



**T.C.**

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOKSORUBİSİN'E BAĞLI ORTAYA ÇIKAN KEMO-BEYİN**  
**ÜZERİNDE *NİGELLA SATİVA*'NİN RATLARDA KORUYUCU**  
**ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hatice CAN**

**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK**

**BOLU - 2019**

**T.C.**  
**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DOKSORUBİSİN'E BAĞLI ORTAYA ÇIKAN KEMO-BEYİN**  
**ÜZERİNDE *NİGELLA SATİVA*'NİN RATLARDA KORUYUCU**  
**ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hatice CAN**  
**Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK**

**BOLU - 2019**



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman istifade ettiğim başta Anabilim Dalı başkanı çok kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Haluk ŞAVLI'ya ve çok kıymetli hocalarım, Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV, Doç. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Esra Nur ÂDEMOĞLU DİLEKÇİ, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali KÖSEKLİ, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zahid KOÇAK'a eğitim hayatım boyunca verdikleri destek ve katkılarından dolayı, tez hocam Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK'e eğitimim süresindeki katkılarından ve tez sürecinde bana verdiği destekten ötürü sonsuz saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca bana hayatım boyunca verdikleri maddi ve manevi desteğin yanı sıra, benim bu günlere ulaşmamda her türlü katkılarından dolayı, çok kıymetli annem Halime İLASLAN ve babam Hidayet İLASLAN'a; hayat arkadaşım, değerli eşim, meslektaşım Öğr. Gör. Dr. Güray CAN'a; sevgili ablam Elif DEMİREL'e her türlü desteği ve katkılarından ötürü sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Hatice CAN**

## ÖZET

**Giriş:** Meme kanseri, kadınlarda görülen en sık kanser olmakla birlikte kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin de en sık nedenidir. Son dönemlerde erken tanı ve tedavi ile mortalitede azalma izlenmektedir. Kullanılan kemoterapi ilaçlarının kanser hücrelerine selektivitesi düşüktür, büyük bir kısmının ciddi sitotoksik yan etkileri mevcuttur. Meme kanserinde uzun süredir kullanılan doksorubisinin de bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler içinde, uzun dönemde kognitif fonksiyonların bozulmasıyla kendisini gösteren kemobeyine pratikte sıklıkla karşılaşılmaktadır. Deneysel çalışmalarda kemobeyin üzerine etkisi araştırılan birçok molekül bulunmaktadır. Antioksidan özelliğe sahip *Nigella sativa* (çörekotu)'nın birçok hastalıkta olumlu etkisinin olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. *Nigella sativa*'nın doksorubisine bağlı oluşan kemobeyin üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

**Amaç:** Çalışmamızda deneysel hayvan modelinde doksorubisin ilişkili kemobeyin üzerine *Nigella sativa*'nın etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 24 adet dişi *Wistar Albino* cinsi rat kullanıldı. Ratlar, her grupta 8 hayvan olacak şekilde rastgele kontrol, doksorubisin ve doksorubisin+*Nigella sativa* gruplarına dağıtıldı. Kemobeyin indüksiyonu doksorubisin ile yapıldı. Doksorubisin, intraperitoneal olarak 5 miligram/kilogram/gün dozunda, 1. 8. ve 15. günler olmak üzere 28 gün boyunca toplamda 3 defa verildi. *Nigella sativa* ekstraksiyonu etanol metoduyla yapıldı. *Nigella sativa* özütü oral olarak gavaj ile 400 miligram/kilogram/gün dozunda 28 gün boyunca hergün verildi. Ratlar, 1. 2. 3. 4. ve 5. haftalarda haftada bir defa tartıldı. Kemobeyin şiddeti 29. günde açık alan testi, 30. ve 31. günlerde pasif sakınma testi ile değerlendirildi. Açık alan testinde toplam aldıkları mesafe, hareketli ve hareketsiz süreler ile epizot sayıları, ortalama ve maksimum hızları, geçtikleri çizgi sayısı, merkez ve kenar alana giriş sayıları, bu alanlarda geçirdikleri toplam süre ile hareketli ve hareketsiz süreler, ortalama hızları ve aldıkları mesafeler kaydedildi. Pasif sakınma testinde birinci gün karanlık odada elektrik uyarısı verildi. İkinci gün karanlık odaya geçme süresi test edildi.

Karanlık odaya geçmeyenler öğrenmiş kabul edildi. Ratlarda öğrenme oranları hesaplandı. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Anlamlı ( $p$ ) değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Doksorubisin grubunda hareketli ve hareketsiz epizot sayıları ile aktif ve inaktif epizot sayıları kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış (herbiri için  $p<0,05$ ), kenar ve merkez alanlara giriş sayıları ile merkez alanda alınan mesafe kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştı (herbiri için  $p<0,05$ ). Kenar alanda alınan süre kontrol grubuna göre doksorubisin grubunda daha az, merkez alanda geçirilen toplam süre ile hareketli süre daha fazla olmasına rağmen fark anlamlı değildi (herbiri için  $p>0,05$ ). Doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda kenar ve merkez alanlara giriş sayıları, merkez alanda alınan mesafe, merkez alanda geçirilen toplam süre ile hareketli süre doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede azalmış (herbiri için  $p<0,05$ ), aktif ve inaktif epizot sayıları ile kenar alanda geçirilen süre ise anlamlı derecede artmıştı (herbiri için  $p<0,05$ ). Hareketli ve hareketsiz epizot sayıları doksorubisin grubuna göre doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda daha fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Doksorubisin+*Nigella sativa* grubu ile kontrol grubu arasında hiçbir parametrede anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Bütün gruplarda, kenar alanda geçirilen süre ve alınan mesafe, merkez alandaki süre ve mesafeye göre anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). Bütün gruplarda merkez alandaki ortalama hız, kenar alandaki ortalama hızdan, merkez alandaki hareketli süre merkez alandaki hareketsiz süreden, toplam aktif epizot sayısı da inaktif epizot sayısından anlamlı derecede daha fazlaydı ( $p<0,05$ ). Toplam hareketli ve hareketsiz süreler, alınan toplam mesafe ve baş mesafesi, ortalama ve maksimum hızlar, çizgiyi geçme sayıları, kenar alandaki hareketli ve hareketsiz süreler, merkez alandaki hareketsiz süre, kenar ve merkez alanlardaki ortalama hızlar ile kenar alanında alınan mesafe açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (herbiri için  $p>0,05$ ). Bütün gruplarda toplam hareketli süreler ile hareketsiz süreler, kenar alandaki hareketli süreler ile hareketsiz süreler, toplam hareketli epizot sayılar ile hareketsiz epizot sayıları ve kenar alana giriş sayıları ile merkez alana giriş sayıları benzerdi (herbiri için  $p>0,05$ ).

**Tartışma:** Doksorubisin uygulanan ratlarda anksiyete azaltmaktadır. Doksorubisinin, normal ratlarda korunma içgüdüğü gereği doğal olarak belli düzeyde olması gereken anksiyeteyi daha düşük seviyelere indirmesi, doksorubisinin anksiyeteyi düzenleyen santral mekanizmaları bozucu etki gösterdiğini düşündürmektedir. *Nigella sativa*, bu hasara engel olarak anksiyete seviyesini korunma için hayvanların ihtiyaç duyduğu seviyede tutmaktadır. Doksorubisin ile kısa süreli indüksiyon ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma oluşmamıştır. Bunun olması için doksorubisin ile uzun süreli uygulanması veya daha uzun süre geçtikten sonra ratlarda bu testlerin tekrarlanması gerekiyor olabilir. Bu nedenle, *Nigella sativa*'nın bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi için daha uzun süreli çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu sonucuna varıldı.

**Sonuç:** *Nigella sativa*, doksorubisinin neden olduğu emosyonel davranış değişiklikleri üzerine koruyucu etkiye sahiptir. Fakat bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisinin gösterilebilmesi için uzun dönem doksorubisin kullanıldığı ve ratların uzun süreli takip edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Doksorubisin, Kemobeyin, *Nigella sativa*, Rat

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer is the most common cancer and the most common reason of cancer related mortality in women. Recently, the decrease in the mortality has been seen along with the early diagnosis and treatment. But, most of the chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer have severe cytotoxic side effects and have low selectivity to cancer cells. Doxorubicin used in the treatment of breast cancer for a long time, has also severe side effects. In these side effects, chemo-brain is frequently encountered in clinical practice. Chemo-brain manifests itself with the impairment of cognitive functions in the long term. In experimental studies, several molecules had been investigated their effects on the chemo-brain. Favourable effects of *Nigella sativa* on many diseases, that has an antioxidant property, have been revealed with the various studies. There is no study showing the efficacy of *Nigella sativa*, with proven effects on some diseases, on the doxorubicin induced chemo-brain.

**Objective:** In our study we planned to research the efficacy of *Nigella sativa* on the doxorubicin induced chemo-brain in a murine model.

**Material and method:** The study included 24 female *Wistar Albino* rats, randomly divided into control group, doxorubicin group and doxorubicin+*Nigella sativa* group, each containing eight rats. Chemo-brain induction was performed with doxorubicin. Doxorubicin was given intraperitoneally at the dose of 5 miligram/kilogram/day at the 1, 8, and 15. days, with totally three times during 28 days. *Nigella sativa* extraction was performed with ethanol methods. *Nigella sativa* extract was given with gavage everyday at the dose of 400 miligram/kilogram/day during 28 days. The severity of chemo-brain was assessed with open-field test at 29. day in terms of anxiety and passive-avoidance test at 30. and 31. days in terms of cognitive functions. In the open-field test, total distance travelled, mobil and immobile time, mobile and immobile episodes, mean and maximum speeds, crossed lines, number of entrance into center and border zones, total, mobile and immobile time spent, mean speeds and distance travelled in center and border zones were recorded. In



the passive avoidance test, electrical stimuli was given to rats in the dark chamber at the first day. Latency time to first entrance into the dark chamber were recorded at the second day. The rats that did not enter the dark chamber assumed that it has learned. The rates of learning were recorded. The weight of the rats were evaluated at 1. 2. 3. 4. and 5. weeks. Data were statistically compared. The difference was assumed significant when  $p$ -value was  $<0.05$ .

**Results:** Mobile, immobile, active and inactive episodes were found to be significantly lower in doxorubicin group compared with the control group ( $p<0,05$ ). The number of entrance into the center and border zones and the distance travelled in the center zone were found to be significantly higher in doxorubicin group compared with the control group ( $p<0,05$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of the time spent in border and center zones and mobile time spent in center zone although the time spent in border zone was lower, total and mobile time spent in center zone were higher in doxorubicin group compared with control group ( $p>0,05$ ). Active and inactive episodes and the time spent in border zone were found to be significantly higher in doxorubicin+*Nigella sativa* group compared with doxorubicin group ( $p<0,05$ ). The number of entrance into the center and border zones, the distance travelled in the center zone, total and mobile time spent in center zone were found to be significantly lower in doxorubicin+*Nigella sativa* group compared with doxorubicin group ( $p<0,05$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of the number of mobile and immobile episodes although they were higher in doxorubicin+*Nigella sativa* group compared with doxorubicin group ( $p>0,05$ ). There was no significant difference between doxorubicin+*Nigella sativa* and control groups in terms of all the parameters ( $p>0,05$ ). In all the groups, the time spent and total distance travelled in border zone were significantly higher than that in center zone ( $p<0,05$ ). Mean speed in center zone was significantly higher than that in border zone ( $p<0,05$ ). The number of active episodes was significantly higher than the number of inactive episodes ( $p<0,05$ ). Mobile time spent was significantly higher than immobile time spent in center zone ( $p<0,05$ ). There was no significant difference between all the groups in terms of total mobile and immobile time spent, mobile and immobile time spent in border zone, immobile time spent in center zone, total distance

and head-distance travelled, mean and maximum speed, the number of line crossing, mean speed in center and border zones and distance travelled in border zone ( $p>0,05$ ). Mobile and immobile time spent, the number of mobile and immobile episodes, mobile and immobile time spent in border zone, the number of entrance into the center and border zones were statistically similar in all the groups ( $p>0,05$ ).

**Discussion:** Doxorubicin decreases anxiety-like behaviours compared with normal animal. That doxorubicin decreases the anxiety lower than certain level naturally required for survival instinct, it give rise to thought that doxorubicin has a harmful effects on the central mechanisms regulating anxiety. *Nigella sativa* keeps up the anxiety with the intended level for surviving by the way of prevention of this damage. Cognitive impairment did not develop with short-term doxorubicin induction. For this, long-term induction with the doxorubicin may be needed. Because of that, it was concluded that there is a necessity of long-term study for evaluation of the effects of *Nigella sativa* on the cognitive functions.

**Conclusion:** *Nigella sativa* has a protective effect on the emotional behavioural alterations caused by doxorubicin, but there is needed the experimental study that doxorubicin is used long-term and rats are followed in that period for revealing of the effect of *Nigella sativa* on the cognitive functions.

**Keywords:** Chemobrain, Doxorubicin, *Nigella sativa*, Rat

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR.....	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. Kanser .....	4
2.2. Meme kanseri .....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Meme anatomisi ve fizyolojisi .....	5
2.2.3. Meme kanseri risk faktörleri .....	7
2.2.4. Meme kanseri histolojik alt tipleri .....	10
2.2.5. Meme kanseri moleküler sınıflaması .....	10
2.2.6. Meme kanseri evrelemesi.....	11
2.2.7. Meme kanseri tedavisi.....	11
2.3. Doksorubisin .....	16
2.4. Kemobeyin .....	17
2.5. <i>Nigella sativa</i> .....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	20
3.1. Etik kurul onayı .....	20
3.2. Deney hayvanları.....	20
3.3. İlaçlar ve kimyasallar.....	20
3.4. <i>Nigella sativa</i> L. tohumlarının ekstraksiyonu.....	21

3.5. Çalışma dizaynı .....	21
3.6. Davranış testleri.....	23
3.7. İstatistiksel analiz .....	25
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>27</b>
4.1. Vücut ağırlık değişimi .....	27
4.2. Açık alan testi sonuçları .....	29
4.3. Pasif saçınma testi sonuçları.....	45
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>48</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>54</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	<b>55</b>
<b>8. EKLER</b> .....	<b>64</b>

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik-1.</b> Ratların gruplar olarak haftalık vücut ağırlık değişimi.....	28
<b>Grafik-2.</b> Çalışma sonunda gruplardaki gram / yüzde olarak vücut ağırlık değişimi ....	28
<b>Grafik-3.</b> Açık alan testi boyunca alınan toplam mesafe .....	29
<b>Grafik-4.</b> Açık alan testi sırasında yapılan maksimum ve ortalama hızlar.....	30
<b>Grafik-5.</b> Açık alan testinde test boyunca toplam çizgiyi geçme sayıları .....	31
<b>Grafik-6.</b> Açık alan testi boyunca başının aldığı toplam seyahat mesafesi .....	32
<b>Grafik-7.</b> Açık alan testi sırasında geçirilen toplam hareketli ve hareketsiz süreler .....	33
<b>Grafik-8.</b> Açık alan testi sırasındaki toplam hareketli ve hareketsiz epizot sayıları .....	34
<b>Grafik-9.</b> Açık alan testi sırasındaki toplam aktif ve inaktif epizot sayıları.....	36
<b>Grafik-10.</b> Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarına yapılan toplam giriş sayıları .....	37
<b>Grafik-11.</b> Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarında geçirilen toplam süreler .....	39
<b>Grafik-12.</b> Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarında aldıkları toplam mesafeler.....	40
<b>Grafik-13.</b> Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarındaki ortalama hızlar.....	41
<b>Grafik-14.</b> Açık alan testinde kenar alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler .	43
<b>Grafik-15.</b> Açık alan testinde merkez alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler44	
<b>Grafik-16.</b> Pasif sakinme testi sırasında şok öncesi ve şok sonrası karanlık odaya geçme süreleri.....	45
<b>Grafik-17.</b> Pasif sakinme testi ile elde edilen şok sonrası öğrenme oranları.....	46

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Meme anatomisi.....	6
Şekil-2. Asinüs yapısı .....	6
Şekil-3. Çalışmada kullanılan ratlar ve çalışma grupları.....	21
Şekil-4. Deneysel çalışma protokolünün şematik gösterimi .....	22
Şekil-5. Açık alan test aparatları. ....	23
Şekil-6. Açık alan testi şematik gösterimi.....	24
Şekil-7. Pasif sakınma test aparatı.....	24
Şekil-8. Pasif sakınma testinin şematik gösterimi.....	25

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo-1. Meme kanserinde görülebilen genetik değişiklikler. ....	7
Tablo-2. Meme kanserinin histolojik alt tipleri .....	10
Tablo-3. Meme kanserinin moleküler sınıflaması. ....	11
Tablo-4. Meme kanseri evrelemede temel alınan parametreler .....	12
Tablo-5. Meme kanserinin TNM evrelemesi.....	13
Tablo-6. Radyoterapi komplikasyonları. ....	14

## KISALTMALAR

<b>AAT</b>	: Açık alan testi
<b>BRCA</b>	: Meme kanseri geni
<b>CDK</b>	: Siklin bağımlı kinaz
<b>CI</b>	: Güven aralığı
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DCIS</b>	: Duktal karsinoma in-situ
<b>EGFR</b>	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörü
<b>gr</b>	: Gram
<b>HER2</b>	: İnsan epidermal büyüme faktörü-2
<b>ip</b>	: İntraperitoneal
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>LCIS</b>	: Lobuler karsinoma in-situ
<b>m-TOR</b>	: mammalian target of rapamycin
<b>m</b>	: Metre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mTOR</b>	: mammalian target of rapamycin
<b>N. sativa</b>	: Nigella sativa
<b>NADPH</b>	: Nikotinamid adenzin difosfat
<b>po</b>	: Peroral
<b>PR</b>	: Progesreron reseptörü
<b>PST</b>	: Pasif sakinme test
<b>Rb</b>	: Retinoblastoma
<b>SD</b>	: Standart sapma
<b>SE</b>	: Standart hata
<b>sn</b>	: Saniye

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Görülme insidans oranı çeşitli bölgelere göre yaklaşık 10 kat farklılık göstermektedir. Ayrıca dünyada kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenlerindedir. Erken teşhis ve tedavideki gelişmeler sonucu hastalığın mortalitesinde azalma görülmektedir (1). Kemoterapi mikroskobik hastalık varlığında adjuvan, metastatik hastalık durumunda palyatif olarak verilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi tümör hücrelerinin büyümesini baskılamaktadır ve hücrelerin ölümüne neden olmaktadır. Fakat kemoterapide kullanılan ilaçların kanser hücresine karşı selektivitesi azdır, kanser hücresine zarar verdiği gibi hızlı çoğalan hücreleri de yok edebilmektedir. Meme kanserinde sitotoksik tedavide doksorubisin uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (2).

Doksorubisin alkilleyici antrasiklin grubundan olan çeşitli mikroorganizmaların kültürlerinden elde edilen antibiyotik niteliğinde antikanser ilaçlardandır. Hücrede deoksiribonükleik asit (DNA) çift zincirinde interkalasyon yaparak DNA replikasyonunu ve transkripsiyonunu bozar, ayrıca topoizomerez II enzimine bağlanarak DNA hasarı oluştururlar (3). Doksorubisin tek ajan olarak veya kombinasyon halinde meme, akciğer, mesane, tiroid bezi, yumurtalık kanserleri, kemik sarkomu, yumuşak doku sarkomu, hodgkin lenfoma, hodgkin dışı lenfoma, nöroblastoma, Wilm's tümörü, akut lenfoblastik lösemi, akut miyeloid lösemi gibi kanserlerde kullanılmaktadır (4). Doksorubisinin yan etkileri reaktif ara maddesi semiquanin'e bağlı oksidatif stres nedeniyle olmaktadır. Yan etkileri doza bağlı olup bulantı-kusma, ishal, kardiyotoksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite, saç dökülmesi, myelosupresyon, ağız yarası, gözlerde sulanma, idrarda renk değişikliği, doğurganlık sorunları, ikincil kan kanseri gelişmesini içermektedir. Ayrıca doksorubisine karşı oksidatif stresin artmasına bağlı kemobeyin ortaya çıkabilmekte ve yıllar sonra kendisini gösterip çok uzun sürebilmektedir (5).

Merkezi sinir sistem kanserlerinde görülebilen konsantrasyon bozukluğu, belirli şeyleri hatırlamada güçlük, işleri bitirmede problem, yeni şeyleri öğrenmede zorluk,



düşünmede yavaşlama gibi mental bozukluklar, merkezi sinir sistemi dışı kanserlerde kemoterapi sırasında veya sonrasında görülebilmektedir. Bu durum kemobeyin olarak adlandırılmaktadır (6). Kemobeyin standart doz kemoterapi alanlarda kemoterapiden 2 yıl sonra hiç tedavi almayan meme kanserli hastalara göre 3,5 kat daha fazla izlenirken, yüksek doz kemoterapi alanlarda bu risk 8,2 kat daha fazla bulunmuştur (7). Christie ve arkadaşlarının 2012’de yaptığı çalışmada doksorubisin gibi sık kullanılan kemoterapötiklerden sonra kemobeyin geliştiği rapor edilmiştir (8).

Ratlarda ise doksorubisin uygulaması sonrası hippokampal öğrenme ve hafıza bozukluğu rapor edilmiştir. Dopamin hipokampal öğrenmede erken ve geç hafızanın desteklenmesinde önemli rol oynamaktadır (9). Ratlara doksorubisin verilerek beyinde kognitif fonksiyonlarla ilgili olan frontal lob, hipokampus ve korpus striatum’daki monoaminerjik sistem ve metabolitlerindeki değişim araştırılmıştır. Doksorubisine ile oluşan kemobeyinde oksidatif stres artışı, periferik sitokin artışına bağlı kan-beyin bariyerini geçerek beyinde lokal sitokin üretim artışı ve buna bağlı nöroinflamasyon gelişmesi izlenmektedir, aynı zamanda oksidatif stres artışı nörotoksiteyi de arttırmaktadır (10).

Halk arasında çörekotu olarak bilinen *Nigella sativa* L. *Ranunculaceae* (dügünçeğigiller) familyasından olup günümüzde başta Doğu Akdeniz ülkeleri olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak tarımı yapılan yıllık otsu bir bitki türüdür. Türkiye’de 12 *Nigella* türü yetişmektedir. Bunlardan *Nigella sativa*, *Nigella damascena* ve *Nigella arvensis*’in tohumları ve tohumlarından elde edilen preparatlar günümüzde halk hekimliğinde soğuk algınlığı, baş ağrısı, astım, gaz giderme, idrar söktürücü, sarılık, çeşitli romatizma ve iltihap hastalıkları vb. birçok hastalığın tedavisinde ve baharat olarak gıda amaçlı yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (11). Esas etken maddeleri, uçucu yağ asitlerinin temel aktif komponenti olan thymoquinone ve dithymoquinone’dir. Antidiyabetik, antioksidan, antienflamatuvar, antiromatizmal, antimikrobiyal etkisine örnek olarak çörekotunun hem tane hem de yağ formu antimikrobik amaçla kullanılmakta olup, yağı mantar hastalıklarında antifungal ve antihelmintik olarak kullanıldığı da bilinmektedir (12).

*Nigella sativa* L. çok yaygın bir kullanımı olmasına rağmen tedavi edici etkilerinin bilimsel kanıtlarla da desteklenmesi gerekmektedir. *Nigella sativa* L.'nun antioksidan özelliği ile ilgili farklı konularda araştırmalar olmasına rağmen doksorubisine bağlı oluşan kemobeyin üzerine koruyucu veya tedavi edici etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, ratlarda doksorubisine bağlı oluşan kemobeyin üzerine *Nigella sativa* L.'nun antioksidan özelliği ile koruyucu etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser

Kanser hücrelerin yapısal ve işlevsel olarak farklılaşması sonucu özellikli fonksiyonların yapılamaması veya normalde yapılmayan işlevin yapılmasıdır (13). Kanseri kalıtsal veya kalıtsal olmayan bir şekilde hücrelerin büyüme ve gelişmelerini sağlayan zincirde çok basamaklı gelişen olaylar sonucu oluşur (14). Tüm dünyada, ülkelerin gelişmişliğinden bağımsız olarak önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. *GLOBOCAN* 2018’de 18,1 milyon yeni kanser vakası ve 9,6 milyon kansere bağlı ölüm olacağını tahmin etmektedir (15).

### 2.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, memede bulunan epitelyal hücrelerin kötü huylu özellik kazanması sonucu kontrolsüz çoğalması ve vücudun değişik yerlerine dağılıp çoğalmaya devam etmesidir (16, 17). Kadınlar arasında sık görülmekte ve kansere bağlı ölümlerde de ilk sıralarda yer almaktadır (18). Tüm dünyadaki kadınlarda 2018 yılında 2,1 milyon yeni meme kanseri vakası tespit edilmiş olup oransal olarak kadınlardaki her 4 kanser vakasından birine karşılık gelmektedir. 185 ülkenin 154’ünde en sık görülen kanserdir ve 100 ülkede kansere bağlı ölümlerin en sık görülen nedenidir. Kalıtsal faktörler % 5-10 vakadan sorumluyken, göçmenlerden yapılan çalışmalarda insidental olarak gözlemlenen uluslararası ve etnik farklılıkların başı çeken nedeninin kalıtsal olmayan faktörler olduğu tespit edilmiştir (15). Erken tanı ve etkin tedavi yöntemlerinin bulunması ile meme kanserinin sağkalım artmış olup son 5 yılda çoğu gelişmiş ülkede %80’e ulaşmıştır (19).

#### 2.2.1. Epidemiyoloji

Meme kanseri kadınlarda görülen en sık kanser türüdür (18, 20). Birleşmiş Milletlerde yılda ortalama 182.000 yeni meme kanseri tespit edilmekte ve bu oransal olarak

kadınlarda insidental saptanan kanserlerin %26'sına karşılık gelmektedir. Birleşmiş milletlerde 40 yaş altında yeni meme kanseri vakası oranı %4 olup meme kanserine bağlı ölüm oranı %2'dir. Yaşla birlikte tanı sıklığı ve ölüm oranı artmakta olup 60 yaş üstünde yeni vaka oranı %58, ölüm oranı ise %70'tir. Tüm yaşamı boyunca her 8 kadından birinin meme kanseri olma riski vardır. 2006'dan 2015 yılına kadar yıllık olarak ölüm oranı %2,6 azalmaktadır. Bu azalma erken tanı ve tedaviye bağlanmaktadır (21). Amerika'da her yıl 40.000 kadın meme kanserine nedeniyle ölmekte olup, akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerde meme kanseri 2. sıklıktadır. Bir kadının tüm hayatı boyunca meme kanserine bağlı ölme riski yaklaşık %3,4 tür (22).

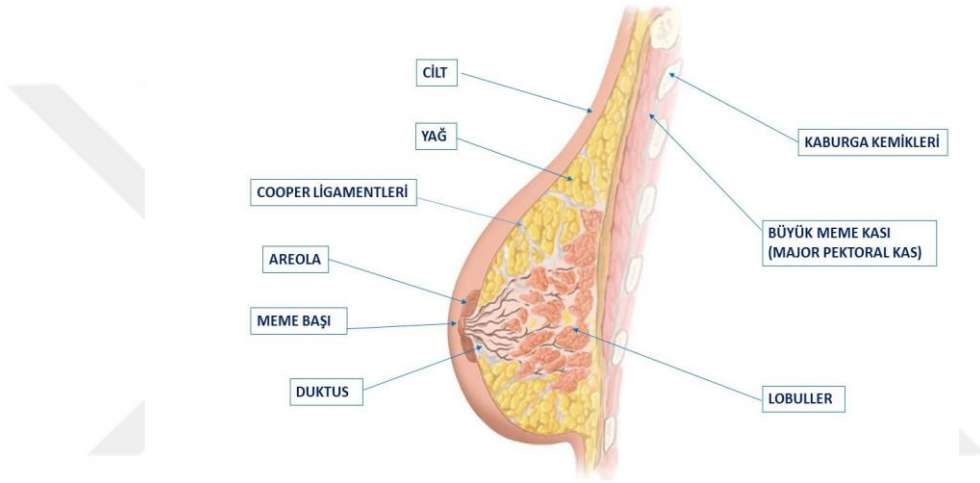
Her 8 kadından biri yaşamı boyunca meme kanseri tanısı alacak olup erken tanı ve tedavi sonucu prognoz iyileşmektedir. Almanya'da 2008 yılında yapılan çalışmada 72.000 meme kanserli kadın bulunduğu rapor edilmiştir (171,1/100.000 kadın). Tanı konulduğunda ortalama 65 yaşında olup, aynı yıl meme kanserine bağlı 17.000 ölüm vakası olmuştur (41,1/100.000 kadın) (23).

Türkiye de ise meme kanseri %41,6 oran ile en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelmektedir (24). 2015 yılında kadınlarda 17.183 yeni meme kanseri vakası tespit edilmiş olup oransal olarak 43,8/100.000 kişiye karşılık gelmektedir. Her yeni tanı konulmuş 4 kanser vakasından biri meme kanseridir. Ortalama tanı yaşı 53 olup, %40,6'sı 25-49 yaşlarında, %44,5'i 50-69 yaş aralığındadır (25).

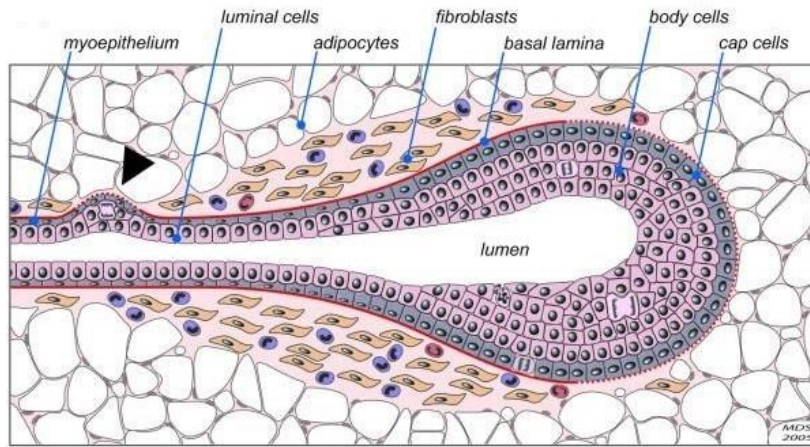
### **2.2.2. Meme anatomisi ve fizyolojisi**

Meme süt üretimini sağlayan bir bez yapısındadır ve kadınların hayatı boyunca fizyolojik değişimlere uğrayarak yapı ve fonksiyonu değişmektedir. Memenin gelişim ve değişim süreci fetal çağ, bebeklik çağı, puberte, hamilelik, laktasyon ve postmenapoz dönemlerinde düzenlenmektedir. Meme glandüler doku, yağ dokusu ve bu dokuları destekleyen sıkı bir bağ dokusundan oluşmaktadır (26).

Memenin merkezi, koni şeklinde dairesel düz kas liflerinden oluşur. Meme ucunun etrafını dairesel olarak saran koyu pembe renkli sebace bezlerinden oluşan alana areola denmektedir. Meme dokusunda süt üretimini sağlayan loblar ve süt salgılanmasını sağlayan laktiferöz kanallar bulunmaktadır. Her memede 15-20 adet lob, her lobda 20-40 adet lobül, her lobülde 10-100 asinüs bulunur. Asinüsler epitel, bazal lamina ve etrafını çevreleyen mioepitelden oluşur (Şekil-1 ve Şekil-2) (16).



Şekil-1. Meme anatomisi (27).



Şekil-2. Asinüs yapısı (28).

Meme toraksın önünde süperfisyel fasyanın içinde yerleşmiştir ve pektoral kaslardan derin fasya ile ayrılır. Cooper bağları olarak adlandırılan sıkı bağ doku ile cilde bağlanır. Kanlanması internal torasik, aksiller ve interkostal arter ve ven ile sağlanmaktadır. Lenfatik drenaj ise aksiller ve parasternal lenf nodlarına olmaktadır (29).

### 2.2.3. Meme kanseri risk faktörleri

#### A. Demografik özellikler

Kadın olmak en önemli risk faktörü olup erkeklere göre kadınlar meme kanseri açısından 100 kat artmış riske sahiptirler. Yaşın artması ile meme kanseri riski de artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş altında her 229 kadından biri kanser olurken, 40-60 yaş arasında her 24 kadından biri, 60-80 yaş arasında her 13 kadından biri meme kanseri olmaktadır. Ayrıca etnik özellikler, sosyoekonomik özellikler ve yaşam tarzı farklılıkları da risk faktörlerindedir (30, 31).

#### B. Genetik değişiklikler

Meme kanserinde gözlenebilen genetik değişiklikler Tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo-1.** Meme kanserinde görülebilen genetik değişiklikler (32).

Onkogenlerde oluşan değişiklikler	ras, myc, cerB2
Büyüme faktörü reseptörlerinde değişiklikler	EGFR, HER2, HER3, HER4
Tümör baskılayıcı genlerde oluşan değişiklikler	p53, Rb, ATM
Siklinler, siklin bağımlı kinaz ve inhibitör değişiklikleri	CDK
Östrojen ve progesteron reseptör değişiklikleri	-
Diğer genlerde oluşan değişiklikler	Bcl-2, nm23, Brush-1, E-kaderin
Ailesel yatkınlık genleri	BRCA1, BRCA 2

**EGFR:** epidermal büyüme faktörü reseptörü, **HER2:** insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2, **Rb:** retinoblastoma, **CDK:** siklin bağımlı kinaz, **BRCA1:** meme kanseri-1 geni.

### C. Herediter sendromlara sahip olmak

Aynı tip kanserin ailede görülmesi veya meme kanseri aile öyküsü bulunması önemli risk faktörüdür. Herhangi bir kansere sahip olan kişinin birinci ve ikinci derece yakınlarında kanser riski normal halka göre daha yüksektir. Birinci derece yakında meme kanseri öyküsü, riski ortalama 1,8 kat arttırmaktadır, tanı yaşı 60'tan sonra ise risk 1,5 kat, 30'dan önce ise riski 2,9 kat arttırmaktadır (31). Meme kanseri-1 geni (BRCA1) ve BRCA2 genetik mutasyonuna sahip olanlar, meme kanserli tüm kadınların %5-10'unu ve tüm ailesel meme kanserlilerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Meme kanseri riskinde artış yapan diğer ailesel sendromlar içinde Cowden ve Li Fraumeni sendromları sayılabilir (33).

### D. Önceden meme kanseri geçirme

Daha önceki yıllarda meme kanseri geçirenlerde diğer memede kanser riski artarken, 1985'ten bu yana azaldığı tespit edilmiştir. Bu durumun özellikle östrojen reseptörü pozitif olanlarda saptandığı ve hormonoterapi veya diğer tedaviler ile ilgili olduğu bulunmuştur (34).

### E. Östrojen maruziyet süresi

Çalışmalarda meme kanseri risk faktörleri arasında üst sırada hormonların olduğu ve en yüksek riskin östrojene bağlı olduğu bulunmuştur. Meme dokusu üzerine etkin olan östrojen tipi östrodioldür. Östrojen etkisini östrojen reseptörlerine bağlanarak hücre siklüsünün G1 fazını kısaltarak yapmaktadır. Meme kanserinde östrojen reseptör pozitiflik oranı %40-80 olup normal hücrelerdeki orandan çok daha fazla miktardadır (35). Vücutta doğal östrojene maruziyet süresini arttıran erken menarş, geç menapoz, hiç doğum yapmamış olmak veya ilk doğumun geç yaşta olması gibi durumlarda meme kanseri riski artmaktadır. Menapoz yaşının her bir yıl artışı meme kanserinde %3'lük risk artışına neden olmaktadır. 45 yaşından önce menapoza girmek, 55 yaşından sonra menapoza girmeye göre riski 2 kat azaltmaktadır. Menarş yaşındaki her bir yıl artış ise meme kanseri riskinde %5'lik azalma sağlar. 15 yaş ve daha sonrasında menarş olmak koruyucu iken 11 yaş altında menarş olmak risk faktörüdür. Doğum sayısı ile de meme kanseri riski azalmaktadır.

Her doğum, riski %7 azaltmaktadır. 20 yaşından önce doğum yapanların, 30 yaştan sonra doğum yapanlara göre riski 2 kat azalmaktadır. 35 yaştan sonra doğum yapmak ise en yüksek riske sahiptir, hatta hiç doğum yapmayanlardan daha risklidir (31).

#### F. Beslenme alışkanlıkları

Yağlı gıda tüketimi östrojen miktarını artırarak riski arttırdığı düşünülmüştür. Fakat yapılan araştırmalardaki sonuçlar tutarsızdır. Aynı şekilde alkol alımının da östrodiol miktarını yükselterek kanser riskini arttırdığı düşünülmüş fakat yapılan araştırmalar birbiriyle çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (36). D vitamini alımının koruyucu olduğu tespit edilmiş fakat antioksidan etkileri olan E, C vitamini ve beta-karoten alımının etkisi bulunamamıştır. Sigara ile meme kanseri ilişkisi için yapılan araştırmaların sonuçları tutarsız olup daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir (30).

#### G. Çevresel etkenler

Onbeş yaşından önce radyasyona maruziyet meme kanseri riskini artırırken, 45 yaştan sonra maruziyetin riske etkisi bulunmamaktadır (30).

#### H. Obezite

Premenapozal obezite meme kanserine karşı koruyucu iken postmenapozal obezitede risk 2 kat daha fazladır. Bunun nedeni, muhtemelen postmenapozal dönemde esas östrojen kaynağının yağ doku olmasıdır. Obezitenin yanında tip 2 diyabet de meme kanseri için bir risk faktörüdür. 40 farklı çalışmanın derlemesinde obeziteden bağımsız olarak tip 2 diyabet meme kanseri riskini %16 oranında arttırmaktadır (37).

#### I. Fiziksel aktivite

Düzenli fiziksel aktivite yapan kadınlarda inaktif kadınlara göre meme kanseri riski %10-20 daha azdır. Koruyucu etkisi vücut kitle indeksinden bağımsız olmakla birlikte, enerji balansı, sistemik inflamasyon ve hormonal nedenlere bağlanmıştır (38).



## J. Hormon tedavisi almak veya doğum kontrol ilacı kullanmak

Postmenapozal hormonoterapi alan kadınlarda risk, tedavi süresi uzadıkça ve tedaviye menapoz sonrasında erken başlamak ile artmaktadır (39). Önceki yıllarda hamilelikten önce veya 20 yaştan önce doğum kontrol hapı kullanmak riski arttırırken, yeni doğum kontrol hapları daha az miktarda östrojen içerdiği için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (40).

### 2.2.4. Meme kanseri histolojik alttipleri

Meme kanserindeki histolojik alttipler Tablo-2’de verilmiştir.

**Tablo-2.** Meme kanserinin histolojik alt tipleri (41).

<i>Non-invasif insitu kanser</i>	DCIS	LCIS
<i>İnvazif kanserler</i>	İnvaziv duktal kanser	Papiller kanser
	İnvaziv lobuler kanser	Mikropapiller kanser
	Müsinöz kanser	Apokrin kanser
	Medüller kanser	Nöroendokrin tümör
	Tübüler kanser	Sekretuar kanser
	İnfiltratif duktal kanser	Onkositik kanser
	Metaplastik kanser	Adenoid kistik kanser
	Kribriiform kanser	İnflamatuvar kanser
	Mikroinvaziv karsinom	Lipitten zengin karsinom

**DCIS:** Duktal karsinoma in-situ, **LCIS:** Lobuler karsinoma in-situ.

### 2.2.5. Meme kanseri moleküler sınıflaması

Meme kanserinin moleküler sınıflaması, hormon reseptörü yani östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2), meme bezinin normal bazal hücrelerine benzer gen ekspresyonu ve sitokeratin aktiviteye göre yapılır (Tablo-3). Moleküler sınıflama ile hedefe yönelik tedavi ve bireysel tedavi daha uygulanabilir hale gelmiştir (42).

**Tablo-3.** Meme kanserinin moleküler sınıflaması.

Luminal A	ER +	PR $\geq$ %20	HER2 -	Ki-67 $<$ %20
Luminal B	ER +	PR $<$ %20	HER2 -	Ki-67 $\geq$ %20
	ER +	PR (farketmez)	HER2 +	Ki-67 (farketmez)
HER2 over-expressed	ER -	PR -	HER2 +	Ki-67 (farketmez)
Bazal benzeri	ER -	PR -	HER2 -	Ki-67 (farketmez)

**HER2:** insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2, **ER:** östrogen reseptörü, **PR:** progesteron reseptörü, **Ki-67:** Ki-67 proteini.

### 2.2.6. Meme kanseri evrelemesi

Meme kanseri yayılımına göre invazif ve noninvazif ve kaynaklandığı yere göre duktal ve lobüler olmak üzere 2'ye ayrılır. Evrelemesinde tümörün boyutu, yayılımı, lenf nodu tutulumu ve uzak metastazları gözönünde bulundurulur (Tablo-4 ve Tablo-5) (43).

### 2.2.7. Meme kanseri tedavisi

Tedavi şekline karar verilirken tümörün evresi ile birlikte tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, östrojen ve progesteron reseptörü durumu, HER2 pozitifliği, menapozal durum ve hastanın genel sağlık durumu hesaba katılmaktadır (42, 43).

#### A. Cerrahi tedavi

İleri evre, uzak metastaz yapan kanserlerde palyatif tedavi uygulanır. Erken evre, lokalize kanser ve operable kanserlerde öncelikle ilk tedavi olarak operasyon düşünülmelidir. Ameliyatla kanserli doku alınır ve böylece evreleme yapılmasına yardımcı olur. Ameliyat kararı verilirken tümörün yeri, boyutu, meme büyüklüğü, mamografi özellikleri, hastanın isteği önemlidir. Meme koruyucu cerrahi (memenin tamamı alınmayıp, sadece kanserli kısmı ve bir kısımda sınırdaki normal dokuların çıkarılması) veya mastektomi (memenin tamamının çıkarılması) uygulanan operasyon türleridir (44).

**Tablo-4.** Meme kanserinde evrelemede temel alınan parametreler (43).

<i>Tümör boyutu</i>		<i>Bölgesel lenf nodu tutulumu</i>		<i>Metastaz durumu</i>	
<i>Tx</i>	Tümör açısından araştırılmamış	<i>Nx</i>	Bölgesel lenf nodu metastazı araştırılmamış		
<i>T0</i>	Tümörle ilgili bir kanıt yok	<i>N0</i>	Lenf nodu metastazı yok veya tümör hücre kümesi 0.2 mm den daha küçük	<i>M0</i>	Klinik veya radyolojik olarak herhangi bir metastaz saptanmamış, semptom veya bulgu olmadan kan- kemik iliği- bölgesel olmayan lenf nodlarında mikroskopik veya moleküler tekniklerle 0.2 mm den daha az miktarda tümör hücreleri bulunması
<i>Tis</i>	Duktal karsinoma in-situ				
<i>T1</i>	Tümörün en büyük boyutu 20 mm den daha küçük olması	<i>N1</i>	Mikrometastaz olması veya 1-3 aksiller lenf nodu metastazı ve/veya klinik olarak meme içi lenf nodu metastazı olmayıp mikrometastaz olması veya sentinel lenf nodu biyopsisi ile makrometastaz olması	<i>M1</i>	Histolojik olarak onaylanmış uzak organ metastazı bölgesel olmayan lenf nodu metastazı olması, metastazlar 0.2 mm den daha fazla miktarda olması
<i>T2</i>	Tümörün en büyük boyutu 20-50 mm olması	<i>N2</i>	4-9 aksiller lenf nodu metastazı olması veya aksiller lenf nodu metastazı yokken görüntülemeyle saptanmış tümörle aynı taraflı meme içi lenf nodu metastazı (+)		
<i>T3</i>	Tümörün en büyük boyutu 50 mm den daha fazla olması	<i>N3</i>	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı olması veya infraklaviküler lenf nodu metastazı olması veya aksiller lenf nodu level 1 ve 2 de bir veya daha fazla lenf nodu metastazı varken görüntülemeyle saptanmış tümörle aynı taraflı meme içi lenf nodu pozitifliği veya klinik olarak meme içi lenf nodu metastazı olmayıp 3 ten daha fazla aksiller lenf nodunda sentinel lenf nodu biyopsisi ile mikrometastaz veya makrometastaz saptanması veya tümörle aynı taraflı supraklaviküler lenf nodu metastazı olması		
<i>T4</i>	Göğüs duvarı ve/veya cilde yayılan herhangi bir boyutta tümör				

**Tis:** in-situ tümör, **mm:** milimetre.

**Tablo-5.** Meme kanserinde kullanılan TNM evrelemesi (43).

<b>Evre</b>	<b>TNM tanımlaması</b>	<b>Evre</b>	<b>TNM tanımlaması</b>
<b>Evre 0</b>	Tis N0 M0	<b>Evre 3A</b>	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0
<b>Evre 1A</b>	T1 N0 M0		T3 N1 M0 T3 N2 M0
<b>Evre 1B</b>	T0 N1m M0		
<b>Evre 2A</b>	T1 N1m M0 T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0	<b>Evre 3B</b>	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
<b>Evre 2B</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0	<b>Evre 3C</b>	T0-4 N3 M0
		<b>Evre 4</b>	T0-4 N0-3 M1

Uygulanan cerrahi türleri: (45)

1. Meme koruyucu ameliyat + sentinel lenf nodu biyopsisi ± pozitif sentinel lenf nodu pozitifliğinde aksiller lenf nodu diseksiyonu
2. Total mastektomi ± meme rekonstrüksiyonu
3. Modifiye radikal mastektomi (tüm memenin çıkarılması ve level 1-2 aksiller lenf nodu diseksiyonu) + sentinel lenf nodu biyopsisi ± sentinel lenf nodu pozitifliğinde aksiller lenf nodu diseksiyonu ± meme rekonstrüksiyonu
4. Radikal mastektomi (memenin tamamı, komşu lenf nodları ve pektoral kasların çıkarılması) ± meme rekonstrüksiyonu.

Ameliyat sonrası adjuvan tedaviye karar verilirken tümörün derecesi-evresi-moleküler durumuna göre karar verilir. Ayrıca tedavinin içeriğine karar verilirken metaanalizlerden faydalanılır. Adjuvan tedavinin yapılan çalışmalarda lokal tedavi uygulanıp relaps riski yüksek vakalarda surveyi uzattığı bulunmuştur (44).

## B. Ameliyat sonrası adjuvan tedavi olarak radyoterapi

Radyoterapi tedavi şekilleri, dışarıdan ışın dalgası vererek, brakiterapi ve ameliyat sırasında tek doz radyoterapiden oluşur (46). Mastektomi sonrası aksiller lenf nodu tutulumu olmadığında radyoterapi uygulanabilir veya uygulanmayabilir. Aksiller lenf nodu tutulumu varsa; 1-3 lenf nodu tutulumunda göğüs duvarı-supraklaviküler-infraklaviküler-aksiller ve meme içi lenf nodlarına rejyonel radyoterapi verilmesi belirsizdir. 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumunda, büyük primer tümörlerde, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılımında, pozitif cerrahi sınırdaki rejyonel radyoterapi önerilir. Meme koruyucu ameliyat sonrası tüm meme radyoterapisi önerilmektedir (47). Radyoterapiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar Tablo-4’de verilmiştir (44).

**Tablo-6.** Radyoterapi komplikasyonları.

<i>Radyoterapi komplikasyonları</i>	
Radyasyon pnömonisi	Brakial pleksus hasarı
Kolda ödem	Diğer memede kanser
Kardiyak olaylar	İkinci kanser

## C. Ameliyat sonrası adjuvan tedavi olarak sistemik tedavi

Sistemik tedavi kemoterapi, hormon tedavisi ve hedefe yönelik tedavilerden oluşmaktadır. Sistemik tedavi de; östrojen ve progesteron reseptör pozitif ise evresine göre kemoterapi, sonrasında tamoksifen veya aromataz inhibitörü veya over fonksiyon baskılanmasına yönelik tedavi, HER2 pozitif ise trastuzumab, eğer üçü de negatifse hormonoterapi kullanılmadan sadece kemoterapiden oluşmaktadır. Hormon reseptör negatif olan kanserler kemoterapiye daha duyarlıdır (48).

Hormonal tedavi premenapoz ve postmenapozda farklılık göstermektedir (49);

- **Premenapoz; östrojen/progesteron reseptörü (+):**Tamoksifen veya kemoterapi sonrası tamoksifen veya yumurtalık fonksiyon supresyon tedavisi + tamoksifen veya yumurtalık fonksiyon supresyon tedavisi + aromataz inhibitörü
- **Premenapoz; östrojen/progesteron reseptörü (-):** Hormonal tedaviye gerek yok
- **Postmenapoz; östrojen/progesteron reseptörü (+):** Aromataz inhibitörü veya tamoksifen veya kemoterapi sonrasında aromataz inhibitörü veya tamoksifen
- **Postmenapoz; östrojen/progesteron reseptörü (-):** Hormonal tedaviye gerek yok

Hedefe yönelik tedavide HER2 proteinine karşı monoklonal antikor olan trastuzumab ilk çıkan ilaçlardandır ve erken veya ileri evre HER2 pozitif meme kanserinde kullanımı rekürrens ve ölüm riskini azaltmaktadır (50).

Kemoterapide antrasiklinler, alkilleyiciler, taksanlar, antimetabolitler kullanılır. Multiple kemoterapatik ilaç kullanımının tek bir kemoterapatik ilaç kullanımına göre daha etkin olduğu görülmüştür. Metaanalizlerden faydalanılarak hangi kemoterapatiklerin kullanılacağına karar verilir (51). Tirozin kinaz inhibitörü olan lapatinib, HER2 inhibitörü pertuzumab, *mammalian target of rapamycin* (m-TOR) yolağı inhibitörü everolimus, antikor-ilaç konjugatı transtuzumab emtansine (TDM-1) ve immünoterapatik olarak pembrolizumab kullanılan diğer ilaçlardır (52, 53).

### 2.3. Doksorubisin

Antrasiklin grubundan olup Streptomices türlerinden elde edilen antibiyotik türevi bir kemoterapik olup tümör S fazına etki ederek DNA sentezini DNA çift zincirinde interkalasyon yaparak bozmakta ve topoizomeraz 2 inhibisyonu ile hücre bölünmesini engellemekte ve serbest radikal oluşumuna neden olarak membran geçirgenliğini arttırmaktadır. Doksorubisin gibi antrasiklin grubundan olan daunorubisin, epirubisin, idarubisin kemoterapide kullanılmaktadırlar. Doksorubisin özellikle meme kanserinde en sık kullanılan kemoterapötiktir (4).

Doksorubisin metabolik aktivasyonu, tümör hücresi içinde nikotinamid adenozin difosfat (NADPH) sitokrom p450 reduktaz aktivitesi ile olmaktadır ve sonuçta radikal oksidan maddeler oluşmaktadır. Ayrıca doksorubisinin mitokondrinin iç zarında bulunan kardiyolipine karşı yüksek affinitesi olması nedeniyle mitokondrideki kardiyolipine bağımlı fonksiyonlarda bozukluk meydana gelmektedir ve serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır (54).

Doksorubisin meme, tiroid, safra kesesi, prostat, uterus, over, özefagus, mide, akciğer, karaciğer, çocukluk çağı solid tümörleri, osteosarkom, yumuşak doku sarkomu, Kaposi sarkomu, Wilms tümörü, akut miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi, Hodgkin lenfoma, multiple myeloma, tedavisinde kullanılmaktadır. Doksorubisin kanser hücrelerini öldürürken normal hücrelere de aynı veya farklı yollarla zarar vermektedir (4).

Doksorubisinin sıklıkla gözlenen yan etkileri arasında, gastrointestinal bozukluklar özellikle bulantı ve kusma, karaciğer hasarı, oral ülser, ciltte renk değişikliği, alopesi, kümülatif kardiyotoksisite, akut olarak hipotansiyon, taşikardi, elektrokardiyografik değişiklikler, kronik olarak da kardiyomiyopatiye bağlı konjestif kalp yetmezliği, kemik iliği üzerinde özellikle nötrofil ve platelet düşüklüğü, nefrolojik bozukluklar; glomerüler atrofi ve glomerüler geçirgenlik artışı ile nörolojik bozukluklar bulunmaktadır (55).

## 2.4. Kemobeyin

Kemobeyin, kemoterapötik maddelere bağı gelişen kognitif fonksiyonlarda azalmaz ve tedavi sırasında oluşabileceğı gibi tedaviden yıllar sonra da gelişebilir. Kemobeyin, kemoterapi bitiminden 1 yıl sonra düzelebilirse de bazı kognitif bozukluklar kalıcı olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda meme kanserine bağı kemoterapi alan hastalarda erken ve geç hafıza, dikkat, hızlı işlemcilik, görsel yeteneklerde, yönetici işlevlerde bozukluk tespit edilmiştir (10).

Bir derlemede meme kanserinde kemoterapiye bağı yönetici işlevlerdeki güncelleme ve değışkenlik komponentlerinin daha çok etkilendiğı gösterilmiştir (56). Kemobeyin standart doz kemoterapi alanlarda kemoterapiden 2 yıl sonra hiç tedavi almayan meme kanserli hastalara göre 3,5 kat daha fazla izlenirken, yüksek doz kemoterapi alanlarda bu risk 8,2 kat daha fazla bulunmuştur (7). Preklinik çalışmalarda doksorubisin, sisplatin, florourasil ve siklofosfamidin direkt veya indirekt mekanizmalarla nörotoksik etkileri olduğu tespit edilmiştir (57). Doksorubisine kan-beyin bariyerini geçemez. Doksorubisine bağı gelişen kemobeyin indirekt etkilerle oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda serumda doksorubisine bağı tümör nekroz faktör-alfa miktarında artış, antioksidan miktarında azalma ve lipid peroksidasyonunun kemobeyin gelişiminde rol oynadığı tespit edilmiştir (3). Ratlara doksorubisin ve siklofosfamid verilerek yapılan bir çalışmada her iki ajanında hipokampal nörogenezi bozarak uzamsal tanıma, hafıza ve öğrenilmiş korkuyu etkilediğı gözlemlenmiştir (8). Yapılan bir retrospektif çalışmada antrasiklin ve non-antrasiklin bazlı kemoterapi alan meme kanserli kadınlarda nörofizyolojik testler ve beyin manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak nörotoksisite açısından kıyaslama yapılmıştır. Antrasiklin bazlı kemoterapi alanlarda daha fazla nörotoksisite geliştiğı gösterilmiştir (57).

Kemobeyin oluşum mekanizmasında rol oynayan yollara etki edecek çeşitli maddeler kullanılarak kemobeyinin önlenmesi veya kognitif bozukluğun daha az olması açısından araştırmalar yapılmaktadır. Ratlarda siklofosfamid,5-florourasil,metotreksat ile birlikte kullanılan kotinin kognitif fonksiyonlarda düzelve sağlamış olup, bu durum kotinin antiinflamatuvar etkisine bağlanmıştır (58). Bir derlemede kemoterapi uygulanan ratlara omega-3 veya eklenmiş şeker verilerek kemobeyin üzerine etkilerine bakılmış, omega-3'ün



nörogenezisi arttırarak kognitif fonksiyonlarda iyileşme sağladığı, eklenmiş şekerin ise nöroinflamasyonu arttırarak kognitif fonksiyonlarda azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (59).

## 2.5. *Nigella sativa*

*Nigella sativa* L., *Ranunculaceae* (dügün çiçeğigiller) familyasından olup günümüzde başta Doğu Akdeniz ülkeleri, Güneydoğu Asya, Mısır, Yunanistan, Afrika olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak tarımı yapılan baharat olarak kullanılan bir bitki türüdür. Türkiye’de 12 *Nigella* türü yetişmektedir. Bunlardan *Nigella sativa*, *Nigella damascena* ve *Nigella arvensis*’in tohumları ve tohumlarından elde edilen preparatlar günümüzde halk hekimliğinde soğuk algınlığı, öksürük, egzema, bronşit, ateş, baş ağrısı, astım, amenore, dismenore, iştahsızlık, hazımsızlık, gaz giderme, idrar söktürücü, sarılık, çeşitli romatizma ve iltihap hastalıkları vb. birçok hastalığın tedavisinde ve baharat olarak gıda amaçlı ve farmosetik olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (11).

*Nigella sativa*; doymuş/doymamış sabit yağlar (%31-35,5), uçucu yağlar (%0,4-0,45), karbonhidratlar (%33-34), proteinler (%16-19,9), aminoasitler, alkaloidler, tanenler, saponinler, lifler, mineraller (kalsiyum, çinko, fosfat), vitaminler (askorbik asit, tiamin, niasin, pridoksin ve folik asit) içermektedir (60). Esas etken maddeleri, uçucu yağasitlerinin temel aktif komponenti olan thymoquinone ve thymohidroquinone, thymol, carvacrol, nigellisin, nigellidin, alfa-hederin, nigellimin-N-oksit, dithymoquinone'dir. En sık kullanılan yağ formu thymoquinone olup ağızdan verildiğinde çok güvenilirdir. Antidiyabetik, antihipertansif, antiastmatik, antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar, antiromatizmal, antimikrobiyal, antiülser, analjezik, antihepatotoksik, antinefrotoksik ve immünostmülasyon etkileri bulunmaktadır (12).

Antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi ile antikanser özelliği bulunması, hem de kemoterapi yan etkilerini azaltması, *Nigella sativa* ve derivelerinin kullanımı ile ilgili araştırmalar yapılmasını sağlamıştır. Antikanser özelliği daha çok thymoquinone ve alfa-hederin komponentleri ile kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurması ve öldürmesi,

tümöral anjiogenezi, invazyonu ve metastazı inhibe etmesi ile sağlanmaktadır (11). Siklofosfamid ile birlikte *Nigella sativa* kullanılması sonucunda antioksidan mekanizmalarda artış sağlayarak siklofosfamidin toksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir (61).

Ratlarda meme kanser modeli oluşturularak melatonin, retinoik asit ve *Nigella sativa* (400 miligram (mg)/100 gram (gr) vücut ağırlığı) verilerek etkileri araştırılmış, *Nigella sativa* verilen ratlarda meme kanserinin iyileştiği tespit edilmiştir (62). Başka bir çalışmada ratlarda gama radyasyonun jejunal mukozada yaptığı hasar üzerine *Nigella sativa*'nın etkisine bakılmış, 400 mg/kilogram (kg) dozunda intragastrik olarak verilen *Nigella sativa*'nın antioksidan etkisiyle jejunal iskeminin azaldığı gözlenmiştir (63). Epileptik ataklara neden olarak hafızada ve öğrenmede azalmaya neden olan pentylenetetrazole ile ratlarda yapılan bir çalışmada *Nigella sativa*'nın koruyucu etkisi incelenmiştir. Ratlara 100-400 mg/kg *Nigella sativa* intraperitoneal verilmiştir. Hipokampal hasarı önleyerek hafıza ve öğrenme üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (64).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulundan Karar no: 2018/25, Tarih: 05.09.2018, Sayı:47 ile onay alınmıştır. Hayvanlar üzerinde uygulanan prosedürler deney hayvanları kullanım sertifikası olan araştırmacılar tarafından yapılmıştır.

#### 3.2. Deney Hayvanları

Çalışmada, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi (Bolu, Türkiye)'nden temin edilen, ağırlıkları 250-275 gr arasında, 10 haftalık 24 adet *Wistar Albino* cinsi dişi rat kullanıldı.

Ratlar deneyden önce 4 gün uyum sağlaması için laboratuvar ortamında bekletildi. Deney tamamlanana kadar hayvanlar kafesler içinde, spesifik patojensiz ortamda ve optimum laboratuvar şartlarında tutuldu. Kafeslerde maksimum 8 rat bulunduruldu. Ağızdan standart pellet yem ve çeşme suyuyla beslenen hayvanlara 12 saatlik periyotlar ile gece-gündüz döngüsü sağlandı. Oda sıcaklığı  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ , nem oranı 40-70% arasında tutuldu. Ratlar havalandırmanın düzenli bir şekilde yapıldığı ortamda tutuldu. Çalışmada belirtilen tüm deneysel prosedürler, hayvan deneyleri yerel etik kurulunun prensiplerine uygun şekilde Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde uygulandı.

#### 3.3. İlaçlar ve Kimyasallar

Çalışmamızda kullandığımız, kemotörapedik ilaç doksorubisin hidroklorür, Med İlaç San. (*DOXO-TEVA*<sup>®</sup>, Maslak, Türkiye)'den temin edildi. Analjezi ve sedasyon için kullanılan xylazine, Bayer (*Rompun*<sup>®</sup>, İstanbul, Turkey)'den, ketamine ise Pfizer (*Ketalar*<sup>®</sup>, İstanbul, Turkey)'dan temin edildi. Çalışmada kullanılan *Nigella sativa* tohumları aktardan temin edildi. *Nigella sativa* tohumlarının ekstraksiyonu, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyoloji Bilimdalı

Öğretim Üyesi, Dr. Öğretim Üyesi Arzu Birinci Yıldırım tarafından Ziraat Fakültesi laboratuvarlarında standart kimyasal işlemlerle gerçekleştirildi (65).

### 3.4. *Nigella sativa* L. Tohumlarının Ekstraksiyonu

Etanol yöntemiyle *Nigella sativa* tohumlarının etanol ekstraktları hazırlanmıştır (65). Satın alınan *Nigella sativa* tohumları kahve makinası ile toz haline getirilmiş ve etanol çözücüsü ile özütleme işlemine geçilmiştir. Toz haline getirilen *Nigella sativa* tohumlarından 100 gr alınıp 300 mililitre (ml) etanol ilave edilip, 40°C' ye ayarlı çalkalamalı su banyosunda 24 saat bekletilmiştir. 24 saat sonunda sıvı kısım süzülüp, sıvı kısmı (etanol) uzaklaştırmak üzere cam balona aktarılmıştır. Süzüntüden arta kalan *Nigella sativa* tohumları üzerine tekrar etanol eklenip su banyosunda 24 saat daha bekletilmiş ve bu süre sonunda sıvı kısım tekrar süzülmüştür. Bu işlem bir kez daha yapılmış ve bitki süzülmüştür. Süzüntüden kalan katı kısım atılmış ve süzüntüden toplanan sıvı (etanol) kısımlar ise cam balona aktarılıp, dönerli buharlaştırıcı (rotari evaporatör) cihazı kullanılarak uçurulmuştur. Etanol uzaklaştırıldıktan sonra balonda kalan özüt 50 ml'lik falkon tüplere aktarılıp, deneylerde kullanılmak üzere -20°C' de saklanmıştır.

### 3.5. Çalışma Dizayını



Şekil-3. Çalışmada kullanılan ratlar ve çalışma grupları.

a) Ratlar, her grupta 8 hayvan olacak şekilde 3 gruba randomize edildi (kontrol, doksorubisin ve doksorubisin+Nigella sativa grupları) (Şekil-3). Çalışmanın 1. 8. 15. 21. ve 28. günlerinde gruptaki bütün hayvanlar tartıldı.

b) Kullanımdan önce doksorubisin 1 mg/0,1 ml olacak şekilde steril %0,9 sodyum klorür ile sulandırıldı. Nigella sativa ekstratı kullanım öncesi 80 mg/0,1 ml olacak şekilde dimetil dülfoksit ile sulandırıldı.

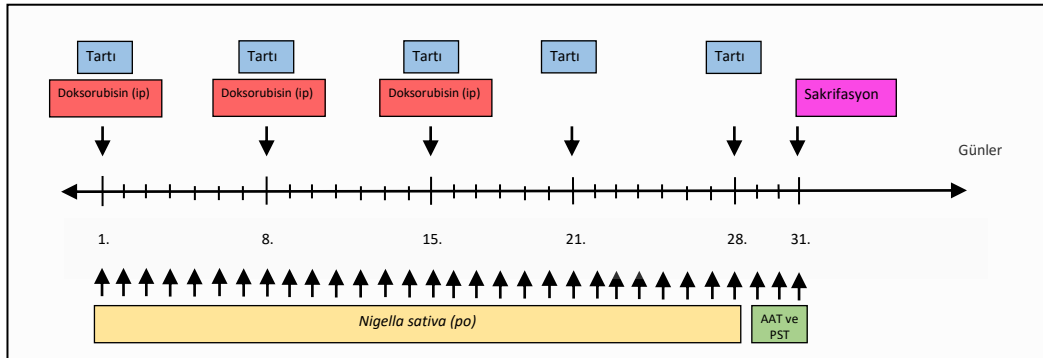
c) Kontrol grubuna 1. 8. ve 15. günlerde intraperitoneal olarak 0,1 ml %0,9 sodyum klorür yapıldı. Bu gruba 28 gün boyunca oral olarak gavajla 0,1 ml su verildi. Gavaj uygulamada 18 gauge metal enteral feeding tüp kullanıldı.

d) Doksorubisin grubuna, çalışma boyunca doksorubisin 1. 8. ve 15. günlerde intraperitoneal olarak toplamda 3 defa olmak üzere 5 mg/kg/gün intraperitoneal olarak uygulandı (8). Bu gruba 28 gün boyunca oral olarak gavajla 0,1 ml su verildi

e) Doksorubisin+Nigella sativa grubuna doksorubisin 1. 8. ve 15. günlerde intraperitoneal olarak toplamda 3 defa olmak üzere 5 mg/kg/gün intraperitoneal olarak uygulandı. 1. günden başlayarak toplamda 28 gün boyunca hergün peroral olarak gavaj ile 400 mg/kg/gün Nigella sativa ekstratı verildi (62).

f) Tüm gruplara çalışmanın 29. günü açık alan testi, 30. ve 31. günlerinde pasif sakınma testi uygulandı (66, 67).

g) Ratlar 31. günde anestezi altında cerrahi olarak göğüs ve batin açıldı, kalbinden kan alınarak sakrifiye edildi (Şekil-4). Sakrifiyonda ratlara xylazine (10 mg/kg) ve ketamin (100 mg/kg) ile sedasyon uygulandı.



Şekil-4. Deneysel çalışma protokolünün şematik gösterimi. AAT: açık alan testi, ip: intraperitoneal, po: peroral, PST: pasif sakınma testi.

## 3.6. Davranış Testleri

### 3.6.1. Açık alan testi

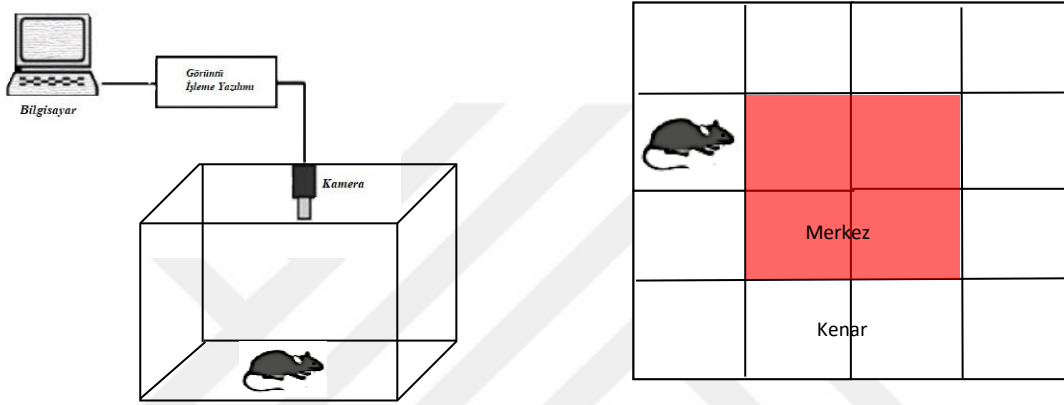


Şekil-5. Açık alan test aparatları.

Ratlarda anksiyete oluşup oluşmadığının izlenmesi ve oluşan anksiyetenin skorlanmasında açık alan test kullanıldı (66). Açık alan testinde zaman ölçütleri olarak, merkezde geçirilen süre ve duvar diplerinde geçirilen süreler değerlendirilmektedir. Ratların kendilerini savunma için sergiledikleri donakalma hareketi ise en az 10 solunum sayısı kadar geçen sürede hiçbir hareket yapmaması olarak değerlendirilmektedir. Kenarda geçirilen süre ve giriş sayısı, hareketsiz kalma süresi ve sayısı ratların yüksek anksiyetesi ve korkusu ile doğru orantı göstermektedir. Çizgiyi geçme sayısı, hareketli geçen süre ve epizot sayısı, merkezde kalma süresi ile giriş sayısı ise düşük anksiyete, keşfetme duygusu ve yüksek lokomotor aktivite ile pozitif korelasyon göstermektedir.

Test düzeneği, 100x100x30 cm ebatlarında, zemini 16 eşit kareye ayrılmış metalden yapılmış, kare şeklinde bir düzenektir (Şekil-5 ve Şekil-6). Çalışmada, ratların hareketlerini kuşbakışı takip etmek için tavana sabitlenmiş Fujinon video kamera sistemi, ratların hareketlerini ölçmek için otomatik kamera bazlı bilgisayar takip programı (ANY-maze yazılım programı) kullanıldı. Aydınlatma hayvanları rahatsız etmeyecek düzeydeydi. Ortasında merkez alanı gösteren bir kare çizilidir. Bu alanın dışındaki duvarlara kadar olan alan kenar alan olarak adlandırılır. Ratlar tek tek test edildi. Her test sonrası yeni hayvan test edilmeden önce ortam %70 etil alkol ile

temizlendi. Düzeneğe deney hayvanı hep ortadan olacak şekilde yavaşça bırakıldı. Beş dakikalık test süresince toplam aldıkları mesafe, ortalama ve maksimum hızları, çizgiyi geçme sayıları, hareketli ve hareketsiz kalma süre ve sayıları, açık alanın ortasında ve kenarlarda geçirilen süre, aldıkları mesafe, ortalama hızları, bu alanlara giriş sayısı, bu alanlardaki hareketli ve hareketsiz kalma süreleri hesaplandı. Sonuçlar deney hayvanları araştırma uygulama ve araştırma merkezinde bulunan öğrenme laboratuvarında değerlendirildi.



Şekil-6. Açık alan testi şematik gösterimi.

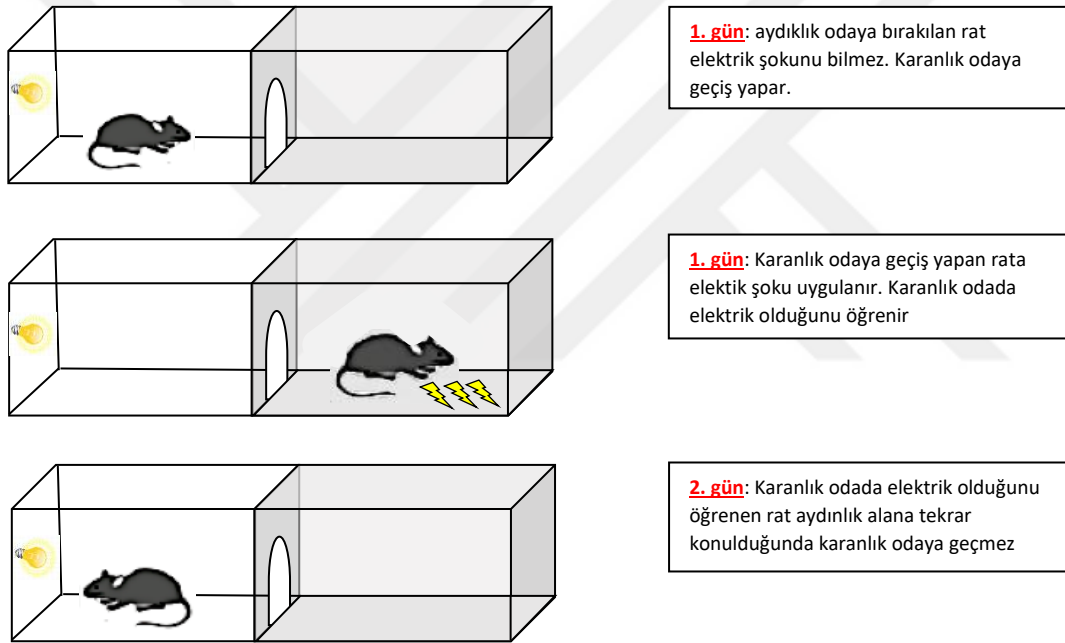
### 3.6.2. Pasif sakinma testi

Öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının değerlendirilmesi için ratlara pasif sakinma testi uygulandı. Bu işlem için MAY Apav-214 ELS aparatı kullanıldı (Şekil-7) (67).



Şekil-7. Pasif sakinma test aparatı.

Pasif sakınma testi, birinci gün öğrenme, ikinci gün öğrenme durumunu test etme olacak şekilde 2 gün uygulandı. Pasif sakınma testinin ilk günü hayvan giyotin ile ayrılmış aydınlık ve karanlık bölmeden oluşan deney düzeneğinde aydınlık bölmeye konuldu. Ratın karanlık bölgeye geçme süresi kaydedildi. Karanlık bölgeye geçtiğinde hayvanların ayağına 3 saniye (sn) boyunca 0,5 miliamper elektrik uygulandı. Elektrik şoku sırasında aydınlık bölge ile karanlık bölge arasındaki kapı 10 sn boyunca kapalı tutuldu. İkinci gün ratlar tekrar aydınlık bölgeye konuldu. Bu kez karanlık odada elektrik yoktu. Ratların karanlık bölgeye girmesine kadar geçen süre kaydedildi. Ratlar test düzeneğinde 300 sn tutuldu. 300 sn boyunca karanlık odaya geçmeyen hayvan öğrenmiş kabul edildi (Şekil-8).



Şekil-8. Pasif sakınma testinin şematik gösterimi.

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Bütün istatistiksel analizler, IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics for Windows software (Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımının normal olup olmadığı *Shapiro-Wilk normality test* ile yapıldı. Parametrik bağımsız devamlı değişkenlerin analizi, çoklu grupların karşılaştırılmasında *one-way ANOVA* ve *postHoc Tukey testi* ile yapıldı. Non-



parametrik bağımsız devamlı değişkenlerin analizi, çoklu grupların karşılaştırılmasında *Kruskal-Wallis testi*, ikili grupların karşılaştırılmasında *Mann-Witney U testi* ile yapıldı. Bağımlı ikili grupların karşılaştırılmasında parametrik devamlı değişkenlerin analizi *eşleştirilmiş Student t test* ile non-parametrik devamlı değişkenlerin analizi *Wilcoxon testi* ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizi *X<sup>2</sup> testi*, *Fisher's exact test* ve *Monte Carlo exact test* ile yapıldı. Parametrik veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak, non-parametrik veriler median (minimum-maksimum), kategorik veriler n(%) olarak ifade edildi. Grafiklerde hata sütunu, %95 güven aralığı (CI) veya ±2 standart hata (SE) olarak ifade edildi. Anlamlı (*p*) değeri (< 0,05) olarak kabul edildi.



## 4. BULGULAR

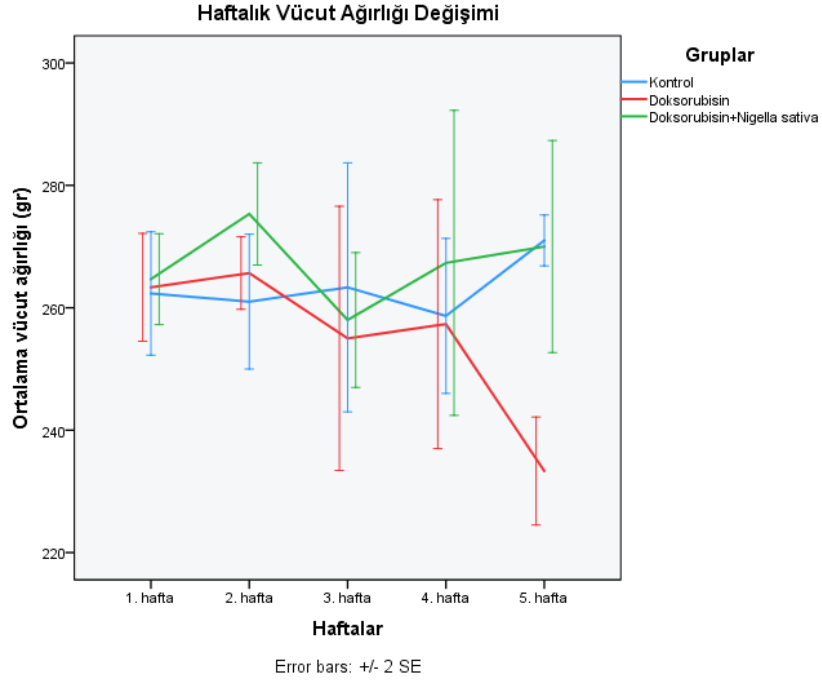
### 4.1. Vücut Ağırlık Değişimi

Kontrol, doksorubisin ve doksorubisin+*Nigella sativa* gruplarında, her grup kendi içinde 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta, 4. hafta ve 5. hafta vücut ağırlıkları açısından karşılaştırıldı. Kontrol ve doksorubisin+*Nigella sativa* gruplarında anlamlı fark saptanmadı. Doksorubisin grubunda kiloda progresif azalma olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmadı (sırasıyla  $p=0,714$ ,  $p=0,605$ ,  $p=0,068$ ) (Grafik-1).

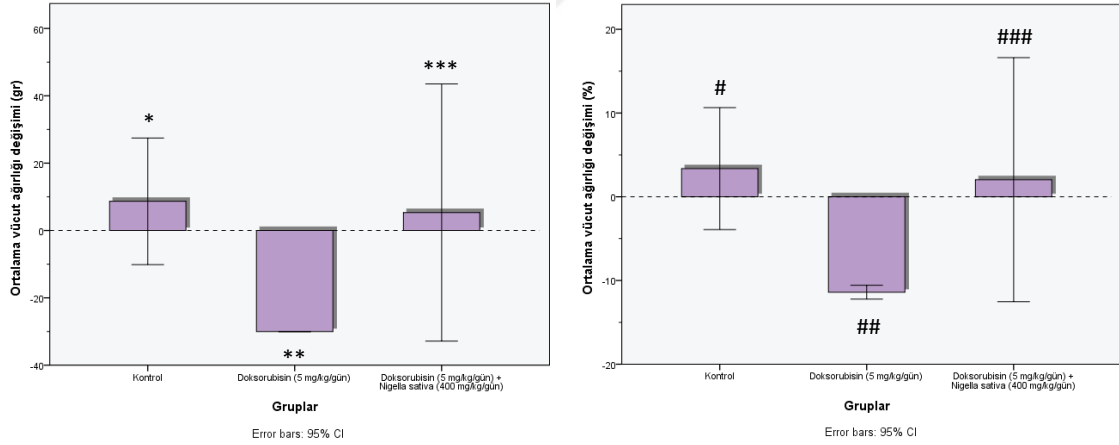
Birinci haftada, 2. haftada, 3. haftada ve 4. haftada ratların vücut ağırlıkları gruplararasıda ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla,  $p=0,933$ ,  $p=0,136$ ,  $p=0,813$ ,  $p=0,754$ ). 5. hafta ağırlıklar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,006$ ). *PostHoc* analizde, kontrol ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu arasında vücut ağırlıkları açısından anlamlı fark yok iken ( $p=0,992$ ), doksorubisin grubundakilerin ağırlıkları ortalaması, kontrol ve doksorubisin+*Nigella sativa* grubundakilere göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla,  $p=0,008$ ,  $p=0,010$ ) (Grafik-1).

Çalışma başlangıcı ile çalışma sonu vücut ağırlıklarındaki farklar gruplar arasında karşılaştırıldı. Çalışma sonunda kontrol grubunda  $8,67 \pm 7,57$  gr (%3,36 $\pm$ 2,93), doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda  $5,33 \pm 15,37$  gr (%2,04 $\pm$ 5,87) kilo alımı olurken, doksorubisin grubunda  $30,0 \pm 0,01$  gr (%11,40 $\pm$ 0,33) kilo kaybı oldu. Gruplararası anlamlı fark vardı (vücut ağırlığı değişim ortalaması için  $p=0,005$ , yüzdesi için  $p=0,006$ ).

Ortalama ve yüzde olarak, kontrol grubunda doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede artı yönde kilo değişimi oldu (sırasıyla,  $p=0,007$ ,  $p=0,007$ ). Doksorubisin grubunda doksorubisin+*Nigella sativa* grubuna göre anlamlı derecede eksi yönde kilo değişimi oldu (sırasıyla,  $p=0,011$ ,  $p=0,012$ ). Doksorubisin+*Nigella sativa* grubuyla kontrol grubu arasında kilo değişimi açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla,  $p=0,912$ ,  $0,906$ ) (Grafik-2).



**Grafik-1.** Ratların gruplar olarak haftalık vücut ağırlık değişimi. **gr:** gram, **SE:** standart hata. *one-way ANOVA, postHoc Tukey testleri* kullanılmıştır. Veriler ortalama  $\pm$  SE olarak ifade edilmiştir.

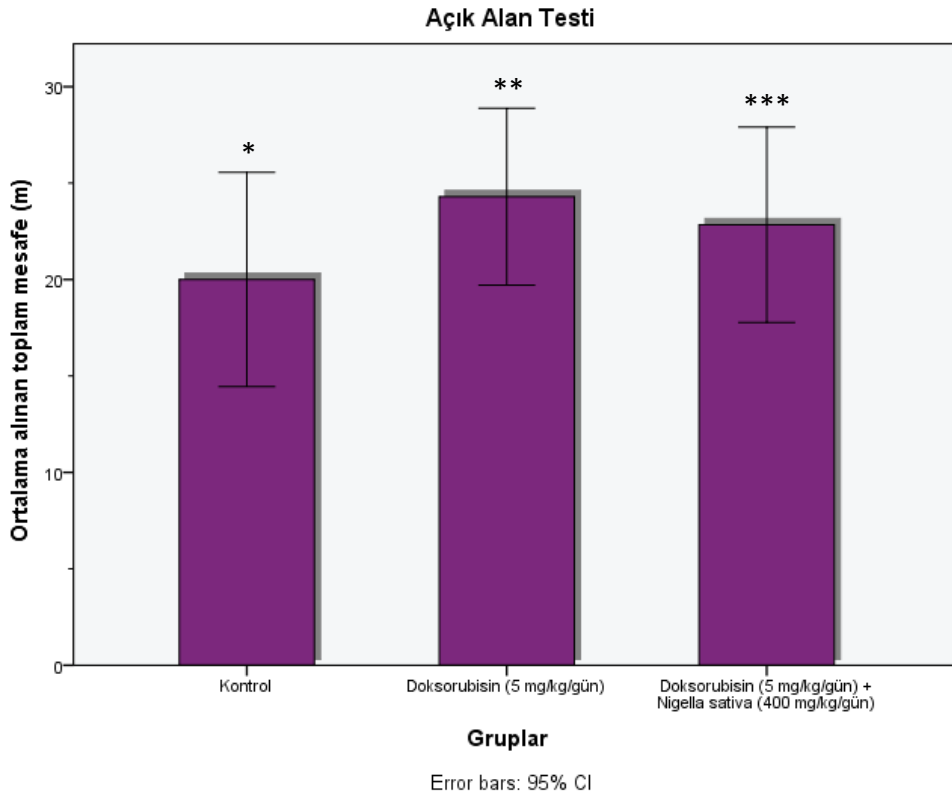


**Grafik-2.** Çalışma sonunda gruplardaki gram ve yüzde olarak vücut ağırlık değişimi. **CI:** güven aralığı, **gr:** gram, **mg/kg:** miligram/kilogram. \* Kontrol ile dokсорubisin grubu,  $p=0,007$ ; \*\* Dokсорubisin ile dokсорubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,011$ ; \*\*\* Dokсорubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,912$ ; # Kontrol ile dokсорubisin grubu,  $p=0,007$ ; ## Dokсорubisin ile dokсорubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,012$ ; ### Dokсорubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,906$ . *one-way ANOVA, postHoc Tukey testleri* kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

## 4.2. Açık Alan Testi Sonuçları

### 4.2.1. Toplam alınan mesafe

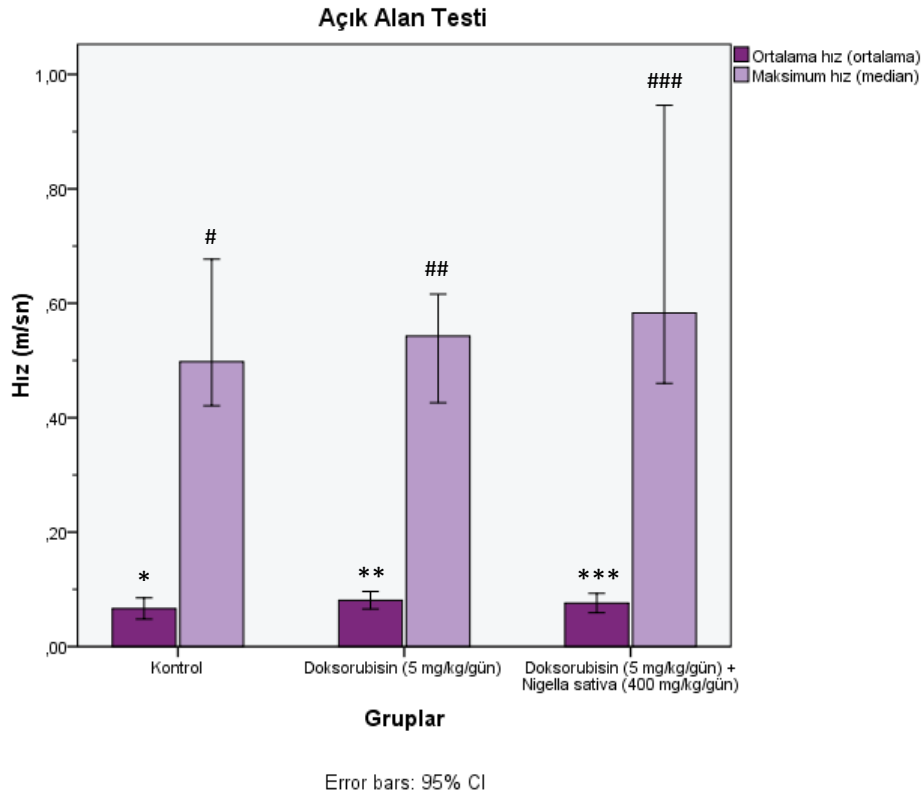
Kontrol grubu toplamda  $20,0 \pm 0,0$  metre (m), doksorubisin grubu  $24,3 \pm 5,5$  m, doksorubisin+*Nigella sativa* grubu  $22,8 \pm 6,1$  m mesafe katettikleri tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,373$ ) (Grafik-3).



**Grafik-3.** Açık alan testi boyunca alınan toplam mesafe. **CI:** güven aralığı, **m:** metre, **mg/kg:** miligram/kilogram. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,172$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu,  $p=0,637$ ; \*\*\* Doksorubisin+*Nigella sativa* ile kontrol grubu,  $p=0,361$ . *one-way ANOVA*, *postHoc Tukey testleri* kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.2. Ortalama hız ve maksimum hız

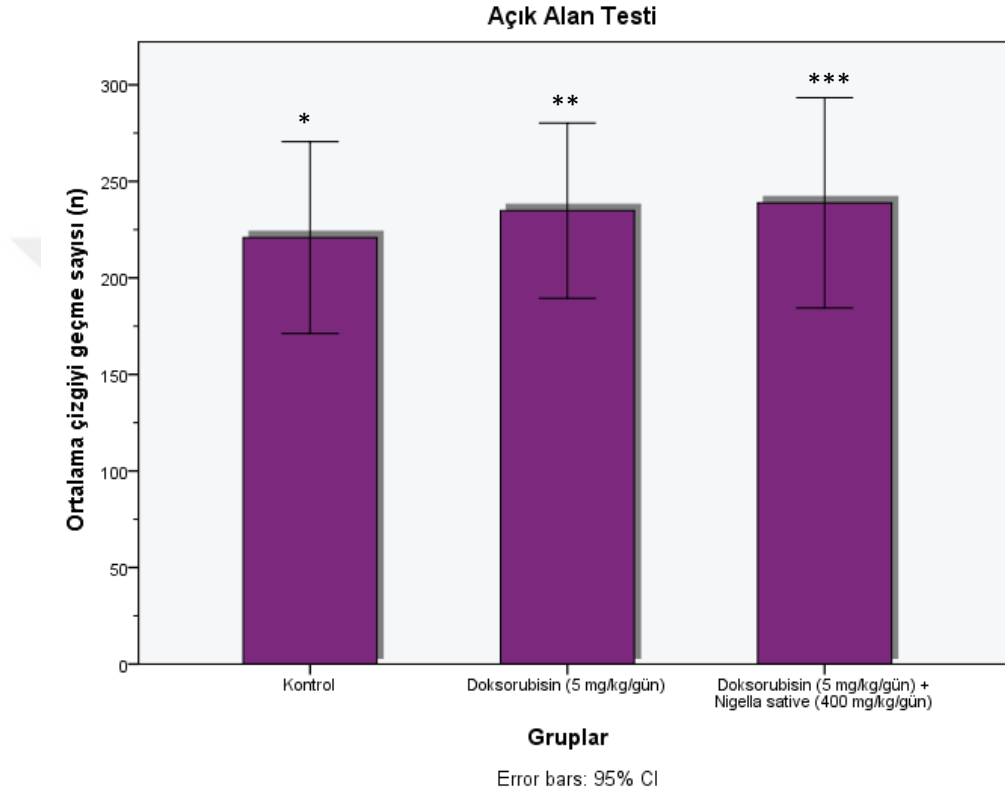
*Shapiro-Wilk* normal dağılım testinde maksimum hızın normal dağılıma sahip olmadığı saptandı ( $p=0,002$ ). Kontrol grubunda ortalama hız  $0,067\pm 0,02$  m/sn, doksorubisin grubunda  $0,081\pm 0,02$  m/sn, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $0,076\pm 0,02$  m/sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,364$ ). Kontrol grubunda maksimum hız  $0,498$  ( $0,421-0,677$ ) m/sn, doksorubisin grubunda  $0,542$  ( $0,426-0,616$ ) m/sn, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $0,583$  ( $0,460-0,946$ ) m/sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,094$ ) (Grafik-4).



**Grafik-4.** Açık alan testi sırasında yapılan maksimum ve ortalama hızlar. **CI:** güven aralığı, **m/sn:** metre/saniye, **mg/kg:** miligram/kilogram. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,167$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,626$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,358$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,318$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,294$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,027$ . Ortalama hızın değerlendirilmesinde *one-way ANOVA*, *postHoc Tukey testleri* kullanılmıştır. Maksimum hız, (*Shapiro-Wilk* normal dağılım testi) normal dağılmadığı için *Kruskal-Wallis* ve *Mann-Whitney U testleri* ile değerlendirilmiştir. Veriler medyan (%95 CI) ve ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.3. Çizgiyi geçme sayısı

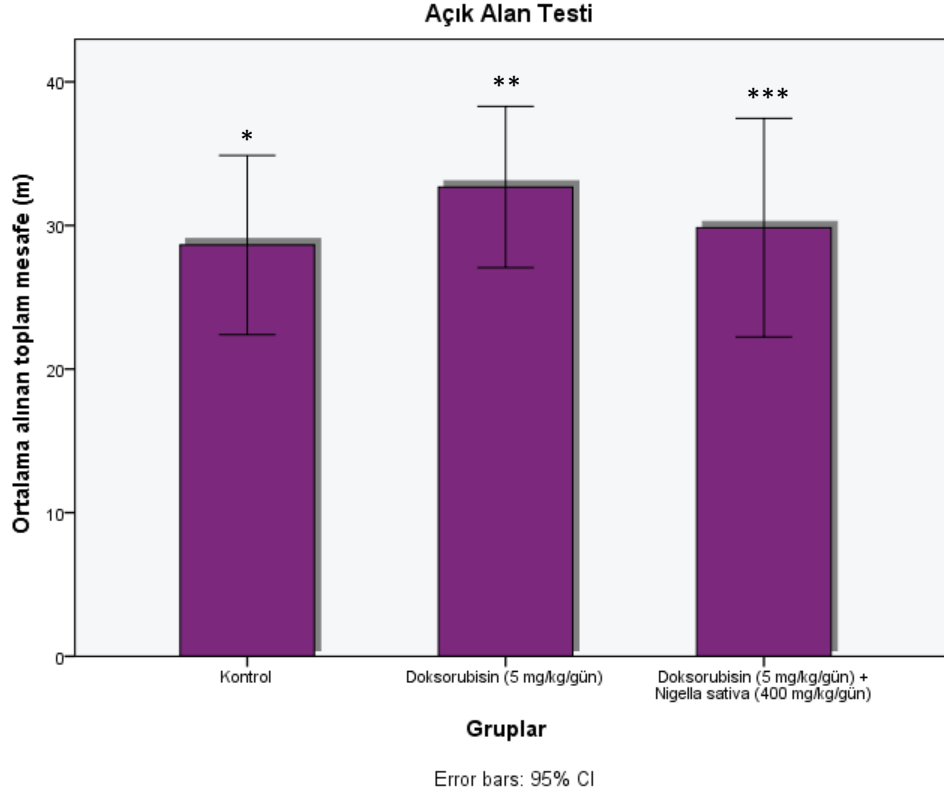
Kontrol grubunda çizgiyi geçme sayısı ortalama  $220,9 \pm 59,4$ , doksorubisin grubunda  $234,9 \pm 54,3$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $238,9 \pm 65,2$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,820$ ) (Grafik-5).



**Grafik-5.** Açık alan testinde test boyunca toplam çizgiyi geçme sayıları. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **n:** sayı. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,644$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,895$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,554$ . *one-way ANOVA, postHoc Tukey testleri* kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.4. Ratların başının aldığı toplam seyahat mesafesi

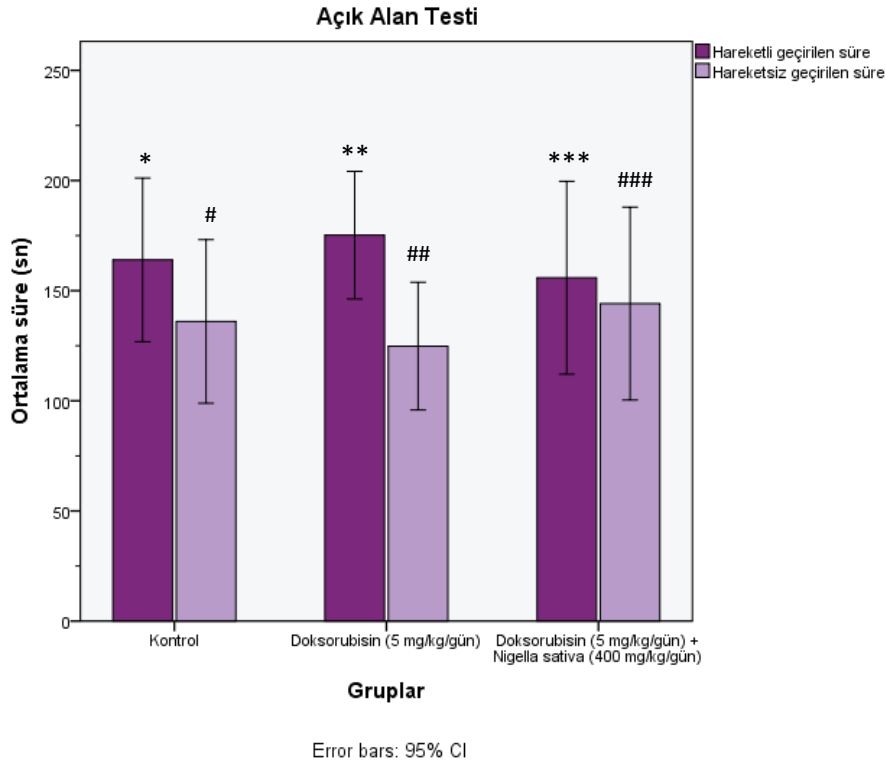
Kontrol grubunda toplam seyahat mesafesi  $28,6 \pm 7,5$  m, doksorubisin grubunda  $32,7 \pm 6,7$  m, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $29,8 \pm 9,1$  m idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,579$ ) (Grafik-6).



**Grafik-6.** Açık alan testi boyunca başının aldığı toplam seyahat mesafesi. **CI:** güven aralığı, **m:** metre, **mg/kg:** miligram/kilogram. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,314$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,478$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,761$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.5. Toplam geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler

Kontrol grubunda geçirilen toplam hareketli süre  $164,0 \pm 44,4$  sn, doksorubisin grubunda  $175,2 \pm 34,6$  sn, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $155,8 \pm 52,3$  sn idi. Doksorubisin grubunda süre diğerlerine göre daha uzun olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,69$ ). Kontrol grubunda geçirilen toplam hareketsiz süre  $136,0 \pm 44,4$  sn, doksorubisin grubunda  $124,8 \pm 34,6$  sn, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $144,2 \pm 52,4$  sn idi. Doksorubisin grubunda süre diğerlerine göre daha uzun olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,69$ ). Herbir grup kendi içinde, hareketli ve hareketsiz süreler açısından karşılaştırıldığında hareketli süreler bütün gruplarda daha uzun olmasına rağmen hiçbir grupta anlamlı fark yoktu (kontrol,  $p=0,404$ ; doksorubisin,  $p=0,08$ ; doksorubisin+Nigella sativa,  $p=0,76$ ) (Grafik-7).

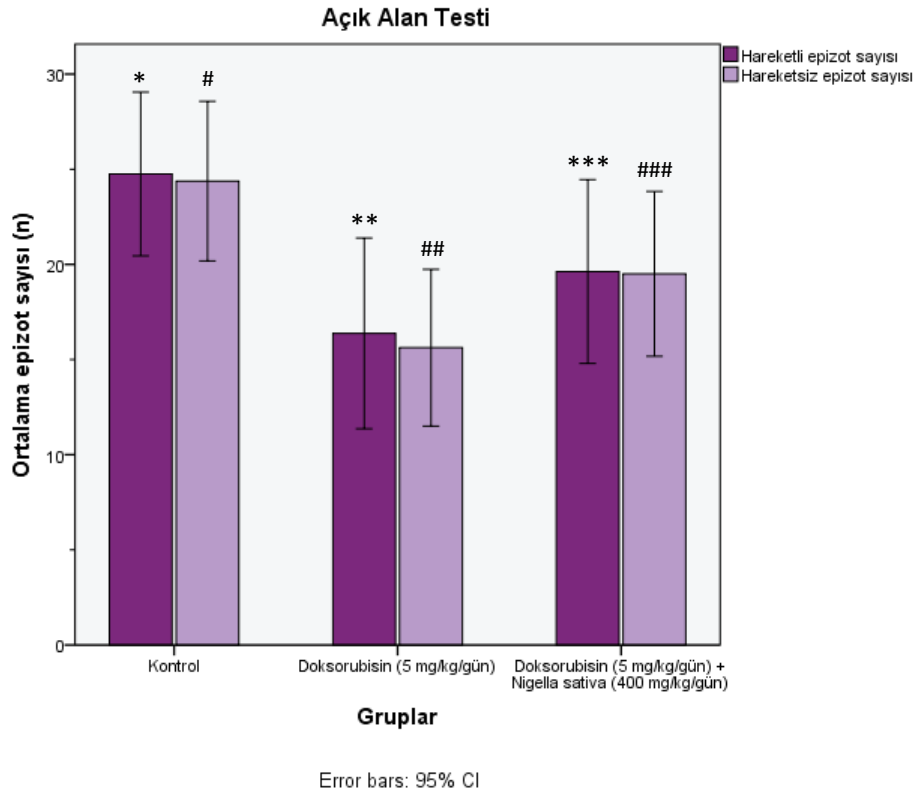


**Grafik-7.** Açık alan testi sırasında geçirilen toplam hareketli ve hareketsiz süreler. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **sn:** saniye. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,619$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,394$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,718$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,619$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,394$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,718$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.



#### 4.2.6. Toplam hareketli ve hareketsiz epizot sayısı

Kontrol grubunda toplam hareketli epizot sayısı  $24,8 \pm 5,1$ , doksorubisin grubunda  $16,4 \pm 6,0$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $19,6 \pm 5,8$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,024$ ). Doksorubisin grubunda hareketli epizot sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı ( $p=0,007$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda hareketli epizot sayısı doksorubisin grubuna göre artmakla birlikte anlamlılık derecesine ulaşmamıştır ( $p=0,263$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında hareketli epizot sayısı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,084$ ) (Grafik-8).



**Grafik-8.** Açık alan testi sırasında toplam hareketli ve hareketsiz epizot sayıları. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **n:** sayı. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,007$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,263$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,084$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,002$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,139$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,067$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

Kontrol grubunda hareketsiz epizot sayısı  $24,4 \pm 5,0$ , doksorubisin grubunda  $15,6 \pm 4,9$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $19,5 \pm 5,2$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,008$ ). Doksorubisin grubunda hareketsiz epizot sayısının kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı ( $p=0,002$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda hareketsiz epizot sayısı doksorubisin grubuna göre artmakla birlikte anlamlılık derecesine ulaşmamıştır ( $p=0,139$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında hareketsiz epizot sayısı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,067$ ) (Grafik-8).

Herbir grup kendi içinde, hareketli ve hareketsiz epizot sayıları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında hiçbir grupta anlamlı fark saptanmadı (kontrol,  $p=0,351$ ; doksorubisin,  $p=0,265$ ; doksorubisin+Nigella sativa,  $p=0,802$ ) (Grafik-8).

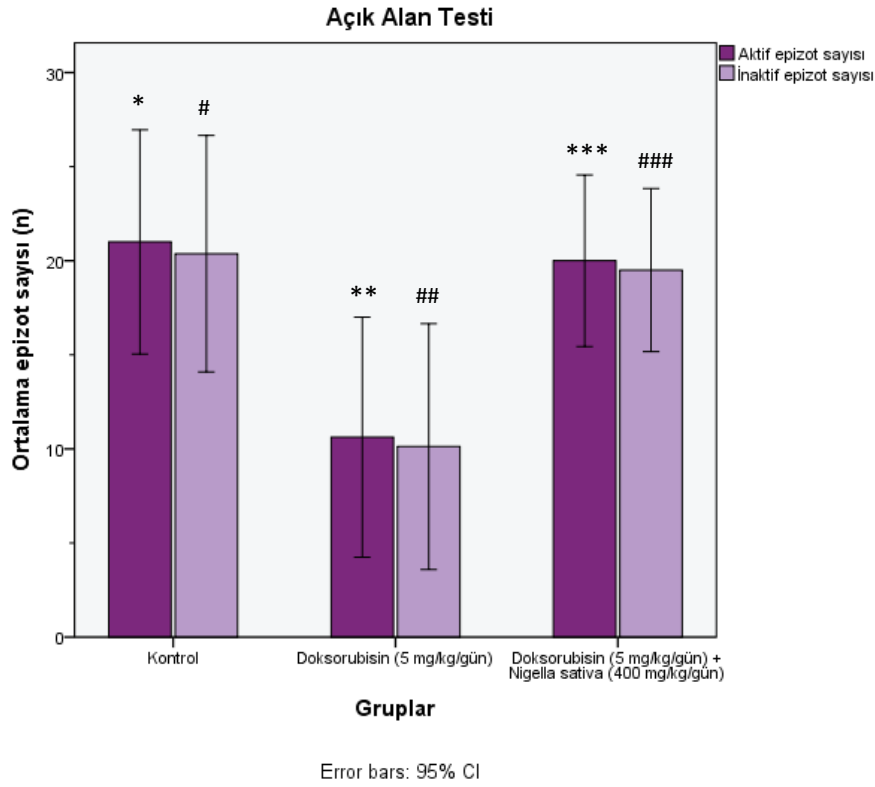
#### **4.2.7. Toplam aktif ve inaktif epizot sayısı**

Kontrol grubunda toplam aktif epizot sayısı  $21,0 \pm 7,1$ , doksorubisin grubunda  $10,6 \pm 7,6$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $20,0 \pm 5,5$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,011$ ). Doksorubisin grubunda aktif epizot sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı ( $p=0,006$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda aktif epizot sayısı doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede artmıştır ( $p=0,012$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında aktif epizot sayısı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,772$ ) (Grafik-9).

Kontrol grubunda inaktif epizot sayısı  $20,4 \pm 7,5$ , doksorubisin grubunda  $10,1 \pm 7,8$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $19,5 \pm 5,2$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,013$ ). Doksorubisin grubunda inaktif epizot sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı ( $p=0,008$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda inaktif epizot sayısı doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede artmıştır ( $p=0,013$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında inaktif epizot sayısı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,803$ ) (Grafik-9).

Herbir grup kendi içinde, aktif ve inaktif epizot sayıları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında aktif epizot sayıları bütün gruplarda inaktif epizot sayılarından

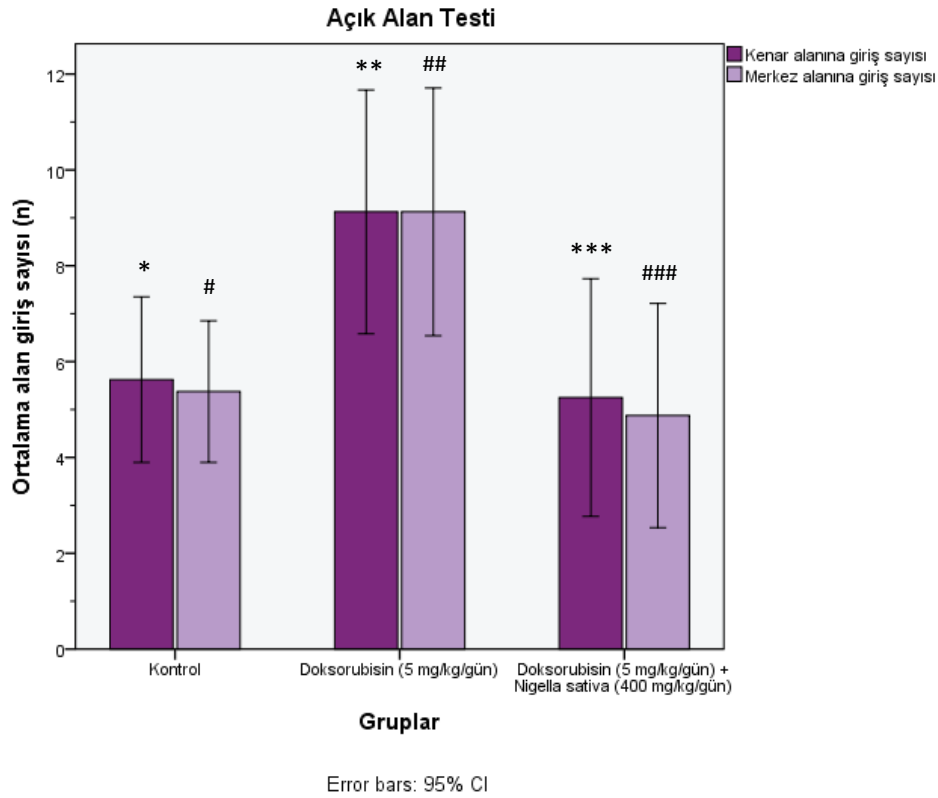
anlamli derecede daha fazla saptandi (kontrol,  $p=0,011$ ; doksorubisin,  $p=0,033$ ; doksorubisin+*Nigella sativa*,  $p=0,033$ ) (Grafik-9).



**Grafik-9.** Açık alan testi sırasındaki toplam aktif ve inaktif epizot sayıları. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **n:** sayı. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,006$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu,  $p=0,012$ ; \*\*\* Doksorubisin+*Nigella sativa* ile kontrol grubu,  $p=0,772$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,008$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu,  $p=0,013$ ; ### Doksorubisin+*Nigella sativa* ile kontrol grubu,  $p=0,803$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.8. Kenar ve merkez alanlara toplam giriş sayıları

Kontrol grubunda kenar alanına toplam giriş sayısı  $5,6 \pm 2,1$ , doksorubisin grubunda  $9,1 \pm 3,0$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $5,3 \pm 3,0$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,018$ ). Doksorubisin grubunda kenar alanına giriş sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,018$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda kenar alanına giriş sayısı doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede azdı ( $p=0,01$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında kenar alanına giriş sayısı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,786$ ) (Grafik-10).



**Grafik-10.** Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarına yapılan toplam giriş sayıları. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **n:** sayı. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,018$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,01$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,786$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,009$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,004$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,706$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

Kontrol grubunda merkez alanına toplam giriş sayısı  $5,4 \pm 1,8$ , doksorubisin grubunda  $9,1 \pm 3,1$ , doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $4,9 \pm 2,8$  idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,007$ ). Doksorubisin grubunda merkez alanına giriş sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,009$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda merkez alanına giriş sayısı doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede azdı ( $p=0,004$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında merkez alanına giriş sayısı açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,706$ ) (Grafik-10).

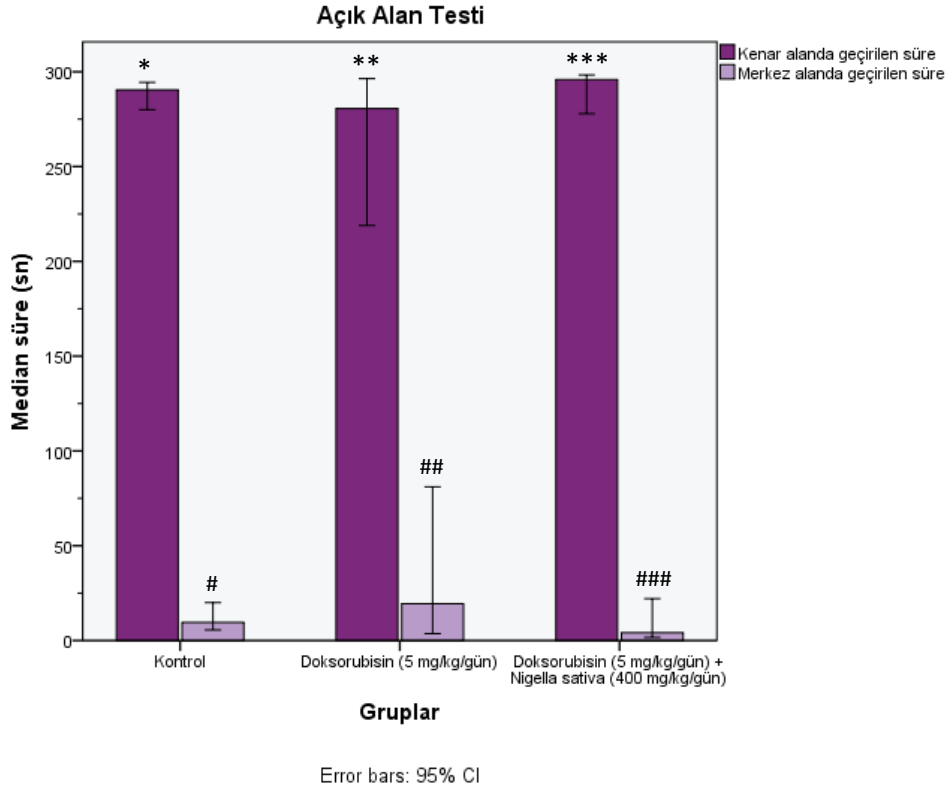
Herbir grup kendi içinde, merkez ve kenar alanlarına giriş sayıları açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, hiçbir grupta anlamlı fark saptanmadı (kontrol,  $p=0,170$ ; doksorubisin,  $p=1,000$ ; doksorubisin+Nigella sativa,  $p=0,080$ ) (Grafik-10).

#### **4.2.9. Kenar ve merkez alanlarında geçirdikleri toplam süreler**

*Shapiro-Wilk* normal dağılım testinde kenar ve merkez alanlarında geçirdikleri sürelerin normal dağılıma sahip olmadığı saptandı (sırasıyla,  $p=0,0001$ ,  $p=0,0001$ ). Kontrol grubunda kenar alanında geçirdikleri toplam süre  $290,4$  ( $280,0-294,4$ ) sn, doksorubisin grubunda  $280,6$  ( $218,9-296,4$ ) sn, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $295,9$  ( $277,9-298,3$ ) sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,038$ ). Doksorubisin grubunda kenar alanında geçirilen süre kontrol grubuna göre daha kısa olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmadı ( $p=0,172$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda kenar alanında geçirilen süre doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede daha uzundu ( $p=0,027$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında kenar alanında geçirilen süre açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,074$ ) (Grafik-11).

Kontrol grubunda merkez alanında geçirilen toplam süre  $9,6$  ( $5,6-20,0$ ) sn, doksorubisin grubunda  $19,5$  ( $3,6-81,1$ ) sn, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $4,2$  ( $1,7-22,1$ ) sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,038$ ). Doksorubisin grubunda merkez alanında geçirilen süre kontrol grubuna göre daha uzun olmasına rağmen anlamlılık düzeyine ulaşmadı ( $p=0,172$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubunda merkez alanında geçirilen süre doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede daha kısaydı ( $p=0,027$ ). Doksorubisin+Nigella sativa grubu ile kontrol grubu arasında merkez alanında geçirilen süre açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,074$ ) (Grafik-11).

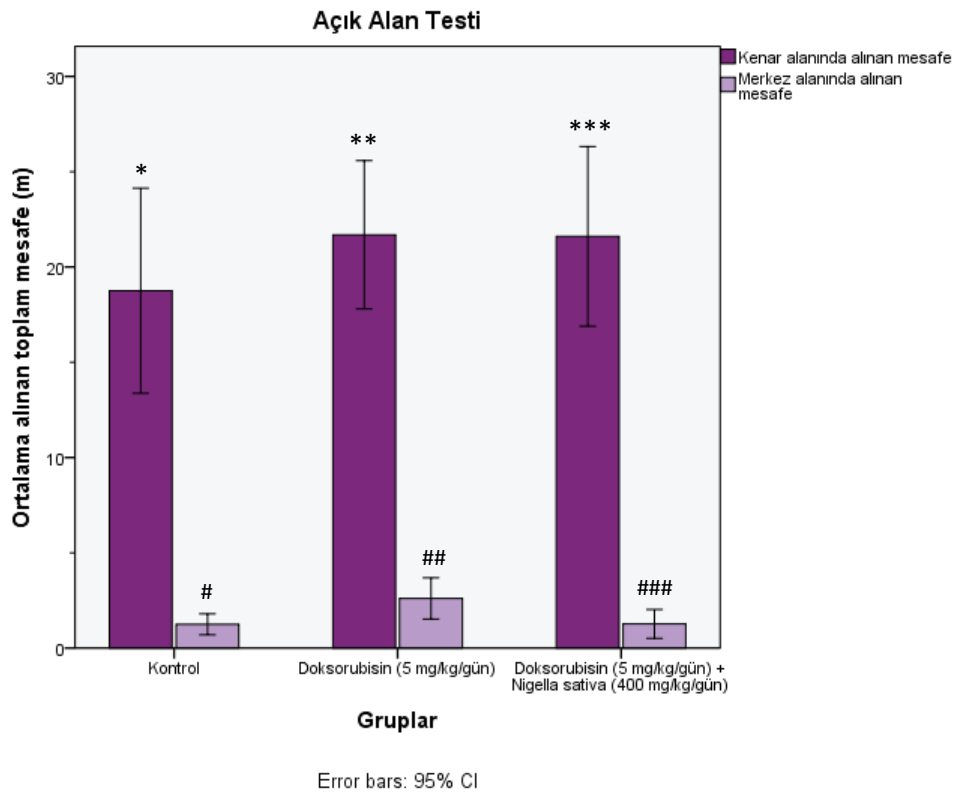
Herbir grup kendi içinde, merkez ve kenar alanlarında geçirilen süreler açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, bütün gruplarda kenar alanında geçirilen süre, merkez alanında geçirilen süreden anlamlı derecede daha uzundu (kontrol,  $p=0,012$ ; doksorubisin,  $p=0,012$ ; doksorubisin+Nigella sativa,  $p=0,012$ ) (Grafik-11).



**Grafik-11.** Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarında geçirilen toplam süreler. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **sn:** saniye. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,172$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,027$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,074$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,172$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,027$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,074$ . Shapiro-Wilk normal dağılım testi ile normal dağılmadığı için Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Veriler medyan (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.10. Kenar ve merkez alanlarda alınan toplam mesafeler

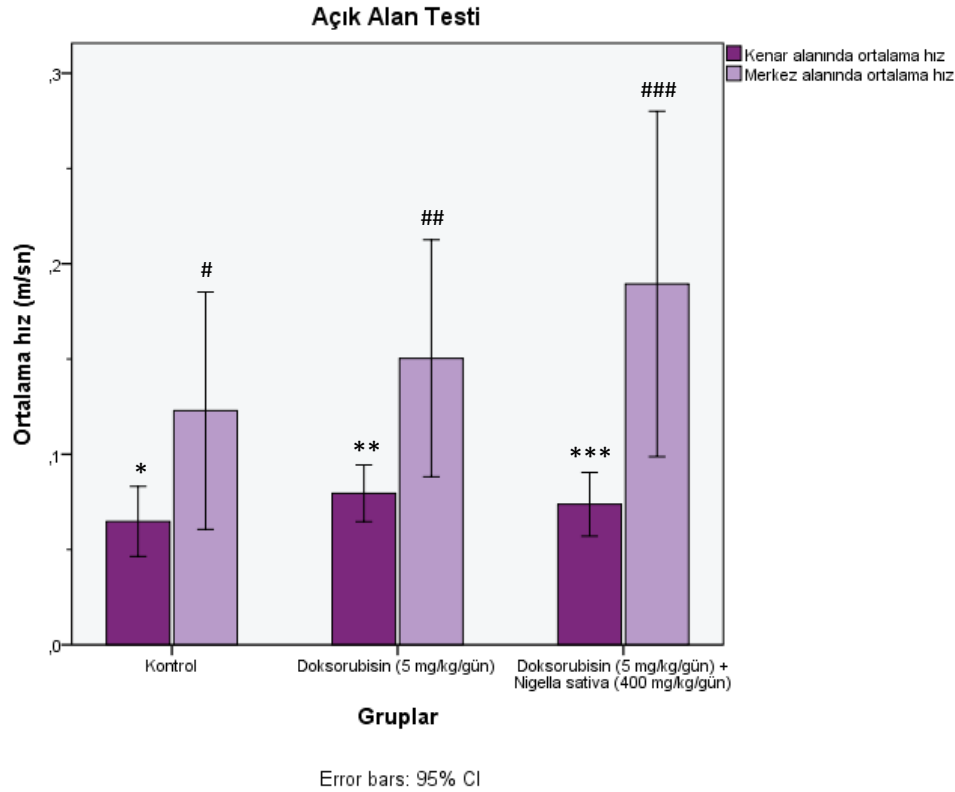
Kontrol grubunda kenar alanında alınan toplam mesafe  $18,8 \pm 6,4$  m, doksorubisin grubunda  $21,7 \pm 4,7$  m, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $21,6 \pm 5,6$  m idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,504$ ). Kontrol grubunda merkez alanında alınan toplam mesafe  $1,2 \pm 0,7$  m, doksorubisin grubunda  $2,6 \pm 1,3$  m, doksorubisin+Nigella sativa grubunda  $1,3 \pm 0,9$  m idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,017$ ). Doksorubisin grubunda merkez alanında alınan mesafe kontrol grubu na göre anlamlı derecede daha



**Grafik-12.** Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarında alınan toplam mesafeler. **CI:** güven aralığı, **m:** metre, **mg/kg:** miligram/kilogram. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,308$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,977$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,321$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,012$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,013$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,972$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

fazlaydı ( $p=0,012$ ). Doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda merkez alanında alınan mesafe doksorubisin grubuna göre anlamlı derecede daha azdı ( $p=0,013$ ). Doksorubisin+*Nigella sativa* grubu ile kontrol grubu arasında merkez alanında alınan mesafe açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,972$ ) (Grafik-12).

Herbir grup kendi içinde, merkez ve kenar alanlarında aldıkları mesafe açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, bütün gruplarda kenar alanında alınan mesafe merkez alanında alınan mesafeden anlamlı derecede fazlaydı (kontrol,  $p=0,0001$ ; doksorubisin,  $p=0,0001$ ; doksorubisin+*Nigella sativa*,  $p=0,0001$ ) (Grafik-12).



**Grafik-13.** Açık alan testi sırasında merkez ve kenar alanlarındaki ortalama hızlar. **CI:** güven aralığı, **m/sn:** metre/saniye, **mg/kg:** miligram/kilogram. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,156$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu,  $p=0,572$ ; \*\*\* Doksorubisin+*Nigella sativa* ile kontrol grubu,  $p=0,379$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,535$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu,  $p=0,382$ ; ### Doksorubisin+*Nigella sativa* ile kontrol grubu,  $p=0,142$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.



#### 4.2.11. Kenar ve merkez alanlardaki ortalama hızlar

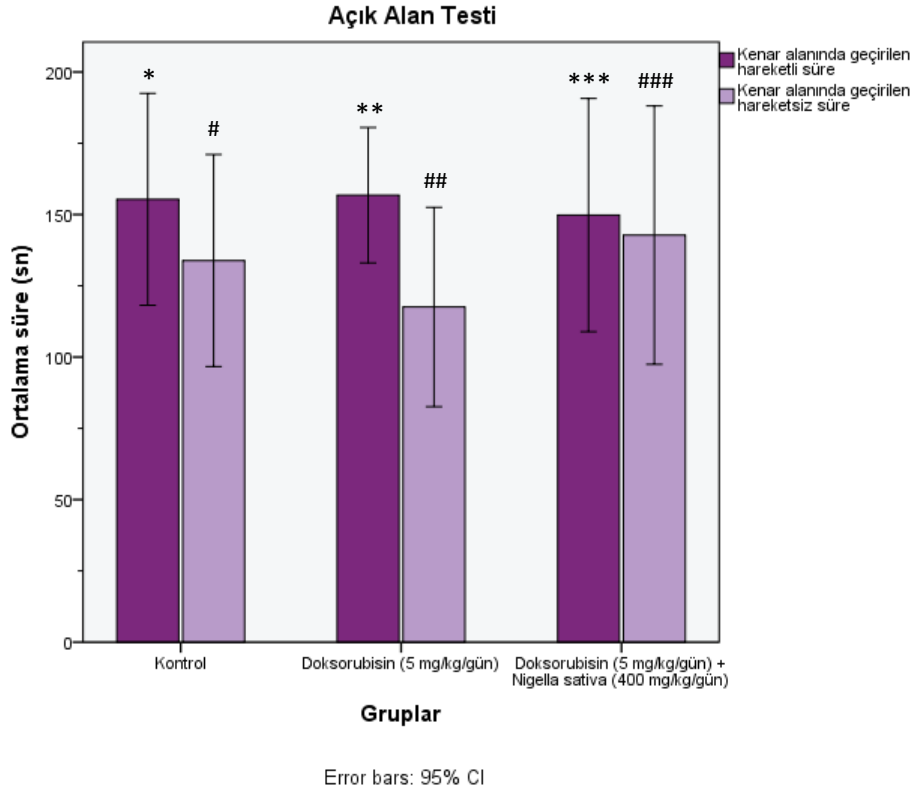
Kontrol grubunda kenar alanındaki ortalama hız  $0,06\pm0,02$  m/sn, doksorubisin grubunda  $0,08\pm0,02$  m/sn, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda  $0,07\pm0,02$  m/sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,350$ ) (Grafik-13). Kontrol grubunda merkez alanındaki ortalama hız  $0,12\pm0,07$  m/sn, doksorubisin grubunda  $0,15\pm0,07$  m/sn, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda  $0,19\pm0,11$  m/sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,329$ ) (Grafik-13).

Herbir grup kendi içinde, merkez ve kenar alanlarındaki ortalama hızlar açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, bütün gruplarda merkez alanındaki ortalama hız, kenar alanındaki ortalama hızdan anlamlı derecede yüksekti (kontrol,  $p=0,05$ ; doksorubisin,  $p=0,034$ ; doksorubisin+*Nigella sativa*,  $p=0,021$ ) (Grafik-13).

#### 4.2.12. Kenar alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler

Kontrol grubunda kenar alanında geçirilen hareketli süre  $155,4\pm44,5$  sn, doksorubisin grubunda  $156,8\pm28,4$  sn, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda  $149,8\pm48,9$  sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,939$ ). Kontrol grubunda kenar alanında geçirilen hareketsiz süre  $133,9\pm44,5$  sn, doksorubisin grubunda  $117,6\pm41,8$  sn, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda  $142,8\pm54,2$  sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,564$ ). (Grafik-14).

Herbir grup kendi içinde, kenar alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler açısından birbirleriyle karşılaştırıldığında, hiçbir grupta anlamlı fark saptanmadı (kontrol,  $p=0,516$ ; doksorubisin,  $p=0,142$ ; doksorubisin+*Nigella sativa*,  $p=0,852$ ) (Grafik-14).

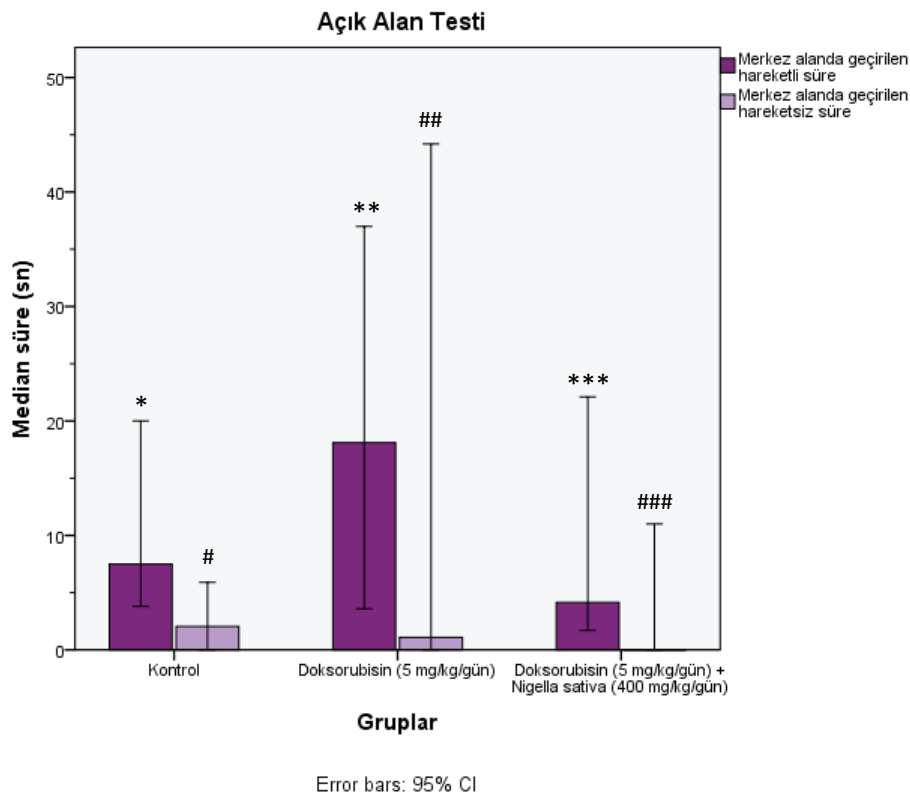


**Grafik-14.** Açık alan testi sırasında kenar alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **sn:** saniye. \* Kontrol ile dokсорubisin grubu,  $p=0,945$ ; \*\* Dokсорubisin ile dokсорubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,739$ ; \*\*\* Dokсорubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,792$ ; # Kontrol ile dokсорubisin grubu,  $p=0,497$ ; ## Dokсорubisin ile dokсорubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,297$ ; ### Dokсорubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,709$ . one-way ANOVA, postHoc Tukey ve eşleştirilmiş Student t testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

#### 4.2.13. Merkez alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler

*Shapiro-Wilk* normal dağılım testinde merkez alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz sürelerin normal dağılıma sahip olmadığı saptandı (sırasıyla,  $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ). Kontrol grubunda merkez alanında geçirilen hareketli süre 7,5 (3,8-20,0) sn, dokсорubisin grubunda 18,1 (3,6-37,0) sn, dokсорubisin+Nigella sativa grubunda 4,2 (1,7-22,1) sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,017$ ). Dokсорubisin grubunda merkez alanında geçirilen hareketli süre kontrol grubuna göre daha uzun olmasına rağmen fark istatistiksel anlama ulaşmamıştı ( $p=0,059$ ).

Doksozobisin+Nigella sativa grubunda merkez alanında geçirilen hareketli süre doksozobisin grubuna göre anlamlı derecede daha kısa idi (p=0,021). Kontrol grubunda merkez alanında geçirilen hareketli süre doksozobisin+Nigella sativa grubuna göre daha uzun olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi (p=0,052). Kontrol grubunda merkez alanında geçirilen hareketsiz süre 2,1 (0-5,9) sn, doksozobisin grubunda 1,1 (0-44,2) sn, doksozobisin+Nigella sativa grubunda 0 (0-11) sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,276). (Grafik-15).

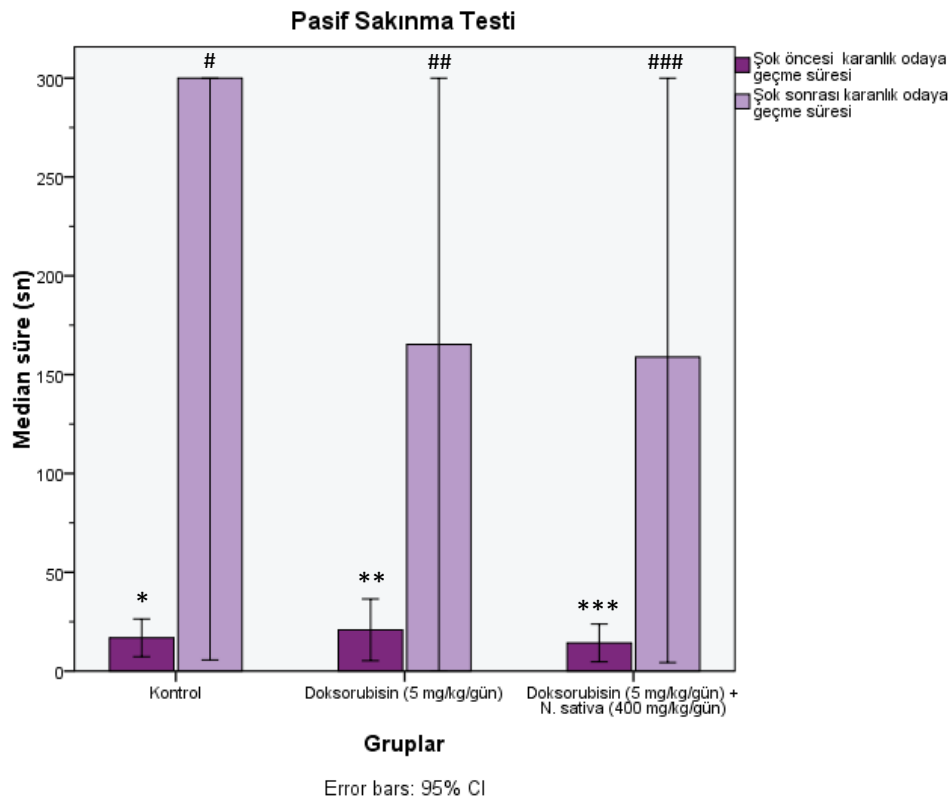


**Grafik-15.** Açık alan testi sırasında merkez alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **sn:** saniye. \* Kontrol ile doksozobisin grubu, p=0,059; \*\* Doksozobisin ile doksozobisin+Nigella sativa grubu, p=0,021; \*\*\* Doksozobisin+Nigella sativa ile kontrol grubu, p=0,052; # Kontrol ile doksozobisin grubu, p=0,957; ## Doksozobisin ile doksozobisin+Nigella sativa grubu, p=0,148; ### Doksozobisin+Nigella sativa ile kontrol grubu, p=0,165. Shapiro-Wilk normal dağılım testi ile normal dağılmadığı için Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Veriler medyan (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

Herbir grup kendi içinde, merkez alanında geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler açısından karşılaştırıldığında, merkez alanında geçirilen hareketli süreler bütün gruplarda hareketsiz sürelerden anlamlı derecede daha uzundu (kontrol,  $p=0,012$ ; doksorubisin,  $p=0,025$ ; doksorubisin+Nigella sativa,  $p=0,05$ ) (Grafik-15).

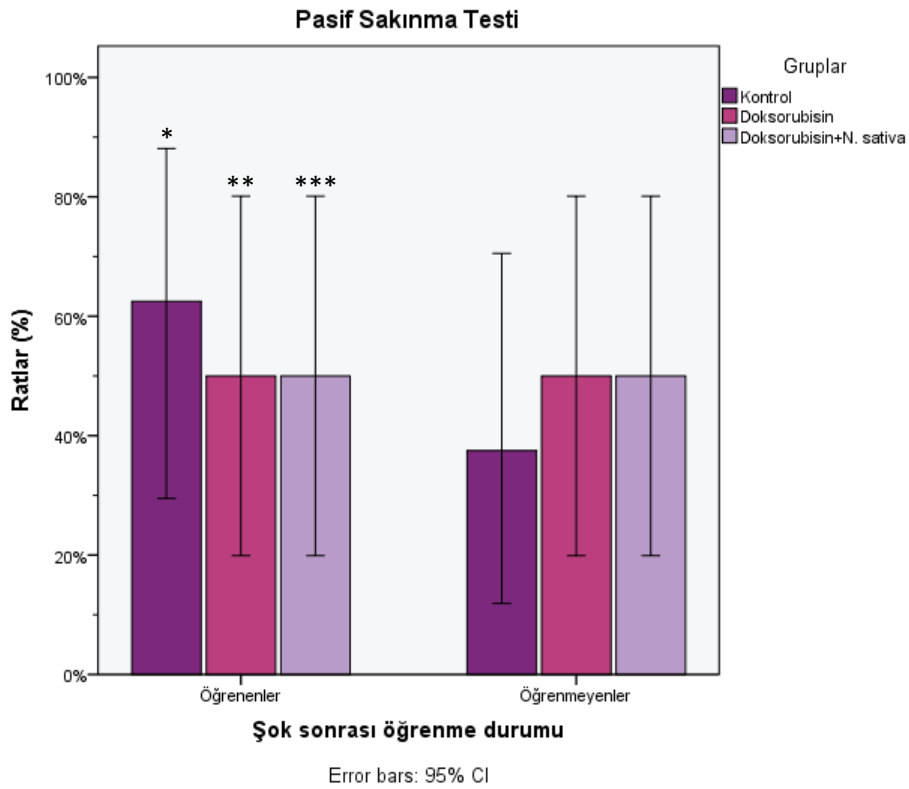
### 4.3. Pasif Sakınma Testi Sonuçları

#### 4.3.1. Şok öncesi ve sonrası karanlık odaya geçme süresi



**Grafik-16.** Pasif sakınma testi sırasında şok öncesi ve şok sonrası karanlık odaya geçme süreleri. **CI:** güven aralığı, **mg/kg:** miligram/kilogram, **N. sativa:** *Nigella sativa*, **sn:** saniye. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,958$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,462$ ; \*\*\* Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,400$ ; # Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=0,487$ ; ## Doksorubisin ile doksorubisin+Nigella sativa grubu,  $p=0,911$ ; ### Doksorubisin+Nigella sativa ile kontrol grubu,  $p=0,563$ . *Shapiro-Wilk* normal dağılım testi ile normal dağılmadığı için *Kruskal-Wallis*, *Mann-Whitney U* ve *Wilcoxon testleri* kullanılmıştır. Veriler medyan (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

*Shapiro-Wilk* normal dağılım testinde şok öncesi ve şok sonrası karanlık odaya geçme sürelerinin normal dağılıma sahip olmadığı saptandı (sırasıyla,  $p=0,001$ ,  $p=0,0001$ ). Kontrol grubunda şok öncesi karanlık odaya geçme süresi 11,7 (1-33,7) sn, doksorubisin grubunda 13,1 (6,1-62,6) sn, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda 10,1 (0,4-32,3) sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,656$ ). Kontrol grubunda şok sonrası karanlık odaya geçme süresi 300 (5,7-300,0) sn, doksorubisin grubunda 165,3 (0,2-300,0) sn, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda 158,9 (4,3-300,0) sn idi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,759$ ) (Grafik-16).



**Grafik-17.** Pasif sakınma testi ile elde edilen şok sonrası öğrenme oranları. **CI:** güven aralığı, *N. sativa:* *Nigella sativa*. \* Kontrol ile doksorubisin grubu,  $p=1,000$ ; \*\* Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu,  $p=1,000$ ; \*\*\* Doksorubisin+*Nigella sativa* ile kontrol grubu,  $p=1,000$ .  $X^2$  testi, Fisher's exact test, Monte Carlo exact testleri kullanılmıştır. Veriler ortalama (%95 CI) olarak ifade edilmiştir.

Herbir grup kendi içinde, şok öncesi ve şok sonrası karanlık odaya geçme süreleri açısından karşılaştırıldığında, bütün gruplarda şok sonrası karanlık odaya geçme süresi, şok öncesine göre anlamlı derecede uzundu (kontrol,  $p=0,016$ ; doksorubisin,  $p=0,038$ ; doksorubisin+*Nigella sativa*,  $p=0,045$ ) (Grafik-16).

#### 4.3.2. Şok sonrası öğrenme oranları

Şok sonrası karanlık odaya hiç girmeyen ratlar öğrenmiş olarak kabul edildi. Kontrol grubunda ratların 5(%62,5)'inde öğrenme gerçekleşirken, doksorubisin grubunda 4(%50)'ünde, doksorubisin+*Nigella sativa* grubunda 4(%50)'ünde gerçekleşti. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,000$ ). Kontrol ile doksorubisin grubu arasında anlamlı fark yoktu ( $p=1,000$ ). Doksorubisin ile doksorubisin+*Nigella sativa* grubu arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p=1,000$ ). Doksorubisin+*Nigella sativa* grubu ile kontrol grubu benzerdi ( $p=1,000$ ) (Grafik-17).

## 5. TARTIŞMA

Doksorubisin, kanser tedavisinin temel ilaçlarından birisidir. Doksorubisin ile ilişkili nefrotoksisite, kardiyotoksisite, hepatotoksisite gibi birçok yan etkinin olduğu bilinmektedir (4, 5). Bunlarla birlikte, doksorubisinin indüklediği bilişsel fonksiyonların bozulmasıyla seyreden kemobeyin birçok kanser hastasında rapor edilmekle birlikte yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilemektedir (6,68). Çalışmamızda, ratlarda doksorubisin uygulamasına bağlı klinik olarak kemobeyin oluşumunun ortaya çıkıp çıkmadığı ve kemobeyin üzerine *Nigella sativa*'nın koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. *Nigella sativa*'nın doksorubisin ilişkili kemobeyin üzerine etkisi ilk defa çalışılmıştır.

Açık alan testi ile değerlendirme yapılan çalışmalarda, normal ratların yırtıcılardan korunma içgüdüğü nedeniyle açık ve korunaksız oldukları merkez alanda daha az, kendilerini daha güvende ve gizlenmiş hissettikleri kenar alanlarda daha fazla vakit geçirdikleri gösterilmiştir (66, 69, 70). Diğer yandan, korunma içgüdüğü yanında beslenme için araştırma ve merak içgüdüğü nedeniyle de daha gözönünde ve korunaksız oldukları merkez alana gitme eğilimleri bulunmaktadır (69, 70). Anksiyetesi artmış olan rat, merkez alana göre kendini daha çok güvende hissettiği kenar alanda daha fazla vakit geçirir. Anksiyetesi az olan ratlarda merak içgüdüğü daha ağır basacağı için merkez alanda geçirdikleri süre ve mesafe artacaktır. Test süresince katedilen mesafe, aksiyetede azalması beklenirken, diğer yandan hayvanın lokomotor bir problemi olması durumunda da azalma göstermektedir (69, 70). Çalışmamızda, test boyunca toplam geçirilen süre ve alınan mesafe bütün gruplarda aynı olmakla birlikte kenarda geçirilen süre ve alınan mesafe merkezdeki süre ve mesafeye göre daha fazla bulundu. Hayvanların korunma ve sağkalma içgüdüğünün sonucu doğal olarak kenarda geçirdikleri süre merkezdekinden fazladır (70). Yalnız, doksorubisin verilen ratlarda kontrol ve tedavi gruplarına göre merkezde daha fazla mesafe katetmişler, anlamlı düzeye ulaşmasa da kenarda daha az, merkezde daha fazla vakit geçirmişlerdir. Kenarda aldıkları mesafe bütün gruplarda aynıydı. *Nigella sativa* alan doksorubisin grubuyla normal ratlar, sadece doksorubisin alan ratlara göre merkezde daha az, kenarda daha

Fazla vakit geçirmişler, merkezde daha az mesafe katetmişlerdir. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda, toplam katedilen mesafenin aynı olması, gruplar arasında lokomotor fonksiyonlar ve anksiyete açısından bir farkın olmadığını göstermektedir. Başka bir bakış açısıyla, test edilen doksorubisin ve *Nigella sativa*'nın lokomotor fonksiyonlar üzerine olan etkileri anksiyetenin lokomotor fonksiyonlar üzerine olan etkilerini gizlemiş olabilir. Doksorubisin alan ratlarda sadece merkezde geçirilen süre ve mesafenin farklı olup, kenardaki mesafenin diğer gruplarla benzer olması, anksiyetenin sadece merkez alanda azaldığını, kenar alanda normal ratlar gibi davrandığını göstermektedir. Korunma içgüdüğü, daha korunmasız hissettiği merkezde önplanda olan bir duygu olması nedeniyle, ratlar kenardayken çok belirgin değildir ve bütün ratlar benzer davranışları sergilemektedirler. Diğer yandan merkeze çıktıklarında bu duygu ağır basmakta, normal ratlar merkezde daha az kalmaktadır. Doksorubisin almış olanlarda merkeze çıktıklarında daha uzun süre kalmaları anksiyetenin veya korunma içgüdüğünün normale göre azaldığını, dengenin merak duygusuna doğru kaydığını göstermektedir. Diğer yandan, *Nigella sativa* verilen ratlarda doksorubisinin bu etkisinin ortaya çıkmadığı, normal ratlarda olduğu gibi kenarda daha fazla vakit geçirmesi nedeniyle anksiyete düzeyinin veya korunma içgüdüğünün etkilenmediği sonucuna varılabilir. Doksorubisin alanlarda anksiyetenin normal ratlara göre daha az olması, emosyonel davranışların etkilendiğini göstermektedir. *Nigella sativa*'nın da emosyonel davranışlardaki bu etkilenmeyi engellediği görülmektedir.

Genel olarak anksiyetesi artan ratlarda ortalama ve maksimum hızlarda ve düzenek içindeki üzerinden geçtikleri çizgilerde azalma beklenmektedir (69, 70). Bütün gruplarda ortalama ve maksimum hızlar ile geçtikleri çizgi sayıları benzerdi. Kenarda veya merkezde yaptıkları ortalama hızlar da bütün gruplarda benzerdi. Anksiyetenin test boyunca ratları hiçbirinde yaptıkları hızları ve geçtikleri çizgi sayısını etkilemediği görülmektedir. Toplam yapılan mesafeler de bütün gruplarda aynı orandaydı. Doksorubisinin anksiyeteyi azaltıcı etkisinin, toplam alınan mesafeler ve hız üzerine yansımamış olması, doksorubisinin veya *Nigella sativa*'nın lokomotor sistem üzerine yapmış olabileceği bir etkiyle gizlenmiş olabilir. Bunu ayırtetmek mümkün görünmemektedir. Diğer yandan bütün gruplarda merkezde yapılan hız, kenarda yapılan hızdan daha fazla olduğu izlenmektedir. Bu da merkezde kenara göre genel olarak bütün ratların anksiyetesinin az olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni, anksiyetesi düşük



olan hayvan doğal olarak merkezde daha çok vakit geçirecek, anksiyetesi düşük olduğu için de daha hızlı hareket edecektir. Bu doğal bir davranış olduğu için herhangi bir etkene bağlı olan anksiyete ile ilişkili değildir.

Toplamda hareketli ve hareketsiz geçirilen süreler de ratların anksiyetesini yansıtmaktadır. Anksiyetesi yüksek olan hayvan daha az hareket etmeye meyillidir (69,70). Çalışmamızda, bütün gruplarda ratların hareketli geçirdikleri süreler, hareketsiz geçirdikleri süreler, kenarda geçirdikleri hareketli süreler, kenarda geçirdikleri hareketsiz süreler ile merkezde geçirdikleri hareketsiz süreler benzerdi. Doksorubisin grubunda anlamlı olmamakla birlikte merkezde geçirdikleri hareketli süre normal ratlara göre daha uzundu, diğer yandan normal ve tedavi kolundaki ratlarda bu süre doksorubisin alanlara göre anlamlı derecede daha kısaydı. Bütün gruplarda test süresinde hareketli geçirdikleri sürenin hareketsiz geçirdikleri süreye oranı benzerdi. Kenarda geçirdikleri süre boyunca hareketli ve hareketsiz geçirdikleri sürenin oranı yine bütün gruplarda aynı iken, merkezdeki hareketli sürenin oranı bütün gruplarda hareketsiz geçirdikleri süreden daha fazlaydı. Merkez ve kenarda geçirilen hareketli ve hareketsiz süreler ile sadece kenarda geçirilen hareketli ve hareketsiz sürelerin bütün gruplarda benzer olması anksiyete düzeyinin gruplar arasında farklı olmadığını düşündürmektedir. Normal olarak merkezde hareketli geçirilen süre hayvanın araştırma içgüdüsüne bağlı olarak hareketsiz süreden daha fazla olacaktır. Diğer yandan, kenarda araştırma içgüdüğü düşük seviyede olduğu için hareketli ve hareketsiz sürelerin benzer oranda çıkması doğaldır. Merkezdeki hareketli geçen sürenin doksorubisin alanlarda normal ratlara göre daha fazla olması, doksorubisin grubunda merkezde iken anksiyetenin veya korunma içgüdüsünün normale göre azaldığını göstermektedir. Doksorubisin grubundakiler kenarda iken diğer gruplarla benzer davranış paterni sergiliyor olması, kenarda iken anksiyete seviyesinin aynı olması, diğer parametrelerde gruplar arasında anksiyete düzeyinin benzer çıkması, bu farkın sadece anksiyete ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Normalde korunma içgüdüsünün önplanda olması gerektiği merkezde, hareketli sürenin artması ancak korunma içgüdüsünün azalması ile açıklanabilir. Bu da diğer elde edilen sonuçlarla uyumluluk göstermektedir.

Hareketli epizot sayısı, ratın durmakla kesilen yürüme epizot sayısını belirtirken, aktif epizot sayısı, ratın yürüme veya durmasına bakılmaksızın tamamen dona kalmayla kesilen el, baş ve kalma hareketlerini sergilediği epizot sayısını temsil etmektedir.

Hayvanlarda merkeze giriş sayısı, hareketli ve aktif epizot sayıları normalde anksiyete durumunda azalırken, kenara giriş sayısı, hareketsiz ve inaktif epizot sayılarında artış olması beklenir (69, 70). Alanlararası toplam geçiş sayısı hareketliliği gösterdiği için anksiyete ile azalırken, aktif ve inaktif epizot sayıları toplamı ile hareketli ve hareketsiz epizot sayıları toplamı hareketin sıklıkla bölündüğünü, ratın çok fazla duraksadığını gösterdiği için anksiyete ile artmaktadır. Devamlı hareket halinde olan hayvanlarda duraksama daha az olacağı için bu sayılar azalacaktır (69, 70). Çalışmada, bütün gruplarda aktif epizot sayısı inaktif epizot sayısından fazla iken, hareketli ve hareketsiz epizot oranları benzerdi. Doksorubisin grubunda hem hareketli ve aktif epizot sayılarının, hem de hareketsiz ve inaktif epizot sayılarının normal ratlara göre azalmış olduğu, doksorubisin+Nigella sativa alan ratlarda ise doksorubisin grubuna göre her ne kadar hareketli ve hareketsiz epizot sayıları anlamlılık düzeyine ulaşmasa da hem hareketli ve aktif epizot sayılarının, hem de hareketsiz ve inaktif epizot sayılarının artmış olduğu görüldü. Bu sonuçlar ışığında, gruplarda hareketli/aktif veya hareketsiz/inaktif epizotlardan biri azalırken diğerinde artma şeklinde bir durum ortaya çıkmadığı için anksiyete varlığını değerlendirmede bir sonuca götürmemektedir. Toplam epizot sayıları doksorubisin alanlarda azalma gösterirken, normal ve tedavi alan ratlarda yüksek seviyede kalmıştır. Yalnız, toplam epizot sayısında azalma olması doksorubisin grubunda hareketliliğin kesintiye uğramadığını, duraksamanın daha az olduğunu, sonuç olarak normale göre anksiyetenin daha az olduğunu göstermektedir. Diğer yandan normal ratlarda ve tedavi grubundaki toplam epizot sayısının doksorubisin grubuna göre göze çarpan yüksekliği, anksiyetenin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Doksorubisin alanlarda anksiyetenin, dolayısıyla korunma ve sağkalma içgüdüsünün normale azaldığını göstermektedir.

Aynı şekilde bütün gruplarda kenara ve merkeze giriş oranları benzer düzeydeydi. Kenara da, merkeze de giriş sayıları doksorubisin grubunda normal ratlara göre artış gösterirken, kontrol ve doksorubisin+Nigella sativa gruplarında heriki alana da giriş sayısında azalma izlenmiştir. Burada gruplarda bir alana giriş azalırken diğerine girişte artma şeklinde bir durum ortaya çıkmadığı için anksiyete varlığını değerlendirmede bir sonuca götürmemektedir. Yalnız, alanlararası toplam geçiş sayısı doksorubisinde artış gösterirken, kontrol ve tedavi grubunda düşük seviyede kalmıştır. Bu da doksorubisin

grubunun normale ve tedavi grubuna göre daha hareketli olduğunu, anksiyete düzeyinin veya korunma içgüdüsünün daha düşük olduğunu göstermektedir.

Doksorubisin ilişkili kemobeyin çalışmalarında genel olarak ratlarda bilişsel fonksiyonların bozulmasının yanında anksiyetenin de arttığı rapor edilmektedir. Bu sonuçlar beyin dokusunda yapılan histopatolojik incelemeler, biyokimyasal ve immünohistokimyasal parametreler ile desteklenmektedir (71-73). Bizim çalışmamızda doksorubisin alan ratlarda normal ratlara göre anksiyete düzeyinin azaldığı izlenmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu gözükmemektedir. Bunun nedeni, bizim oluşturduğumuz kemobeyin modelinde verdiğimiz doksorubisin dozunun diğer çalışmalara göre daha yüksek düzeyde olması olabilir. Düşük dozlarda ortaya çıkan oksidatif stres anksiyete mekanizmasını uyarsa da bu mekanizmanın işlemini engelleyecek ileri düzeyde bir hasar meydana getirmiyor olabilir. Oysa yüksek dozlarda meydana gelebilecek hasar, anksiyete mekanizmasının çalışmasını etkileyecek çapta büyük olabilir. Çalışmamızda sadece davranışsal parametreler değerlendirilmiş olup, histolojik ve histobiyokimyasal olarak bu söylediklerimizi destekleyecek bir çalışma yapılmamıştır. Bu yönde yapılacak çalışmalar, bu belirsizliği ortadan kaldıracaktır.

Bütün ratlar çalışma süresince aynı ortam şartlarında tutulmuş olup, ortam ile ilişkili dış etkenlerin neden olabileceği bütün stres faktörlerine eşit düzeyde maruz kalmıştır. Kontrol ve tedavi grubunda anksiyetenin arttığı varsayılsa bile doksorubisin grubunda da artması beklenirdi. Normal ratlarda anksiyete düzeyinin normal düzeyde olduğu kabul edilirse, doksorubisin alan ratlarda anksiyetenin azaldığı sonucuna ulaşılır. Bu da doksorubisin alanlarda, normal ratlarda doğal olarak işlemesi gereken anksiyete mekanizmasının işlemediğini, beyindeki anksiyeteyi düzenleyen nörolojik mekanizmaların etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. *Nigella sativa* alan ratlarda ise doksorubisine bağlı oluşan anksiyete mekanizmasındaki etkilenme ortaya çıkmamış, anksiyete mekanizması korunmuştur.

Pasif sakinme testinde ratların öğrenme yetileri, sonuç olarak bilişsel fonksiyonları değerlendirilmektedir (67). Elektrik şoku olan karanlık odayla ilgili bilgisi olmayan ratlar düzeneğe bırakılarak ilk önce bu ağırlı uyarının varlığını test ederek öğrenmektedirler. Bir süre sonra tekrar aynı ortama konulan ratların karanlık odada elektrik olduğunu düşünerek o odaya girmemeleri öğrendiklerini, sonuç olarak bilişsel

fonksiyonlarının düzgün işlediğini düşündürmektedir (67). Çalışmamızda, ilk gün gruplardaki bütün ratlar ağırlı uyararı benzer sürelerde test etmiştir. İkinci gün karanlık odaya girme süreleri açısından da gruplar arasında fark yoktu. Fakat ikinci gün karanlık odaya girme süreleri ilk güne göre anlamlı oranda uzamıştı. Bir sonraki gün gruplardaki ratların yaklaşık yarısı ağırlı uyararı öğrenmiş, karanlık odaya hiç girmemişti. Gruplararası öğrenme oranı açısından bir fark yoktu. Doksorubisin alanlarda bilişsel fonksiyonlar normal ratlarla aynı düzeyde olduğu için doksorubisinin bilişsel fonksiyonlar üzerine bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Literatürde doksorubisin ile kemobeyin oluşturulan modellerde farklı doz ve süreler uygulanmıştır (71, 74-76, 8). İki çalışmada doksorubisin 2 mg/kg/gün (haftada bir, 4 hafta), başka bir çalışmada 4 mg/kg/gün (haftada bir, 3 hafta) şeklinde uygulanmış ve bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın olduğu rapor edilmiştir (74-76,8). Çalışmamızda doksorubisin dozunun daha yüksek olduğu (5 mg/kg/gün, haftada bir, 3 hafta) benzer bir protokol uygulanmasına rağmen kemobeyin modeli oluşmamıştır. Bu nedenle *Nigella sativa*'nın kemobeyin modelinde olumlu etkilerinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Klinik uygulamada doksorubisine bağlı bilişsel fonksiyonların etkilenme sürecinin çok daha uzun olduğu bilinmektedir (77, 78). Bazı hayvan çalışmalarında daha düşük dozlarda (2,5 mg/kg, 5 günde bir) olsa da kemobeyin oluşması için 50 gün gibi çok daha uzun süreli indüksiyon uygulanmıştır (79). Daha yüksek dozda olmasına rağmen bizim uyguladığımız doksorubisin indüksiyon süresi kısa olduğu için modelin süresi uzatılması gerekli olabilir. Bu nedenle bilişsel fonksiyonların etkilenmesi için daha uzun süreyle ilacın uygulandığı çalışmalarla değerlendirilmesi bu soruya açıklık getirebilir.

## 6. SONUÇ

Çalışmamız, doksorubine bağlı oluşan kemobeyin üzerine *Nigella sativa*'nın etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamız göstermiştir ki, deneysel olarak uyguladığımız süre sonunda anksiyetede artma olması beklenirken literatürden farklı olarak doksorubisine bağlı, ratlarda anksiyetede azalma olmuştur. Deneysel modelimizde uyguladığımız doksorubisin dozunun literatüre göre daha yüksek olması, santral yolaklarda anksiyete mekanizmasını uyarmak yerine işlemlerini engelleyecek seviyede hasar meydana getirmiş olabilir. *Nigella sativa*, doksorubisin ile ortaya çıkan emosyonel davranış değişikliklerinin ortaya çıkmasına engel olmuştur. Bilişsel fonksiyonların bozulması için literatürde önerilen hayvan modellerine uygun olarak yeterli süre ve dozda doksorubisin verilmesine rağmen bilişsel fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkmamıştır (74-76, 8). Bilişsel fonksiyonların etkilendiği kemobeyinde, bu etkinin ortaya çıkması daha uzun bir süreyi içine alan kronik bir süreçtir (77, 78). Deneysel modelde bu etkilerin ortaya çıkması için doksorubisin ile daha uzun sürede uygulanması ve ilacın uzun süreli etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla ratların uzun süreli takibinin yapıldığı çalışmalarla değerlendirilmesi bu konuya açıklık getirebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends. An update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016;25(1):16-27.
2. Zhou W, Chen S, Xu F, Zeng X. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Surgical Oncology*, 2018;16:144.
3. Carvalho C1, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, Moreira PI. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Curr Med Chem*, 2009;16(25):3267-3285.
4. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 2004;56(2):185-229.
5. Antkiewicz-Michaluk L, Krzemieniecki K, Romanska I, Michaluk J, Krygowska-Wajs A. Acute treatment with doxorubicin induced neurochemical impairment of the function of dopamine system in rat brain structures. *Pharmacol Rep*, 2016;68(3):627-630.
6. Frank JS, Vance DE, Triebel KL, Meneses KM. Cognitive deficits in breast cancer survivors after chemotherapy and hormonal therapy. *J Neurosci Nurs*, 2015;47(6):302-312.
7. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME, Rodenhuis S. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 1998;90(3):210-218.
8. Christie LA, Acharya MM, Parihar VK, Nguyen A, Martirosian V, Limoli CL. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2012;18:1954-1965.
9. Macleod JE, DeLeo JA, Hickey WF, Ahles TA, Saykin AJ, Bucci DJ. Cancer

- chemotherapy impairs contextual but not cue-specific fear memory. *Behav Brain Res*, 2007;181(1):168-172.
10. Aluise CD, Sultana R, Tangpong J, Vore M, St Clair D, Moscow JA, Butterfield DA. Chemo brain (chemo fog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. *Adv Exp Med Biol*, 2010;678:147-156.
  11. Randhawa MA, Alghamdi MS. Anticancer activity of *Nigella sativa* (black seed): a review. *Am J Chin Med*, 2011;39(6):1075-1091.
  12. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res*, 2003;17(4):299-305.
  13. Öncel M. Isı şok proteinleri ve kanser. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2(1):16-23.
  14. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenic and tümör supressör genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologist*, 2004;9:361-377.
  15. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram İ, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clinic*, 2018;68:394-424.
  16. Zucca Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg*, 2016;5(1):32-36.
  17. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*, 2017 Jul 8;67(4):290-303.
  18. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clinic*, 2011;61(2):69-90.
  19. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T,

- Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP, CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*, 2015;385:977-1010.
20. Darwish AD, Helal AM, El-din NH, Solaiman LL. Breast cancer in women aging 35 years old and younger: The Egyptian National Cancer Institute experience. *The Breast*, 2017;31:1-8.
21. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*, 2017 Apr 1;3(4):524-548.
22. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 2008;58(2):71-96.
23. Cancer in Germany 2007/2008. In: Kaatsch P, Spix C, Katalinic A, Hentschel S, et al. 8th Edition. Robert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed.). Berlin, 2012.
24. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), 2015.
25. Türkiye Kanser İstatistikleri 2015. Ed; Kara F, İlter H, Keskinçilic B. Kanser Dairesi Başkanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2018
26. Hassiotou F, Geddes D. Review Anatomy of human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical Anatomy*, 2013;26:29–48.
27. Jesinger RA. Breast Anatomy for the Interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*, 2014;17(1):3-9.
28. Sternlicht MD. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res*, 2006;8(1):201.



29. Breast. In: Moore KL, Dalley II AF, Agur AMR, eds: Clinically Oriented Anatomy. 7th Ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, pp:45-48.
30. Koçak S, Çelik L, Özbaş L, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. J Breast Health, 2011;7(2):47-67.
31. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. J Womens Health, 2006;3(1):8-14.
32. Öztürk M. Meme kanserinin genetiği ve risk faktörleri. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Meme kanseri, Sempozyum Dizisi, 2006 Ara;(54):15-26.
33. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. Ann Rev Genomics Hum Genet, 2008;9:321-345.
34. Nichols HB, Berrington de Gonzalez A, Lacey JV, Jr. Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. J Clin Oncol, 2011;29:1564-1569.
35. 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.
36. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of Breast Diseases Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ, 2000;321(7261):624-628.
37. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Boniol M, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M, Smans M, Curado MP, Mullie P, Gandini S, Bota M, Bolli GB, Rosenstock J, Autier P. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. Br J Cancer, 2012;107:1608-1617.
38. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, Autier P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer, 2016;52:138-154.

39. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Chen C, Qi L, Yasmeen S, Newcomb PA, Prentice RL. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*, 2013;105:526-535.
40. Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Ann Epidemiol*, 2015;25:193-200.
41. Sinn H, Kreipe HA. Brief overview of the WHO classification of breast tumors, 4th Edition. Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 2013 May;8(2):149-54.
42. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 2013 Sep;24(9):2206-2223.
43. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
44. Franceschini G, Martin Sanchez A, Di Leone A, Magno S, Moschella F, Accetta C, Masetti R. New trends in breast cancer surgery: a therapeutic approach increasingly efficacy and respectful of the patient. *G Chir*. 2015 Jul-Aug;36(4):145-52.
45. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg*, 2014;149:267-274.
46. Shaitelman SF, Schlembach PJ, Arzu I, Ballo M, Bloom ES, Buchholz D, Chronowski GM, Dvorak T, Grade E, Hoffman KE, Kelly P, Ludwig M, Perkins GH, Reed V, Shah S, Stauder MC, Strom EA, Tereffe W, Woodward WA, Ensor J, Baumann D, Thompson AM, Amaya D, Davis T, Guerra W, Hamblin L, Hortobagyi G, Hunt KK, Buchholz TA, Smith BD. Acute and short-term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole-breast irradiation: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2015;1:931-941.

47. Shah C, Tendulkar R, Smile T, Nanavati A, Manyam B, Balagamwala E, Pham Y, Takiar R, Wobb J, Khan A, Arthur D, Wazer D, Vicini F. Adjuvant Radiotherapy in early-stage breast cancer: evidence-based options. *Ann Surg Oncol*, 2016;23:3880-3890.
48. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007;13:2329-2334.
49. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Rowden D, Solky AJ, Stearns V, Winer EP, Griggs JJ. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*, 2014;32:2255-2269.
50. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005;353:1673-1684.
51. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.
52. Higgins MJ, Baselga J. Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest*, 2011;121:3797-3803.
53. Munagala R, Aqil F, Gupta RC. Promising molecular targeted therapies in breast cancer. *Indian J Pharmacol*, 2011;43:236-245.
54. Davies K, Doroshov J. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria: anthracycline radical formation by NADPH dehydrogenous. *J Biol Chem*, 1986; 261:3060-3067.
55. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther*, 2014;10:853-858.

56. Yao C, Bernstein LC, Rich JB. Executive functioning impairment in women treated with chemotherapy for breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 2017 Nov;166(1):15-28.
57. Kesler SR, Blayney DW. Neurotoxic effects of anthracycline- vs nonanthracycline-based chemotherapy on cognition in breast cancer survivors. *Jama Oncol*, 2016 Feb;2(2):185-192.
58. Iarkov A, Appunn D, Echeverria V. Post-treatment with cotinine improved memory and decreased depressive-like behavior after chemotherapy in rats. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016 Nov;78(5):1033-1039.
59. Orchard TS, Gaudier-Diaz MM, Weinhold KR, Courtney DeVries A. Clearing the fog: a review of the effects of dietary omega-3 fatty acids and added sugars on chemotherapy-induced cognitive deficits. *Breast Cancer Res Treat*, 2017 Feb;161(3):391-398.
60. El-Tahir KEH, Bakeet DM. The black seed *Nigella sativa* L. a min for multi cure: a plea for urgent clinical evaluation of its volatile oil. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 2006;1:1-19.
61. Alenzi BC, el-Bolkiny Yel-S, Salem ML. Protective effects of *Nigella Sativa* oil and thymoquinone against toxicity induced the anticancer drug cyclophosphamide. *Br J Biomed Sci*, 2010;67:20-28.
62. Abd El-Aziz MA, Hassan HA, Mohamed MH, Meki AMA, Abdel-Ghaffar SKH, Hussein MR. The biochemical and morphological alterations following administration of melatonin, retinoic acid and *Nigella sativa* in mammary carcinoma: an animal model. *Int J Exp Path*, 2005;86:383-396.
63. Orhon ZN, Uzal C, Kanter M, Erboğa M, Demiroğlu M. Protective effects of *Nigella sativa* on gamma radiation-induced jejunal mucosal damage in rats. *Pathol Res Pract*, 2016 May;212(5):437-443.
64. Seghatoleslam M, Alipour F, Shafieian R, Hassanzadeh Z, Edalatmanesh MA, Sadeghnia HR, Hosseini M. The effects of *Nigella sativa* on neural damage after pentylenetetrazole induced seizures in rats. *Journal of Traditional and*

- Complementary Medicine, 2016;6(3):262-268.
65. Hosseinzadeh H, Montahaei R. Protective effect of *Nigella sativa* L. extracts and thymoquinone, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *Pharmacologyonline*, 2007;1:176-189.
  66. Aykaç A, Süer K, Taşkiran C. Models of rat behavior used for studies of anxiety. *Marmara Medical Journal*, 2015;28:1-7.
  67. Kameyema T, Nabeshima T, Kozawa T. Step-down-type passive avoidance and escape learning method. Suitability for experimental amnesia models. *J Pharmacol Methods*, 1986;16(1):39-52.
  68. Falleti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain and cognition*, 2005;59:60-70.
  69. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. *Methods Mol Biol*, 2019;1916:99-103.
  70. Crawley JN. Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985;9:37-44.
  71. Wu YQ, Dang RL, Tang MM, Cai HL, Li HD, Liao DH, He X, Cao LJ, Xue Y, Jiang P. Long chain omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation alleviates doxorubicin-induced depressive-like behaviors and neurotoxicity in rats: involvement of oxidative stress and neuroinflammation. *Nutrients*, 2016;8(4):243.
  72. Merzoug S, Toumi ML, Boukhris N, Baudin B, Tahraoui A. Adriamycin-related anxiety-like behavior, brain oxidative stress and myelotoxicity in male Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011;99:639-647.
  73. Merzoug S, Toumi ML, Tahraoui A. Quercetin mitigates Adriamycin-induced anxiety- and depression-like behaviors, immune dysfunction, and brain oxidative stress in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2014;387:921-933.

74. El-Agamy ES, Abdel-Aziz AK, Wahdan S, Esmat A, Azab SS. Astaxanthin ameliorates doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain) in experimental rat model: impact on oxidative, inflammatory, and apoptotic machineries. *Molecular Neurobiology*, 2018;55(7):5727-5740.
75. Kitamura Y, Hattori S, Yoneda S, Watanabe S, Kanemoto E, Sugimoto M, Machida A, Kanzaki H, Miyazaki I, Asanuma M, Sendo T. Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behav Brain Res*, 2015;292:184–193.
76. Lim I, Joung HY, Yu AR, Shim I, Kim JS. PET evidence of the effect of donepezil on cognitive performance in an animal model of chemobrain. *Biomed Res Int*, 2016;2016:6945415.
77. Olin JJ. Cognitive function after systemic therapy for breast cancer. *Oncology*, 2001;5:613-618; discussion 18, 21–4.
78. Ahles TA, Saykin A. Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer. *Cancer Investig*, 2001;19(8):812–820.
79. Ramalingayya GV, Gourishetti K, Kishore A, Nandakumar K. Assessment of female rats for studying episodic memory and its deficit associated with doxorubicin-induced chemobrain. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2016;43:644–646.

## 8. EKLER

T.C.

### BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

#### Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 47

18.9 /2018

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan Doksorubisin'e Bağlı Kemo-Beyin Üzerinde Nigella Sativa'nın Ratlarda Koruyucu Etkisinin Araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Ümmügül ÜYETÜRK
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Hatice CAN, Dr.Öğr.Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	BAİBÜ Dene Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No):2018/25	Tarih (Date): 05.09.2018
	Doç.Dr.Ümmügül ÜYETÜRK,ün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 24 adet sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Erol AYAZ (Başkan Yrd.)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (İn vivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof.Dr. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Diş Hek. Fakültesi	izinli
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	AİBÜ Temel Eğitim Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Eğitim Fakültesi	izinli
Doç. Dr. Eray KEMAHLI (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	BAİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ayhan ÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Vetr. Hek. Enes EĞİLMEZ (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	BAİBÜ Dene Hayvanları Uygulama. ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av. Cihan YAVUZ (TC Üyesi)	Avukat	Tabaklar mah. İzzet Baysal cad. No:6 BOLU	