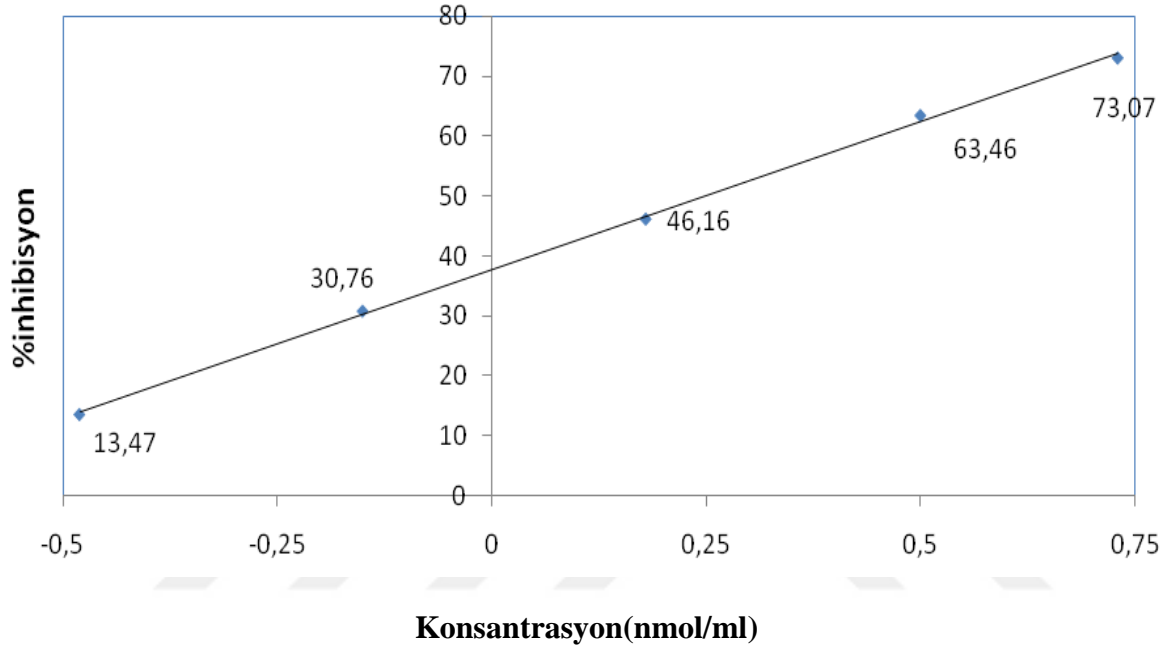
**Hesaplama:** Çalışma k r  SOD içermediği için inhibisyona uğramamış reaksiyon olarak kabul edilir ve değeri %100 olarak alınır.Tüm standartlar için % inhibisyon değeri bunlara ait çalışma k r yle oranlanarak hesaplama yapılır.

$\Delta A/\text{dak. standart} = A2-A1 / 3 \text{ dakika}$

% inhibisyon standart =  $\frac{100 - \Delta A/\text{dak. standart} \times 100}{\Delta A \text{ çalışma k\u00f6r\u00fc}}$

$\Delta A$  çalışma k\u00f6r\u00fc

Hesaplama yapıldıktan sonra X yatay eksenine SOD derişimlerinin ( $\ddot{U}/\text{ml}$ ) logaritmik d\u00f6n\u00fcş\u00fcm değerleri, Y (dikey) eksenine standartlara ait % inhibisyon değeri yazılarak standart eğri elde edilir (Şekil 6).



Şekil 6: SOD standart eğrisi grafiği

### Örnek Çalışması

Tablo 8: Dokuda SOD aktivite tayini için kuvars k\u00fcvetlerin hazırlanışı

	K\u00f6r ( $\mu\text{l}$ )	Standart( $\mu\text{l}$ )
Standart	-	25
0.01 M Fosfat Tamponu	25	-
Substrat Karışımı	850	850
	K\u00fcvetler iyice karıştırılır.	
Ksantin oksidaz	125	125

T\u00fcpler tekrar karıştırıldıktan 30 saniye sonra  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de, 505 nm dalga boyunda havaya karşı başlangıç absorbans (A1) okunur.3 dakika sonra absorbans (A2) tekrar okunur.

## Hesaplama

$$\Delta A/\text{dak. standart} = A2-A1 / 3 \text{ dakika}$$

$$\% \text{ inhibisyon standart} = \frac{100 - \Delta A/\text{dak standart} \times 100}{\Delta A \text{ çalışma körü}}$$

$\Delta A$  çalışma körü

Örneğe ait hesaplanan yüzde inhibisyon değerine karşılık gelen SOD değeri standart eğri kullanarak bulunur. Ü/ml biriminden ölçülen SOD spesifik aktivitesi Ü/mg protein olarak verilmiştir.

$$\text{SOD Spesifik Aktivitesi (Ü/mg protein)} = \frac{\text{SOD değeri (Ü/ml)}}{\text{Protein (mg/ml)}}$$

### **3.4.5. Katalaz (CAT) aktivite tayini**

Katalaz, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin yıkımını katalize eder. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin CAT tarafından yıkım hızı, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' nin 230 nm'de ışığı absorbe etmesinden yararlanılarak spektrofotometrik olarak ölçülür (3).

#### **Ayırıcılar**

##### **1. 1M Tris-HCl, 5mM Na<sub>2</sub> EDTA tamponu, pH 8.0**

Na <sub>2</sub> EDTA	0.1461 g
Tris-Baz	5.358 g
Tris-HCl	8,787 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### **2. 1 M Fosfat tamponu, pH 7.0**

K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6.723 g
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	8.344 g

Saf su ile 100 ml'ye tamamlanır.

##### **3. 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

%30'luk peroksitten 10 µl alınır ve 9.990 µl saf suyla tamamlanır.

##### **4. Stabilize edici çözelti**

merkaptöetanol 0.05 ml

%10'luk Na<sub>2</sub>EDTA ile 10 ml'ye tamamlanır.

##### **5. Etanol (%95'lik)**

#### **Yöntem**

Dokularından hazırlanan süpernatantın her 1 ml'sine 20 µl gelecek şekilde %95'lik etanol koyulur ve enzim aktivite tayini yapılır. Deneye başlamadan önce, günlük olarak hazırlanan 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> konsantrasyonunun doğru ayarlanıp ayarlanmadığı fosfat tamponu ile



kontrol edilir. Bunun için fosfat tamponu 1:10 oranında saf su ile sulandırılır, 1ml'lik küvete 900 µl konur ve havaya karşı 230 nm dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedilir (OD1). Ölçülen fosfat tamponun içine hazırlanan 10 mM'lık peroksitten 100 µl konur ve havaya karşı aynı dalga boyunda okunarak absorbansı kaydedilir (OD2).  $OD2 - OD1 = 0.071$  olduğunda, hazırlanan peroksitin konsantrasyonu tam 10 mM'dır denilir ve deneye aşağıda gösterilen prosedürde başlanır.

**Tablo 9:** Dokuda CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı

	Kör (µl)	Numune (µl)
1M Tris-HCl, 5mM Na <sub>2</sub> EDTA tamponu, pH 8.0	50	50
10 mM H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	900
Saf su	930	30
37 °C'de 10 dakika inkübe edilir.		
Örnek (sulandırılmış)	20	20

Oluşan tepkime 1 cm ışık yolu kuvars küvetlerde, 37 °C'de 230 nm'de 0., 2.5., 5. dakikalardaki absorbans değerleri ölçülerek izlenir. Doğrusal artış gösteren zaman aralığındaki optik dansite (OD) değerleri kullanılarak CAT enzim aktivitesi ölçülür.

### Hesaplama

$$\text{CAT Aktivitesi (Ü/ml)} = \frac{\Delta OD \times VT (1 \text{ ml})}{0.071 \times VH (0.02 \text{ ml})}$$

$\Delta OD$  : Optik dansite değişimi

VH: Süpernatant hacmi

VT: Toplam hacim

0.071 : 10 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yıkım hızının verdiği OD değeridir.

Ü/ml biriminden ölçülen CAT spesifik aktivitesi Ü/mg protein olarak verilmiştir.

$$\text{CAT Spesifik Aktivitesi (Ü/mg protein)} = \frac{\text{CAT değeri (Ü/ml)}}{\text{protein (mg/ml)}}$$

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizin hesaplanmasında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 kullanıldı. Sonuçların normal dağılımına uygunluğunu tespit etmek için One-Way

ANOVA testi yapıldı. Biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ve gruplar arasındaki farkların incelenmesi için Non Parametrik Kruskal-Wallis testi, iki bağımsız grup arasındaki farkın değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, deney öncesi ve sonrası ölçülen vücut ağırlıklarının değişimini test etmek için Wilcoxon testi kullanıldı. Her üç test içinde  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Bu çalışmada, 7,12-DMBA ile ratlarda tümör gelişimi ve Kakule'nin koruyucu etkisi biyokimyasal olarak değerlendirildi.

### 4.1. Biyokimyasal Analiz Sonuçları

#### 4.1.1. Meme dokusu SOD aktivitesi

**Tablo 10:** Tüm Grupların Meme Dokusunda SOD Aktivitesi

SOD Aktivitesi (Ü/mg protein)			
Rat No	Kontrol	DMBA	DMBA+Kakule
1	0,1248	0,1501	0,3824
2	0,3925	0,0376	0,3001
3	0,2311	0,0953	0,3792
4	0,4861	0,0262	0,1216
5	0,1145	0,0266	0,2412
6	0,1436	0,0397	0,1440
7	0,2412	0,0080	0,3018
8	0,3210	0,0900	0,1516
9		0,0408	0,2210
10		0,0321	0,1009

#### 4.1.2. Meme dokusu CAT Aktivitesi

**Tablo 11:** Tüm Grupların Meme Dokusunda CAT Aktivitesi

CAT Aktivitesi (Ü/mg protein)			
Rat No	Kontrol	DMBA	DMBA+Kakule
1	0,3738	0,0178	0,4173
2	0,5547	0,0185	0,4194
3	0,3095	0,0171	0,2995
4	0,3384	0,0104	0,3779
5	0,2883	0,0246	0,5231
6	0,3074	0,0089	0,5847
7	0,4563	0,0214	0,1450
8	0,5315	0,0159	0,1263
9		0,0278	0,2148
10		0,0118	0,6242

#### 4.1.3. Meme dokusu MDA Düzeyleri

**Tablo 12:** Tüm Grupların Meme Dokusunda MDA Düzeyleri

MDA Düzeyleri (nmol/mg protein)			
Rat No	Kontrol	DMBA	DMBA+Kakule
1	0,6923	9,5298	0,7262
2	0,9918	9,1059	0,1026
3	0,7142	11,2109	0,8416
4	0,9150	9,9726	0,5600
5	0,9753	9,0833	0,7438
6	0,8750	8,9723	0,9092
7	0,7623	9,5503	0,2999
8	0,6521	3,3225	0,2597
9		9,4797	0,3425
10		6,2536	0,4603

#### 4.1.4. Vücut ağırlıkları

**Tablo 13:** Deney Öncesi Tüm Gruplardaki Vücut Ağırlıkları

Vücut Ağırlıkları(g)			
Rat No	Kontrol	DMBA	DMBA+Kakule
1	106	108	112
2	118	120	115
3	112	126	120
4	125	114	126
5	127	128	129
6	123	130	113
7	128	111	108
8	126	114	126
9		107	132
10		122	116

**Tablo 14:** Deney Sonundaki Tüm Gruplardaki Vücut Ağırlıkları

Vücut Ağırlıkları(g)			
Rat No	Kontrol	DMBA	DMBA+Kakule
1	244	187	212
2	240	204	210
3	221	215	214
4	236	250	226
5	258	210	210
6	226	225	226
7	235	238	215
8	204	231	209
9		200	204
10		226	207

#### 4.2. Meme Dokusunda Biyokimyasal Analizlerin İstatiksel Sonuçları

Tüm gruplardaki hayvanların meme dokusunda ölçülen CAT ve SOD aktiviteleri ile MDA düzeyleri ile ilgili istatistiksel sonuçlar Tablo 14-16 ve Şekil 6-8’de gösterildi.

##### 4.2.1. Meme Dokusunda SOD İstatiksel Sonuçları

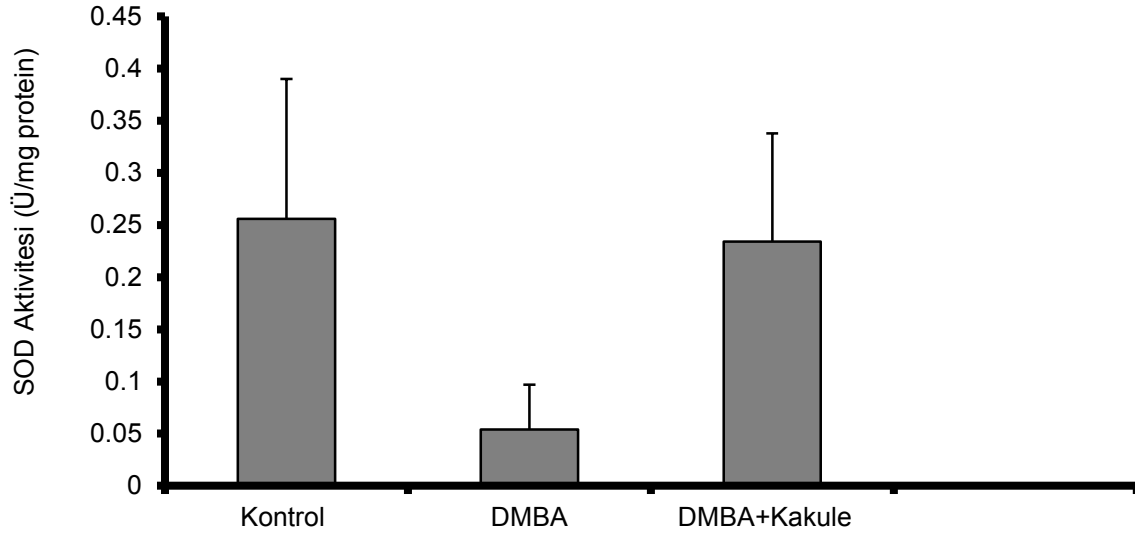
**Tablo15:** Tüm Gruplarda Meme Dokusu SOD Aktivitesinin İstatistik Sonuçları

SOD (Ü/mg protein)			
GRUP ADI	n	Ort ± SD	Min-Max
GRUP 1 (Kontrol)	8	0,256±0,134*	0,11-0,49
GRUP 2 (DMBA)	10	0,054±0,043**	0,01-0,15
GRUP 3 (DMBA+Kakule)	10	0,234±0,104***	0,10-0,38

\*, \*\* Kontrol ve DMBA grupları arasında SOD aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,000) (p<0,05).

\*,\*\*\* Kontrol ve DMBA+kakule grupları arasında SOD aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (p=0,762) (p>0,05).

\*\*, \*\*\* DMBA ile DMBA+kakule arasında SOD aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,000) (p<0,05).



Şekil 7: Gruplar arası SOD aktiviteleri

#### 4.2.2. Meme Dokusunda CAT Düzeylerinin İstatiksel Sonuçları

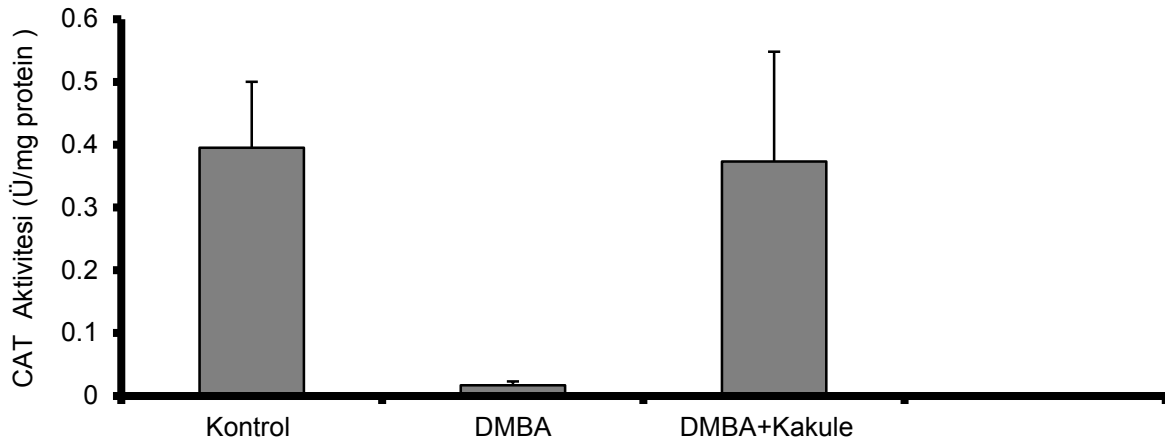
**Tablo 16:** Tüm Gruplarda Meme Dokusu CAT Aktivitesinin İstatistik Sonuçları

CAT (Ü/mg protein)			
GRUP ADI	N	Ort±SD	Min-Max
GRUP 1 (Kontrol)	8	0,395±0,105*	0,29-0,55
GRUP 2 (DMBA)	10	0,017±0,006**	0,01-0,03
GRUP 3 (DMBA+Kakule)	10	0,373±0,175***	0,13-0,62

\*, \*\* Kontrol ve DMBA grupları arasında CAT aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,000) (p<0,05).

\*,\*\*\* Kontrol ve DMBA+kakule grupları arasında CAT aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (p=0,897) (p>0,05).

\*\*, \*\*\* DMBA ile DMBA+kakule arasında CAT aktivitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,000) (p<0,05).



Şekil 8: Gruplar arası CAT aktiviteleri

#### 4.2.3. Meme Dokusunda MDA Düzeylerinin İstatiksel Sonuçları

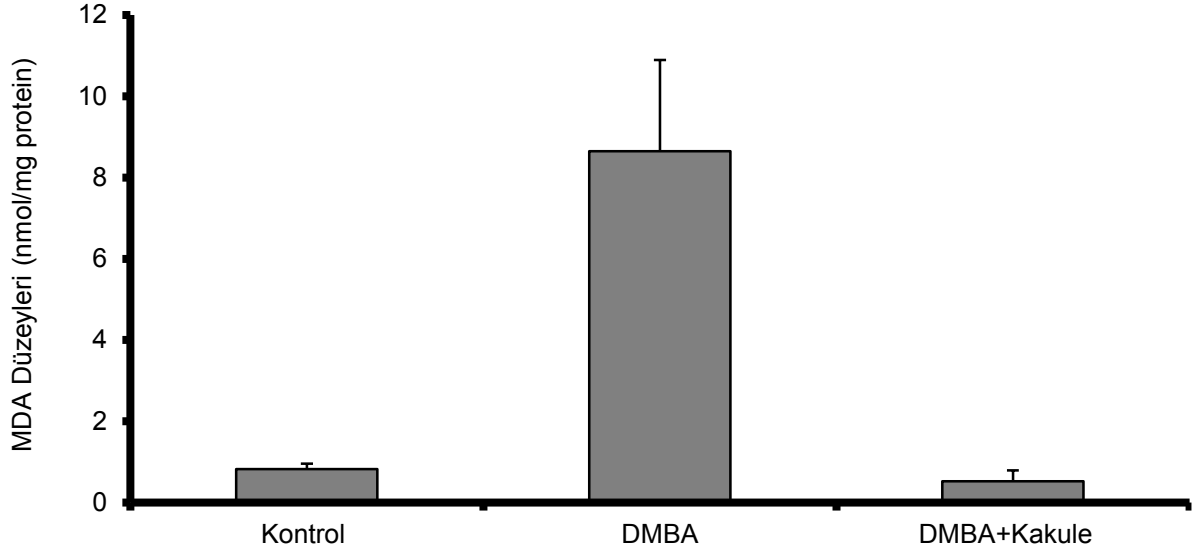
Tablo 17: Tüm Gruplarda Meme Dokusu MDA Düzeylerinin İstatistik Sonuçları

GRUP ADI	MDA (nmol/mg protein)		
	n	Ort±SD	Min-Max
GRUP 1 (Kontrol)	8	0,822±0,133*	0,65-0,99
GRUP 2 (DMBA)	10	8,648±2,241**	3,32-11,21
GRUP 3 (DMBA+Kakule)	10	0,524±0,273***	0,10-0,91

\*, \*\* Kontrol ve DMBA grupları arasında MDA düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,000) (p<0,05).

\*, \*\*\* Kontrol ve DMBA+kakule grupları arasında MDA düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,027) (p<0,05).

\*\*, \*\*\* DMBA ile DMBA+kakule arasında MDA düzeyi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,000) (p<0,05).



**Şekil 9:** Gruplar arası MDA düzeyleri

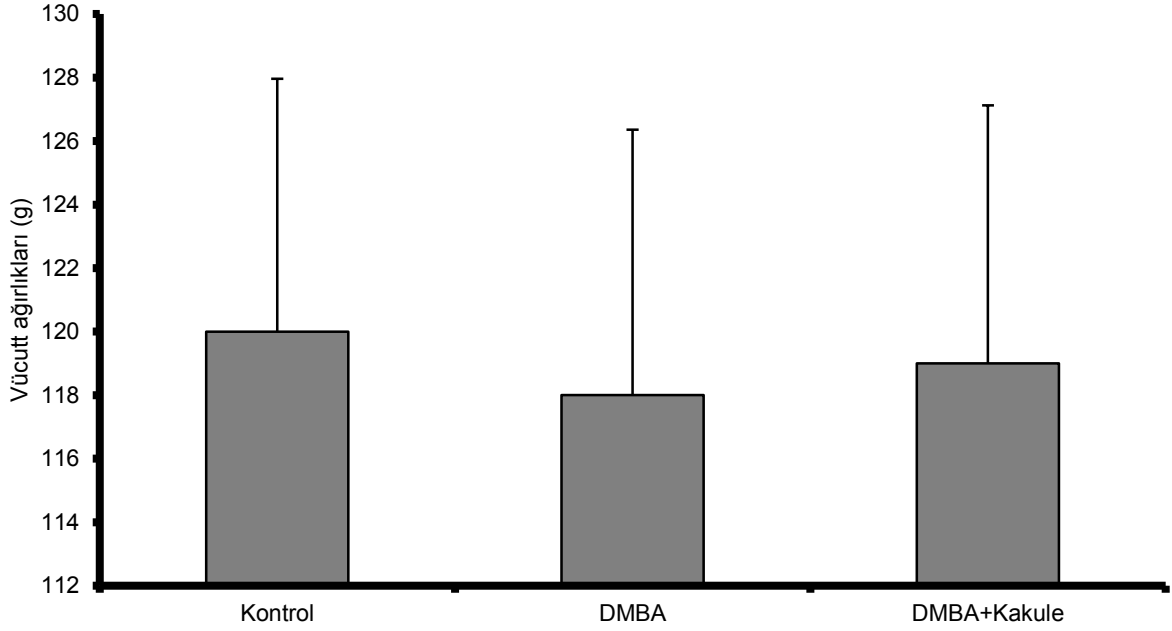
#### 4.2.4. Vücut Ağırlık İstatiksel Sonuçları

**Tablo18:** Deney Öncesi (Sıfıncı. Gün) Tüm Gruplarda Vücut Ağırlıklarının İstatiksel Sonuçları

Vücut Ağırlıkları (g)			
GRUP ADI	n	Ort ± SD	Min-Max
GRUP 1 (Kontrol)	8	120±7,96*	106-128
GRUP 2 (DMBA)	10	118±8,36*	107-130
GRUP 3 (DMBA+Kakule)	10	119±8,12*	108-132

\*Deney öncesi Kontrol, DMBA ve DMBA+kakule grupları arasında vücut ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ( $p=0,423$ ) ( $p>0,05$ ).





**Şekil 10:** Deney Öncesi(Sıfıncı Gün) Gruplar Arası Vücut Ağırlıkları

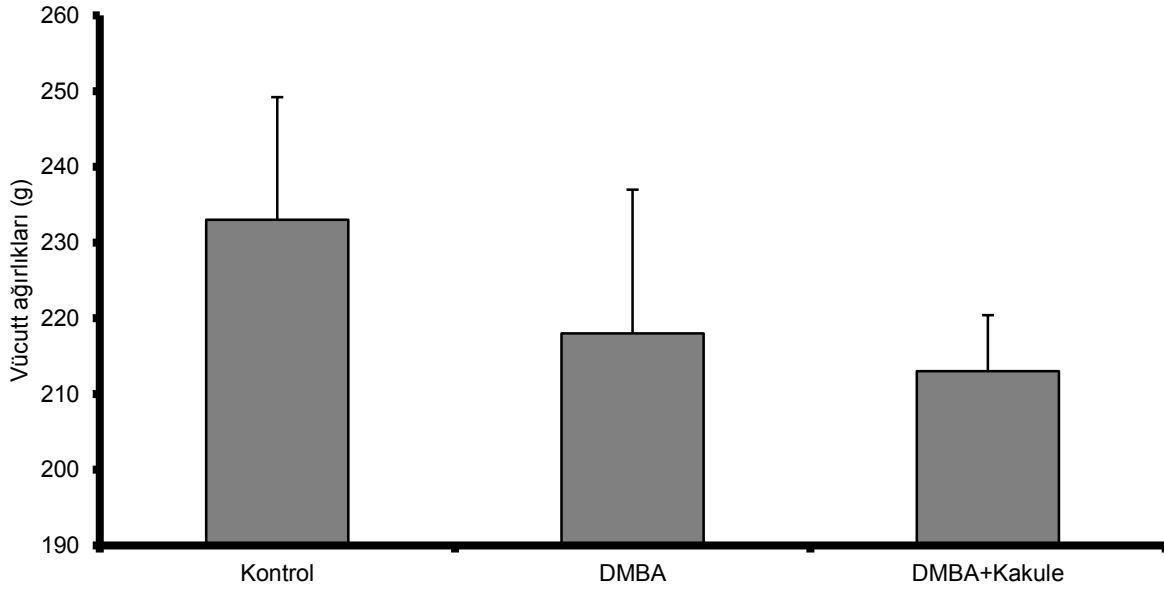
**Tablo19:** Deney Sonrası (90.Gün) Tüm Gruplarda Vücut Ağırlıklarının İstatiksel Sonuçları

Vücut Ağırlıkları (g)			
GRUP ADI	n	Ort ± SD	Min-Max
GRUP 1 (Kontrol)	8	233±16,2*	204-258
GRUP 2 (DMBA)	10	218±19,0**	187-250
GRUP 3 (DMBA+Kakule)	10	213±7,4***	204-226

\*,\*\* Kontrol ve DMBA grupları arasında vücut ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı (p=0,122) (p>0,05).

\*,\*\*\* Kontrol ve DMBA+kakule grupları arasında vücut ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,012) (p>0,05).

\*\*, \*\*\* DMBA ile DMBA+kakule arasında vücut ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı (p=0,529) (p<0,05).



**Şekil 11:** Deney Sonrası(90.Gün) Gruplar Arası Vücut Ağırlıkları

**Tablo 20.** Her bir grubun deney öncesi (sıfıncı gün) ve deney sonrası (90. gün) ölçülen vücut ağırlıklarının karşılaştırılması (Wilcoxon Test) ile ilgili istatistiksel sonuçlar

Vücut Ağırlıkları (g)		
GRUP ADI	n	P DEĞERİ
GRUP 1 (Kontrol)	8	0,005*
GRUP 2 (DMBA)	10	0,012*
GRUP 3 (DMBA+Kakule)	10	0,005*

\*Deney öncesi ve sonrası Kontrol, DMBA ve DMBA+kakule grupları arasında vücut ağırlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türü olan meme kanserinin, 2008 yılı itibariyle diğer kanser türlerine oranla kadınlarda görülme oranının %23'ünü, (88,89)kanser nedeniyle gerçekleşen ölüm oranlarının ise %14'ünü oluşturduğu tespit edilmiştir (89).Meme kanserinin teşhis ve tedavisinde kaydedilen gelişmelere rağmen bu hastalıktan kaynaklanan ölüm oranları son 20 yıl içerisinde artış göstermiştir (90,91).Son on yıl boyunca bu hastalığın tedavisinde kullanılan pek çok ilaç geliştirilmiştir.Bu ilaçlar arasında vinorelbin, paklitaksel, dosetaksel, letrozol, anastrozol gibi ilaçlar sayılabilir (92).Bu şekilde kullanılan ve yeni uygulanan anti-tümör ilaçları ile kanser kemoterapisi hızla gelişmekte ve böylelikle pek çok kanser türü üzerinde daha pozitif sonuçlar elde edilmektedir.Çoğunlukla çeşitli kanser türleri üzerinde uygulanan kemoterapi başarılı sonuçlar doğururken, bazı durumlarda bu ilaçlar normal doku ve hücreler üzerinde yan etkiler oluşturmaktadır.Ayrıca vücudun ilaca karşı geliştirdiği direnç sonucunda da tedavi etkili olamamaktadır.Klinik olarak da çok ciddi bir problem olan ilaç direncinin sebepleri ve mekanizmaları hâlihazırda araştırılmakta olan bir konu olarak önem arz etmektedir.Hücrenin apoptoz ya da anti-apoptoz yolunu seçmesi tamamen ilaca karşı göstermiş olduğu hassasiyetle veya dirençle ilgilidir (93).Bazen çeşitli anti-tümör ajanları vasıtasıyla kanser hücrelerinde aktif hücre ölüm mekanizması olan apoptoz başlatılabilmektedir (94).Ancak bazı durumlarda apoptozun durdurulması ya da engellenmesi söz konusu olmakta bu durum da meydana gelen ilaç direncinin nedeninin ne olduğunu ortaya koymaktadır (93).Kemoterapötik ajanların amacı, normal hücrelere göre oldukça hızlı büyüyen ve çoğalan neoplastik hücreleri proliferatif dönemde iken tahrip edip ortadan kaldırmaktır.Ancak bunu yaparken bazı normal hücreler bile kemoterapiden etkilenmekte ve bu durum da yan etkilere neden olmaktadır.Yan etkilerden de en çok kan hücreleri, gastrointestinal sistemdeki hücreler, kıl folikülleri, spermeler, kalp, mesane, böbrekler, akciğerler ve sinir sistemi organları gibi hayati organlar etkilenmektedir (95).Bu nedenle parenteral veya oral yolla alınan farklı yapı ve özellikteki antioksidan maddeler yardımıyla ROS düzeyleri azaltılmaya ve antioksidan aktiviteleri arttırılarak kemoterapötiklerin oluşturduğu muhtemel yan etkiler azaltılmaya veya tamamen önlenmeye çalışılmaktadır (95).Ratlarda meme kanseri araştırmalarına bazı türlerde spontan meme tümörlerinin oluştuğunun farkına varılmasıyla başlanmıştır (96).

7,12-DMBA polisiklik aromatik hidrokarbon sınıfı bileşiklerden olup potent bir karsinojen ajandır.7,12-DMBA hem metabolitleri üzerinden Deoksiribonükleik asit (DNA) ile doğrudan etkileşerek hem de yarattığı oksidatif stres aracılığıyla özellikle meme ve deri

tümörü oluşumunda önemli rol oynamaktadır (4).Ratlarda meme kanseri modelinde, DMBA gibi polisiklik hidrokarbonlar kullanılmaktadır.Bu maddeyle oluşturulan tümörler histolojik ve biyolojik olarak insandaki lezyonlara benzemektedir.Tümör indüksiyonu hedef dokuya özeldir ve bir veya birkaç dozda kolayca sağlanabilmektedir.Bu karsinojen meme adenokarsinomlarının gelişmesini sağlarken, uygulanan hayvanlarda herhangi bir sistemik toksisiteye rastlanmamaktadır (4,5,6).

Reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesi ve membran lipidlerinin peroksidasyonu, normal biyokimyasal süreci etkileyerek kanser oluşumunun başlangıcı ile ilişkilidir.Serbest radikallerin üretimi, hedef doku ve hücredeki antioksidan seviyenin azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin uyarılması kanser oluşumunda önemli rol oynamaktadır (97).Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonun oluşma sıklığı, kanser oluşma süreciyle ilişkilidir (98), MDA düşük moleküler ağırlıklı bir aldehittir ve serbest radikallerin çoklu doymamış yağ asitlerini etkilemesiyle de üretilebilir.MDA, oksidatif hasarın önemli bir göstergesi olup kanser gelişimi esnasında antioksidanların düzenlenmesi ve lipid peroksidasyonunda önemli rol oynar (99).Tarafımızdan yürütülen bu çalışmada, DMBA uygulanan grubun MDA seviyesinin kontrol grubuna oranla daha fazla olduğunu, DMBA+Kakule grubunda ise MDA seviyesinin kontrolden daha düşük olduğu tespit edilmiştir.Çalışmada, meme dokusu MDA düzeyinin kakule suplemantasyonu ile düşürüldüğü tespit edilmiştir (Şekil 9).Arulkumaran ve arkadaşları (100), DMBA uygulamasının karaciğer dokusuna ait MDA düzeyinin arttığını bildirmişlerdir.Bishayee ve arkadaşları da (101), DMBA ile oluşturdukları meme kanserinde karaciğerdeki MDA düzeyinin yükseldiğini tespit etmişlerdir.Mishra ve ark. (102) artan GSH seviyesinin, serbest radikalleri nötralize ederek DMBA ile uyarılmış meme kanserinin inhibisyonunu sağladığını bildirmişlerdir.

İnsan meme tümöründe de MDA düzeyi araştırılmıştır.Huang ve ark. (103), Portakal ve ark. (104), Wang ve ark. (105) meme kanserinde MDA düzeyinin önemli derecede yükseldiğini ve meme kanserine bağlı olarak serum ve dokuda oksidatif stresin arttığını bildirmişlerdir.Postmenapozal dönemde meme kanserli kadınlarda MDA konsantrasyonundaki artışın tamoksifen tedavisi ile azaldığı gösterilmişti (106). Meme, kolon ve prostat kanserli hastalarda prooksidan-antioksidan düzeyindeki değişikliklere bağlı olarak oluşan oksidatif stresin malin hastalıklarla ilişkisi olabileceği bildirilmiştir (107). Kumaraguruparan ve ark. (73) meme kanserinde doku lipid peroksidasyon artışının artmış antioksidan kapasite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Bu tez çalışmamızda DMBA uygulanan grubun antioksidan enzim kapasitesi (SOD ve CAT) kontrol grubuna oranla daha az olduğunu, DMBA+Kakule grubunda ise antioksidan

enzim kapasitesinin (SOD ve CAT) kontrole yaklaştığı tespit edilmiştir. Kakule suplemantasyonunun, meme dokusundaki antioksidan enzim aktivitelerinin (SOD ve CAT) arttığını tespit edilmiştir (Şekil 7,8). Literatür taramalarında Kakule ve meme kanseri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. O yüzden, çalışma bulgularımızın karşılaştırmasını DMBA ile yapılan çalışma bulgularla kıyaslamaya çalıştık. Yapılan bir çalışmada DMBA uygulanarak oluşturulan Hamsterların yanak keseleri karsinogenezinde, domates ezmesinin etkisi incelenmiş ve deney sonucunda peroksidasyonu ve GSH bağımlı antioksidanlar, tümör, karaciğer ve eritrositlerde ölçülmüştür. Domates ezmesinin uygulanması; lipid proksidasyonunu düzenlemiş GSH ve GSH-bağımlı enzimleri arttırmıştır (108). Choi ve arkadaşları (109), DMBA ile oluşturdukları oksidatif strese GSH düzeyinin arttığı, ratların karaciğer dokusunda, anti-apoptotik Bcl-2nin inhibisyonunu, pro-apoptotik Bax, aktif Kaspaz9 ve aktif Kaspaz3ün ekspresyonlarını arttıran likopen suplemantasyonunun, mitokondriyal hücre ölüm yolağını kullanarak apoptozisi uyardığı, likopenin bu ratlarda MDA'yı azalttığı ve GSH'ı artırdığı bildirilmiştir.

Fitokimyasallar, bitkilerde doğal olarak meydana gelen, 4000 kadar farklı molekülünün tanımlandığı ve çoğunlukla antioksidan özellik gösteren kimyasal bileşiklerdir (110). Etnofarmakolojik olarak, özellikle Hindistan toplumlarında yaygın bir kullanım alanına sahip olan kakule, östrojen reseptörü-alfa'ya olan yüksek bağlanma afinitesi, selektif bir östrojen agonisti olması nedeniyle östrojen yanıtı kanserlerde kemoprevantif etkinliğe sahip olması ile ilişkilendirilmektedir (111,112).

Kakule güçlü bir antioksidan bitkidir, bu yüzden baharatların kraliçesi olarak adlandırılır. Abu-Taweel ve ark (113), kakulenin yavru farelerde gelişim, öğrenme yeteneği ve biyokimyasal parametrelerine üzerine potansiyel etkileri araştırmışlar. Kakule uygulamasıyla, kontrole kıyasla öğrenme ve hafıza tutmayı arttırdığı, monoaminler (DA, 5-HT) ve GSH'ı yükselttiği, MDA ise önemli ölçüde inhibe edildiği bildirilmiştir (113).

Kakule (*Elettaria cardamomum*) ekstratının antidiyabetik, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler sergilemektedir. Goma ve ark. (114) yaptıkları araştırmada, yüksek fruktoz ve yüksek yağlı diyet ile tek bir küçük dozda STZ (25 mg/kg) (T2DM sıçanları) ile sıçanlarda Alzheimer hastalığının benzer etkilerini gösteren bir model oluşturmuştur. Kakule tedavisi hipokampal lipid peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeyini düşürdüğü, SOD ve GSH içeren antioksidan savunma sistemini arttırdığı, hippocampal TNF $\alpha$  ve IL- $\beta$ 1 azalttığı bildirilmiştir (114).

Kakule'nin antioksidan özelliğinin yanısıra kemopreventif ajan olarak kullanılmaktadır (115,116). Kakule enjeksiyonu, DMBA ile tedavi edilen farelerde cilt papillomalarında NF-

KB aktivasyonunu ve down- regüle edilmiş siklo-oksijenaz-2 ekspresyonunu bloke ettiği gösterilmiştir (116).Ayrıca, kakule, Benzo( $\alpha$ )Pyrene ile indüklenen mide tümörü insidansını azaltmış ve farelerde hepatik aktiviteyi önemli ölçüde artırmıştır (116).

Sonuç olarak, Potansiyel kemoterapötik ajan olan kakule, ortaya konulan antioksidan, anti-tümörejenik ya da kemopreventif etkisiyle in vivo ve in vitro moleküler hedefe yönelik olarak kullanılabilir.



## 6.SONUÇ

Kakule'nin meme kanseri oluşumu üzerine etkileri değerlendirildiğinde bu çalışmada elde edilen sonuçlar şu şekildedir.

1. DMBA grubunda, kontrol ve DMBA+Kakule gruplarına kıyasla süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinin azaldığı ( $p<0.05$ ), malondialdehit düzeylerinin arttığı ( $p<0.05$ ) gözlemlendi.
2. DMBA+kakule grupta, DMBA grubuna kıyasla malondialdehit düzeylerinde azalma ( $p<0.05$ ), süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitelerinde artış ( $p<0.05$ ) elde edildi.
3. DMBA+kakule ve kontrol grubu arasında katalaz ve süperoksit dismutaz aktiviteleri yönünden benzer olduğu ( $p>0,05$ ) ancak, DMBA+kakule grubunda malondialdehit düzeyinin kontrol'den düşük ( $p<0,05$ ) olduğu gözlemlendi.
4. DMBA grubunda artmış malondialdehit düzeyleri ve azalmış antioksidan (katalaz, süperoksit dismutaz) kapasitede yetersizlik DMBA'nın oksidatif bir hasara neden olduğu göstermektedir.
5. DMBA+kakule grubunda azalmış malondialdehit düzeyleri ile artmış antioksidan enzim aktivitelerinin, kakule'nin antioksidan özelliği nedeniyle DMBA'nın oluşturduğu oksidatif hasarı azalttığını işaret etmektedir.
6. Bu sonuçlar, DMBA ile indüklenen meme kanserinde kakulenin antioksidan ve antitümörojenik aktiviteye sahip olduğu söylenebilir.

## 7.ÖNERİLER

Kanser tedavisinde yeni açılımlara katkı sağlayacak bu çalışmada elde edilen bulguların, yeni ilaçların ve tedavi ajanlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.Kanser teşhisi konulan bireylerin tedavileri boyunca yaşanan olumsuzlukları ve ilaçların yan etkilerini azaltmaya yönelik, antikanserojen ve antioksidan etkisi olan ilaçların geliştirilmesi, ya da yeni ilaçların oluşturulup kullanılmasında çok önemlidir.

Çalışmamızdan elde edilecek çözüm önerileri özetlendiğinde;

Hastane, laboratuvar çalışmalarında kanser hastalığının tedavisi için araştırmalar yapılmakta olup,yeni tedavi yöntemleri ya da elde bulunan tedavi yöntemlerini iyileştirici yollar üretilip geliştirilmeye çalışılmaktadır.Günümüzde kullanılan kemoterapötiklerin hedef organa iletimi ve doku dışarısında hayati organlara kötü yönde etkileşimi düşünüldüğünde yeni yöntem ve tedavi çeşitliliğinin artırılması büyük önem taşır.Kanser tedavilerinde kullanılan bir çok ilaçların yan etki oluşturmakta olup hücrelerde SOR artışına neden olup hücrelerin çalışma faaliyetlerini etkileyip hücrelerin ölümüne yol açmaktadır.Hedef hücrelerde DNA hasarları hatta mutasyonlarla sonuçlanabilmektedir.Bu etkiler göz önünde bulundurulursa antikanserojen özelliği bulunan maddeler farmakolojik ajanlarla birlikte kullanımı önem kazanmaktadır.Kakule'nin kullanımının meme kanseri oluşumu üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışma neticesinde; histolojik olarak Kakule'nin meme kanseri oluşumunu önlediği gösterildi.İstatiksel sonuçlara bağlı olarak ortaya çıkan bilgiler doğrultusunda Kakule'nin tedavi amaçlı uygulandığı DMBA+kakule grubunda kanser oluşumunu önleyici bir aktivite olduğu belirlendi.Meme kanserinin oluşumunu engelleyerek ve koruyucu olarak kullanılabilir. Kakule'nin, meme kanseri üzerine etkilerini daha detaylı incelemek için daha fazla sayıda denek üzerinde, biyokimyasal incelemeler de eklenerek yapılabilir.



## **KAYNAKLAR**

- 1.**Greenlee RT, Murray T, Boolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- 2.**Fisher B, Osborne CK, Margolesse R, Bloomer W. Neoplasm of the breast. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (Eds), *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5th ed, BC Decker 2000.
- 3.**Kurutas E.B: Endosulfanın fare eritrosit antioksidan sistemleri ve malondialdehit düzeyleri üzerine etkisi. *ÇÜ Tıp Fak. Derg.* 26:14-19 (2001).
- 4.**Maruyama H, Watanabe K, Yamamoto I: Effect of dietary kelp on lipid peroxidation and glutathion peroxidase activity in livers of rats given breast carcinogen DMBA. *Nutr Cancer*, 15, 221-228, 1991.
- 5.**Ip C. Mammary tumorigenesis and chemoprevention studies in carcinogen-treated rats. *J Mammary Gland Biol* 1996; 1: 37-49.
- 6.**Sporn MB, Hong KW. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997; 278: 1073-1077
- 7.**Qiblawi S, Dhanarasu S, Faris MA. Chemopreventive Effect of Cardamom (*Elettaria cardamomum* L.) Against Benzo( $\alpha$ )Pyrene-Induced Forestomach Papillomagenesis in Swiss Albino Mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2015;34(2):95-104.
- 8.**Das I, Acharya A, Berry DL, Sen S, Williams E, Permaul E, Sengupta A, Bhattacharya S, Saha T. Antioxidative effects of the spice cardamom against non-melanoma skin cancer by modulating nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and NF- $\kappa$ B signalling pathways. *Br J Nutr.* 2012 Sep 28;108(6):984-97.
- 9.**Majdalawieh AF, Carr RI. In vitro investigation of the potential immunomodulatory and anti-cancer activities of black pepper (*Piper nigrum*) and cardamom (*Elettaria cardamomum*). *J Med Food.* 2010 Apr;13(2):371-81.
- 10.**Can G. Meme kanserinde yayılım korunma ve erken tanı. [www.saglik.gov.tr/extras/birimler/ksdb/kkmme/MK\\_Bel\\_Yay\\_Kor\\_ET](http://www.saglik.gov.tr/extras/birimler/ksdb/kkmme/MK_Bel_Yay_Kor_ET) 2.ppt
- 11.**D. T. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann R.A, Hartmann P.E. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat* 2005; 206:525-32.

- 12.**Martin RCG, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-nod biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005; 241:1005-15.
- 13.**Vestey SB, Sen C, Calder CJ, Perks CM, Pignatelli M, Winters ZE. p14ARF expression in invasive breast cancers and ductal carcinoma in situ relationships to p53 and Hdm2. *Breast Cancer Res* 2004; 6:571-85.
- 14.**Gatalica Z, Bing Z. Syk tyrosine kinase expression during multistep mammary carcinogenesis. *Croat Med J* 2005; 46(3):372-6.
- 15.**Barça N, Aydın U, Ercan Ö, Araz L. Hematolojik kökenli meme kitleleri. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2002; 8:228-30.
- 16.**Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN. Klinik onkoloji. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları 2000: s.70-81.
- 17.**Gross RE. Breast cancer: Risk factors, screening and prevention. *Semin Oncol Nurs* 2000; 16(3):176-84
- 18.**Gürel DK. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Erişkin Onkoloji, Hematoloji Kliniklerinde Kemoterapi Uygulanan Hastaların Yaşam Kalitesi Ve Bunu Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2007.
- 19.**Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. Melatonin ve kanserle ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi*, 2009, 19: 137-143.
- 20.**Öncel M. Isı şok proteinleri ve kanser. *European Journal of Basic Medical Sciences*, 2012, 2: 16-23.
- 21.**Aslan G. Tümör immünolojisi. *Turkish Journal of Immunology*, 2010, 15: 7-13.
- 22.**Atıcı E. Tıp tarihinde kanser ve lösemi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 2007, 22: 197-204.
- 23.**Somunoğlu S. Meme kanseri: Belirtileri ve erken tanıda kullanılan tarama yöntemleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 2009, 4: 103-122.
- 24.**Saip P, Keskin S, Özkan M, Kaplan MA, Aydoğan F, Demirağ GG, Uzunoğlu S, Engin H, Başaran G, Güler N, Uygun K, Demirkan B, Özdemir F, Çubukçu E, Salepçi T, Çiçin İ. Türkiye’de meme kanserli hastaların tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım hızı; çok merkezli gözlemsel çalışma. *The Journal of Breast Health*, 2011, 7: 109-117.

- 25.**T.C. Sağlık Bakanlığı. Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de Kanseri Kontrolü.[http://onkofar.com/vImages/pdfler/2009\\_Turkiyedekanserkontrolu.pdf](http://onkofar.com/vImages/pdfler/2009_Turkiyedekanserkontrolu.pdf). 15 Temmuz 20113.
- 26.**National Cancer Institute. Stages of Breast Cancer. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page2>. 30.06.2013.
- 27.**Kosova F, Arı Z. Adipositokinler ve meme kanseri. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2008, 22: 377-384.
- 28.**Somunoğlu S. Meme kanserinde risk faktörleri. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2007, 2: 1-12.
- 29.**Martin AM, Weber BL. Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2000, 92: 1126-1135.
- 30.**Martin SP, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE. Increased cell division as a cause of human cancer. Cancer Research, 1990, 50: 7415-7421.
- 31.**Altunkaynak BZ, Ünal D, Aksak S, Ünal B. Östrojen hormonu ve menopoz. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi, 2012, 29: 252-256.
- 32.**Russo J, Lareef MH, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2003, 87: 1-25.
- 33.**Ozan ST, Yaralıoğlu S, İleri T, Halifeoğlu İ. Akkaraman ve ivesi koyunlarında, gebelikte ve doğumdan sonra eritrosit, tükürük ve serum arginaz aktiviteleri ile serum üre ve östrojen düzeyleri. Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences, 1999, 23: 345-350.
- 34.**Heneweer, M., Muusse, M., Dingemans, M., de Jong, P. C., van den Berg, M. ve Sanderson, J. T. (2005). Co-culture of primary human mammary fibroblasts and MCF-7 cells as an in vitro breast cancer model. Toxicol Sci, 83(2), 257-263.
- 35.**Ni, M., Chen, Y., Lim, E., Wimberly, H., Bailey, S. T., Imai, Y., Rimm, D. L., Liu, X. S. ve Brown, M. (2011). Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. Cancer Cell, 20(1), 119- 131.
- 36.**Kyprianou, N., English, H. F., Davidson, N. E. ve Isaacs, J. T. (1991). Programmed cell death during regression of the MCF-7 human breast cancer following estrogen ablation. Cancer Res, 51(1), 162-166.

- 37.**Jaattela, M., Benedict, M., Tewari, M., Shayman, J. A. ve Dixit, V. M. (1995). Bcl-x and Bcl-2 inhibit TNF and Fas-induced apoptosis and activation of phospholipase A2 in breast carcinoma cells, *Oncogene*, 10, 2297-2305.
- 38.**Rajasethupathy, P., Antonov, I., Sheridan, R., Frey, S., Sander, C., Tuschl, T. ve Kandel, E. R. (2012). A role for neuronal piRNAs in the epigenetic control of memory-related synaptic plasticity. *Cell*, 149(3), 693-707.
- 39.**Jordan, V. C. ve Murphy, C. S. (1990). Endocrine Pharmacology of Antiestrogens as Antitumor Agents. *Endocrine Reviews*, 11(4), 578- 610.
- 40.**Inkster, S., Yue, W. ve Brodie, A. (1995). Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 80(6), 1941-1947.
- 41.**Hahm, H. A. ve Davidson, N. E. (1998). Apoptosis in the mammary gland and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 5(3), 199-211.
- 42.**Aydemir B, Sarı EK. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2009, 2: 56-60.
- 43.**Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2000, 1: 52-58.
- 44.**Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Türk Biyokimya Dergisi*, 2006, 31: 51-56.
- 45.**Yokuş B, Çakır DÜ. Kanser biyokimyası. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2012, 1: 7-18.
- 46.**Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *Federation of European Biochemical Societies*, 1991, 281: 9-19.
- 47.**Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*, 2006, 5: 14-22.68
- 48.**Hekimoğlu A. Likopenin antikarsinojenik etki mekanizmaları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 2010, 25: 57-62.
- 49.**Özel Y. Ratlarda Karaciğer İskemi/Reperfüzyon Hasarında Grape Seed Proanthocyanidin'in Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi. *Haydarpaşa Numune Eğitim Ve*

Araştırma Hastanesi, 5. Genel Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı, 2006.

**50.**Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Frontiers in Bioscience*, 2005, 10: 1881-1896.

**51.**Chan SW, Nguyen PN, Ayele D, Chevalier S, Aprikian A, Chen JZ. Mitochondrial DNA damage is sensitive to exogenous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> but independent of cellular ROS production in prostate cancer cells. *Mutation Research*, 2011, 716: 40-50.

**52.**Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JPL. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *OsteoArthritis and Cartilage*, 2003, 11: 747-755.

**53.**Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, Kang D, Suematsu N, Nakamura K, Utsumi H, Hamasaki N, Takeshita A. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circulation Research*, 2001, 88: 529-535.

**54.**Sarıkaya G. Alüminyum İle Oluşturulan Sıçan İnce Bağırsak Toksikitesi Üzerinde Melatoninin Rolü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2011.

**55.**Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1998, 75: 199-212.

**56.**Reiter RJ. Melatonin: Lowering the high price of free radicals. *Physiology*, 2000, 15: 246-250.

**57.**Szentivanyi A, Szentivanyi J: İmmünite, immünolojik inflamasyon ve aşırı duyarlılığın hücrel ve moleküler temelleri. Sodeman's Fizyopatoloji. Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara (1991).

**58.**Yüzer H: Ketamin, tiyopental, propofol, etomidat ve intralipidin böbrek iskemi reperfüzyon hasarına etkileri. Uzmanlık tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Kahramanmaraş (2008).

**59.**Atlı Y, İntestinal iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde alfa lipoik asit ve qersetin'in koruyucu etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi. Kahramanmaraş (2009).

**60.**Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*. 2016 Jul 25;15(1):71.

- 61.**Yılmaz, S., Sofuoğlu, K., Delikara, N., Çetinkaya, T., Yılmaz, E. (2008). Semende Reaktif Oksijen Türevleri ve Antioksidanlar. Zeynep Kamil Tıp Bülteni, 39(3), 131-135
- 62.**Çaylak, E., Halifeoğlu, İ. (2010). Kurşunun Çocuklardaki Antioksidan Enzim Üzerine Etkileri ve Antioksidanların Tedavi Edici/ Koruyucu Rolü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 53, 159-173.
- 63.**Ross D.1988. Glutathione, free radicals and chemotherapeutic agents. Pharmacol Ther; 37: 231–249.
- 64.**González-Pérez O, Moy-López NA, Guzmán-Muñiz J. 2008.[Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid. An antioxidant synergy with potential for preventive medicine] Rev Invest Clin; 60: 58-67.
- 65.**Silalahi J. 2002.Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. Asia Pac J Clin Nutr; 11: 79-84.
- 66.**Virág L, Szabó C. 2002.The therapeutic potential of poly(ADP-ribose)polymerase inhibitors. Pharmacol Rev; 54: 375-429.
- 67.**Kaya Y. Siyatik Sinirin Farklı Hasar Modellerinde Melatonin Uygulamasının Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisinin Ultrastrüktürel Ve Biyokimyasal İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Antalya: Akdeniz Üniversitesi, 2011.71
- 68.**Özçelik F, Erdem M, Bolu A, Gülsün M. Melatonin: Genel özellikleri ve psikiyatrik bozukluklardaki rolü. Current Approaches in Psychiatry, 2013, 5: 179-203.
- 69.**Kuş MA. Sıçanlarda Formaldehit Maruziyetiyle Testislerde Oluşan Morfolojik Değişiklikler Üzerine Melatonin Hormonunun Koruyucu Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, 2006.
- 70.**Reiter RJ, Korkmaz A. Clinical aspects of melatonin. Saudi Medical Journal, 2008, 29: 1537-1547.
- 71.**Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2003, 17: 273-285.

- 72.**De Zwart, L.L., Meerman, J.H.N., Commandeur, J.N.M., and Vermeulen, N.P.E. 1999. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 26: 202–226.
- 73.**Kumaraguruparan R, Subapriya R, Viswanathan Nagini S. (2002) Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clin Chim Acta.* 325, 165-170.
- 74.**Özben, T. (2006). Oxidative Stres and Apoptosis: Impact on Cancer Therapy. *J Pharm Sci,* 96(9), 2181-96.
- 75.**Ertekin, A., Türel, İ., Oto, G., Çelikezen, F.Ç., Yaşar, S. (2008). Isırgan Otuunun Dimetilbenzantrazen Uygulanan Tavşanlarda Lipit Peroksidasyonu, Antioksidan Maddeler ve Nitrit-Nitrat Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi,* 2, 11-15 53
- 76.**Koçtürk, S.(Ekim 2009). Oksitadif Stresin Sinyal İletim ve Apoptoz Mekanizmalarında Önemi [Poster]. XXI. Ulusal Biyokimya Kongresi, İstanbul. 6
- 77.**Lim, V., Korourian, S., Todorova, V.K., Kaufmann, Y., Klimberg, V.S. (2008). Glutamine Prevents DMBA-induced Squamous Cell Cancer. *Oral Oncology,* 45, 148-155.
- 78.**Özelçi Kavas, G. (1994). Reaktif Oksijen Metabolitlerine Fizyopatolojik Yaklaşım. *Ankara Tıp Mecmuası;* 47, 579-592
- 79.**Baytop T. (1999): *Therapy with Medicinal Plants in Turkey.* 2nd Edition, İstanbul,NobelTıpKitabevleri,p:242-242..
- 80.**Akgül A. (1993): *Baharat Bilimi & Teknolojisi.* Birinci Baskı, Ankara, Gıda Teknolojisi Derneği Yayınları No: 15, Ankara, p:91-93
- 81.**Özgülen H. (1998): *İksir-i Şifa.* Timaş Yayınları, İstanbul, p: 301-302.
- 82.**Pamuk A. (1998): *Şifalı Bitkiler Ansiklopedisi.* Pamuk Yayıncılık ve Matbaacılık, İstanbul, p: 648.
- 83.**Jamal A, Javed K, Aslam M, Jafri MA.(2006): Gastroprotective effect of cardamom, *Elettaria cardamomum* Maton. fruits in rats. *J Ethnopharmacol,* 103(2): 149-153
- 84.**Suneetha WJ, Krishnakantha TP.(2005): Cardamom extract as inhibitor of human platelet aggregation. *Phytother Res,* 19(5): 437-440.
- 85.**<https://hthayat.haberturk.com/saglik/organik/haber/1057692-kakule-nedir-faydaları-nelerdir>.

**86.**<https://www.faydalari.com/kakulenin-faydalari>

**87.**Association, W.M. (2001) World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, 79 (4), 373.

**88.**Duijts SFA, Faber MM, Oldenburg HSA, Beurden M, Aaronson NK.

Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors-a meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 2011, 20: 115-126.

**89.**Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61: 69-90.

**90.**Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF.

Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, 100: 3983-3988. 75

**91.**Andre F, Broglio K, Pusztai L, Berrada N, Mackey JR, Nabholz JM, Chan S, Hortobagyi GN. Estrogen receptor expression and docetaxel efficacy in patients with metastatic breast cancer: A pooled analysis of four randomized trials. *The Oncologist*, 2010, 15: 476-483.

**92.**Muss HB, Case LD, Richards F, White DR, Cooper MR, Cruz JM, Powell BL, Spurr CL, Capizzi RL. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *The New England Journal Of Medicine*, 1991, 325: 1342-1348.

**93.**Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, Kabbaj O, Spano JP, Marsiglia H, Rouzier R, Delaloge S, Spielmann M. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *Journal Of Clinical Oncology*, 2004, 22: 3302-3308.

**94.**Tsuruo T, Naito M, Tomida A, Fujita N, Mashima T, sakamoto H, Haga N. Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Science*, 2003, 94: 15-21.

**95.**Kaufmann SH, Earnshaw WC. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Experimental Cell Research*, 2000, 256: 42-49.

**96.**Türk G. Kemoterapötiklerin erkek üreme sistemi üzerindeki yan etkileri ve koruyucu stratejiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2013, 17: 73-92.



- 97.**Huang, Y.L., Sheu, J.Y Lin, T.H., 1999, Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer, *Clin. Biochem*, 32, 3136.
- 98.**Khanzode, S.S., Muddeshwar, M.G., Khanzode, S.D., Dakhale, G.N., 2004, Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer, *Free Rad. Res.*, 38, 81-85.
- 99.**Kolanjiappan, K., Manohran, S., Kayalvizhi, M., 2002, Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients, *Clin. Chim. Acta*, 326, 143-149.
- 100.**Arulkumarana, S., Ramprasatha, V.R., Shanthib P., Sachdanandam P., 2007, Alteration of DMBA-induced oxidative stress by additive action of a modified indigenous preparation Kalpaamruthaa, *Chemico-Biological Interactions*, 167, 99-106.
- 101.**Bishayee, A., Oinam, S., Basu, M. and Chatterjee, M., 2000, Vanadium chemoprevention of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary carcinogenesis: probable involvement of representative hepatic phase I and II xenobiotic metabolizing enzymes, *Breast Cancer Research and Treatment*, 63, 133-145.
- 102.**Mishra, P., Kar, A., Kale, R. K., 2009, Prevention of chemically induced mammary tumorigenesis by daidzein in pre-pubertal rats: the role of peroxidative damage and antioxidative enzymes, *Mol Cell Biochem*, 325, 149-157.
- 103.**Huang Y, Sheu J, Lin T. (1999) Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem* 32, 131-136.
- 104.**Portakal O, Ozkaya O, Inal ME, Bozan M, Sayek I. (2000) Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem*. 33, 279-284.
- 105.**Wang M, Dhingra K, Hittelman WN, Liehr JG, Andrade M, Li D. (1996) lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde-DAN adducts in human breast tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5, 705-710.
- 106.**Thangaraju M. (1994) Effect of tamoxifen on lipid peroxide and antioxidative system in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 74, 78-82.
- 107.**Zachara B, Maclag A, Marchaluk E, Nowichi A. (1993) Selenium, glutathione and glutathione peroxidase in blood and tissues of breast cancer patients. In: Anke M, Meissner D, Mills CF, editors. *Trace elements in man and animals*. New York: TEMA Verlag MediaTouristik. 789-793.

- 108.** Bhuvaneswari, V., Velmurugan, B., Nagini, S., 2004, Dose-response effect of tomato paste on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis, *Journal of Experimental & Clinical Cancer*, 23,2, 24149.
- 109.** Choi, E. J., 2008, Antioxidative effects of hesperetin against 7,12dimethylbenz(a)anthracene-induced oxidative stress in mice, *Life Sciences*, 82, 10591064.
- 110.** Lee GA, Hwang KA, Choi KC. Roles of dietary phytoestrogens on the regulation of epithelial-mesenchymal transition in diverse cancer metastasis. *Toxins* 2016; 24; 8: 162.
- 111.** Pelekanou V, Leclercq G. Recent insights into the effect of natural and environmental estrogens on mammary development and carcinogenesis. *Int J Dev Biol* 2011; 55: 869-878.
- 112.** Real M, Molina-Molina JM, Jimenez J, Diéguez HR, Fernández MF, Olea N. Assessment of hormone-like activities in Ginkgo biloba, Elettaria cardamomum and Plantago ovata extracts using in vitro receptor-specific bioassays. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2015;32(9):1531-41
- 113.** Abu-Taweel GM. Cardamom (*Elettaria cardamomum*) perinatal exposure effects on the development, behavior and biochemical parameters in mice offspring. *Saudi J Biol Sci.* 2018 Jan;25(1):186-193.
- 114.** Gomaa AA, Makboul RM, El-Mokhtar MA, Abdel-Rahman EA, Ahmed IA, Nicola MA. Terpenoid-rich Elettaria cardamomum extract prevents Alzheimer-like alterations induced in diabetic rats via inhibition of GSK3 $\beta$  activity, oxidative stress and pro-inflammatory cytokines. *Cytokine.* 2019 Jan;113:405-416.
- 116.** Das, I.; Acharya, A.; Berry, D.L.; Sen, S.; Williams, E.; Permaul, E.; Sengupta, A.; Bhattacharya, S.; Saha, T. Antioxidative effects of the spice cardamom against non-melanoma skin cancer by modulating nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and NF-kappa B signalling pathways. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 984–997.
- 117.** Qiblawi S, Dhanarasu S, Faris MA. Chemopreventive Effect of Cardamom (*Elettaria cardamomum* L.) Against Benzo( $\alpha$ )Pyrene-Induced Forestomach Papillomagenesis in Swiss Albino Mice. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2015;34(2):95-104.

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Tablo 1:</b> Serbest radikallerin kaynakları.....	11
<b>Tablo 2:</b> Protein standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı.....	28
<b>Tablo 3:</b> Doku örneğinde protein tayini için tüplerin hazırlanışı .....	29
<b>Tablo 4:</b> MDA standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı .....	30
<b>Tablo 5:</b> Dokuda MDA düzeyinin tayini için tüplerin hazırlanışı.....	31
<b>Tablo 6:</b> SOD standart eğri çizimi için tüplerin hazırlanışı .....	33
<b>Tablo 7:</b> SOD standart eğri çizimi için kuvars küvetlerin hazırlanışı.....	33
<b>Tablo 8:</b> Dokuda SOD aktivite tayini için kuvars küvetlerin hazırlanışı .....	34
<b>Tablo 9:</b> Dokuda CAT aktivite tayini için kuvars küvetlerinin hazırlanışı.....	36
<b>Tablo 10:</b> Tüm Grupların Meme Dokusunda SOD Aktivitesi.....	38
<b>Tablo 11:</b> Tüm Grupların Meme Dokusunda CAT Aktivitesi.....	38
<b>Tablo 12:</b> Tüm Grupların Meme Dokusunda MDA Düzeyleri .....	39
<b>Tablo 13:</b> Deney Öncesi Tüm Gruplardaki Vücut Ağırlıkları .....	39
<b>Tablo 14:</b> Deney Sonundaki Tüm Gruplardaki Vücut Ağırlıkları .....	40
<b>Tablo15:</b> Tüm Gruplarda Meme Dokusu SOD Aktivitesinin İstatistik Sonuçları .....	40
<b>Tablo 16:</b> Tüm Gruplarda Meme Dokusu CAT Aktivitesinin İstatistik Sonuçları.....	41
<b>Tablo 17:</b> Tüm Gruplarda Meme Dokusu MDA Düzeylerinin İstatistik Sonuçları .....	42
<b>Tablo18:</b> Deney Öncesi (Sıfıncı. Gün) Tüm Gruplarda Vücut Ağırlıklarının İstatiksel Sonuçları .....	43
<b>Tablo19:</b> Deney Sonrası (90.Gün) Tüm Gruplarda Vücut Ağırlıklarının İstatiksel Sonuçları	44
<b>Tablo 20:</b> Her bir grubun deney öncesi (sıfıncı gün) ve deney sonrası (90. gün) ölçülen vücut ağırlıklarının karşılaştırılması (Wilcoxon Test) ile ilgili istatistiksel sonuçlar..	45

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
Şekil 1: Hidrojen peroksit oluşumu .....	12
Şekil 2: Antioksidan savunma mekanizmaları.....	12
Şekil 3: DMBA (7,12 dimetilbenz[a]antrasen).....	17
Şekil 4: Protein standart eğrisi .....	28
Şekil 5: MDA standart eğrisi grafiği.....	31
Şekil 6: SOD Standart eğrisi .....	34
Şekil 7: Gruplar arası SOD aktiviteleri.....	41
Şekil 8: Gruplar arası CAT aktiviteleri.....	42
Şekil 9: Gruplar arası MDA düzeyleri .....	43
Şekil 10: Deney Öncesi(Sıfırncı Gün) Gruplar Arası Vücut Ağırlıkları .....	44
Şekil 11: Deney Sonrası(90.Gün) Gruplar Arası Vücut Ağırlıkları .....	45

## RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no</u>
<b>Resim 1:</b> Memenin anatomik yapısı .....	3
<b>Resim 2:</b> Meme dokunun fizyolojik değişimi .....	4
<b>Resim 3:</b> A:Duktal karsinom in situ/invaziv B:Lobüler karsinom invaziv C:Duktal karsinom invaziv D: Duktal karsinom in situ/invaziv .....	7
<b>Resim 4:</b> Kakule bitkisi .....	19
<b>Resim 5:</b> Kakule Bitkisinin Tohumu .....	20
<b>Resim 6:</b> Deney Aşamaları .....	26





# EKLER DİZİNİ

## KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	7,12-DMBA ile Oluşturulmuş Meme Kanseri Modelinde Kakule Bitkisinin Koruyucu Etkisi	
	Başvuru Tarihi	06.02.2017	
	Protokol No	04	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Başvuru Formu	
	Dili	Türkçe	
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2017/02	Karar No: 01	Tarih: 14.03.2017
	Prof.Dr. Ergül Belge KURUTAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleşmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.		

<b>K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU</b>	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Yrd.Doç.Dr.Akif Hakan KURT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Araştırma ile ilişki (*)		Katılım (**)		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Akif Hakan KURT Başkan	Tıbbi Farmakoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma İNANÇ TOLUN Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Mehmet BOŞNAK Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ŞAHİN Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İsmail ORHAN Üye	KBB	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mehmet ACIPAYAM Üye	Kalp Damar Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atilla YOLDAŞ Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İdris ALTUN Üye	Beyin ve Sinir Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Mehmet DEMİR Üye	Anatomi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gökçe GİŞİ Üye	Anestezi ve Rean.	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN Üye	İç Hastalıkları (Nefroloji)	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Vet.Hek. Faruk YILDIZ Üye	Veteriner	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mehmet Emin DARENDELİ Üye	Avukat	Serbest	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mustafa ÇANSARAN Üye	Mühendis	Tarım İl Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
ŞERH (VARSA)							

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

## **ÖZGEÇMİŞ**

### **Kişisel Bilgiler**

Adı Soyadı : EMİNE ÇOMAKTEKİN  
Uyruğu : TC  
Doğum tarihi ve yeri : KAHRAMANMARAŞ  
Medeni hali : EVLİ  
Telefon : 05536476607  
Faks :  
e-posta : saricicekemine.es@gmail.com

### **Eğitim**

<b>Derece</b>	<b>Eğitim Birimi</b>	<b>Mezuniyet Tarihi</b>
Yüksek Lisans	KSÜ/Sağlık Bilimleri Tıbbi Biyokimya	-
Lisans	KSÜ/Fen Edebiyat Fakültesi-Biyoloji Bölümü	2014
Lise	Kahramanmaraş Lisesi	2008

### **İş Denevimi**

<b>Yıl</b>	<b>Yer</b>	<b>Mezuniyet Tarihi</b>
------------	------------	-------------------------

### **Yabancı Diller**

İngilizce

### **Hobiler**

Doğa bilimleri, basketbol, yüzme, tenis

### **Projeler**

#### **A.SÖZLÜ SUNUM:**

Orak Hücre Anemi Hastalarında S100 Ve Tau Protein Konsantrasyonlarının Değerlendirilmesi (Evaluation Of S100b And Tau Protein Concentrations In Sickle Cell Disease)

#### **B.POSTER SUNUM:**

Beta Talasemi Majör Hastalarında Asetilkolinesteraz Aktivitesi Ve Malondialdehit Düzeylerinin Değerlendirilmesi