

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**DENEYSEL MEME KANSERİ MODELİNDE SUMAK VE
MENENGEÇ'İN HER2, P53, BCL-2, BAX, KASPAZ-9 VE RAS
PROTEİNLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİ İLE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Figen ERDEM ERİŞİR

Doktora Tezi

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Zooloji Bilim Dalı

OCAK 2020

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

**DENEYSEL MEME KANSERİ MODELİNDE SUMAK VE
MENENĞİÇ'İN HER2, P53, BCL-2, BAX, KASPAZ-9 VE RAS
PROTEİNLERİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİ İLE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Tez Yazarı

Figen ERDEM ERİŞİR

Danışman

Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ

OCAK 2020

ELAZIĞ

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Biyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Başlığı: Deneysel Meme Kanseri Modelinde Sumak ve Menengiç'in Her2, P53, Bcl-2, Bax, Kaspaz-9 ve Ras Proteinlerinin Ekspresyon Düzeyleri ile Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Yazarı: Figen ERDEM ERİŞİR

İlk Teslim Tarihi: 12.12.2019

Savunma Tarihi: 17.1.2020

TEZ ONAYI

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırlanan bu tez aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından değerlendirilmiş ve akademik dinleyicilere açık yapılan savunma sonucunda OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Danışman:	Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi	<i>imza</i> 	Onayladım
Başkan:	Prof. Dr. Alpaslan DAYANGAÇ Osmaniye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi		Onayladım
Üye:	Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi		Onayladım
Üye:	Prof. Dr. Kadir DEMİRELLİ Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi		Onayladım
Üye:	Doç. Dr. Mehmet TUZCU Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi		Onayladım
Üye:	Doç. Dr. Ayşe Dilek ÖZŞAHİN KİREÇÇİ Bitlis Eren Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi		Onayladım

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun/...../20..... tarihli toplantısında tescillenmiştir.

imza
Prof. Dr. Soner ÖZGEN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım “Deneysel Meme Kanseri Modelinde Sumak ve Menengiç’in Her2, P53, Bcl-2, Bax, Kaspaz-9 ve Ras Proteinlerinin Ekspresyon Düzeyleri ile Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri” Başlıklı Doktora Tezimin içindeki bütün bilgilerin doğru olduğunu, bilgilerin üretilmesi ve sunulmasında bilimsel etik kurallarına uygun davrandığımı, kullandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi, maddi ve manevi desteği olan tüm kurum/kuruluş ve kişileri belirttiğimi, burada sunduğum veri ve bilgileri unvan almak amacıyla daha önce hiçbir şekilde kullanmadığımı beyan ederim.

17/1/2020

Figen ERDEM ERİŞİR



ÖNSÖZ

Meme kanseri, kadınlar arasında insidans ve ölüm oranı açısından oldukça yüksek olup, kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Meme kanserinin tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve bazı ilaçların toksisitesi, yan etkileri ve ilaç direnci kemoterapiyi başarısız hale getirdiğinden dolayı yeni antikanser ajanların geliştirilmesi için tıbbi bitkiler odak noktası haline gelmiştir. Bu çalışmada, sıçanlarda DMBA ile oluşturulan meme kanseri modelinde antikarsinojenik ve sitotoksik özelliklere sahip *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Menengiç) ile anti-meme kanseri aktivitesine sahip kemopreventif bir tedavi potansiyeli taşıyan *Rhus coriaria* L. (Sumak)'nın terapötik etkileri biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

Doktora tez çalışmamda desteğini, bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan ve biyokimyasal çalışmalarına katkılarından dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Ökkeş YILMAZ'a en içten dileklerle teşekkürlerimi sunuyorum.

Histopatolojik çalışmalarına katkılarından dolayı tıbbi patoloji uzmanı Prof. Dr. İbrahim Hanifi ÖZERCAN'a,

Moleküler çalışmalarına katkılarından dolayı Doç.Dr. Mehmet TUZCU'ya, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep TUZCU'ya ve Dr. Füsün ERTEN'e,

Rat dokularının alınmasında yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Hasan GENÇOĞLU ve Doç. Dr. Abdullah ASLAN'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni yetiştiren, bu günlere gelmemde çok emekleri olan ve her zaman desteklerini esirgemeyen saygıdeğer babam Faruk ERDEM ve annem Fatma ERDEM'e, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmam boyunca her zaman sabırla beni destekleyen ve motive eden kıymetli eşim Veysel ERİŞİR'e ve biricik kızım Hümeysra Gülce ERİŞİR'e teşekkür ediyorum.

Bu tez çalışması, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP) tarafından **FF. 18.14** protokol numaralı proje ile desteklenmiştir. Hayvansal çalışmalar, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (FÜHADEK)'nden gerekli onay alınarak, 12.10.2016 toplantı tarihli, 2016/18 toplantı sayılı, 181 karar nolu, 2016/104 protokol nolu etik kurul kararıyla gerçekleştirilmiştir.

Figen ERDEM ERİŞİR

ELAZIĞ, 2020

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLULAR LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. Giriş.....	12
1.1. Kanser ve Genler.....	14
1.2. Meme Kanseri ve Çeşitleri.....	14
1.3. Memenin Anatomisi.....	16
1.4. Meme Kanserinde Tıbbi Bitkilerin Önemi.....	16
1.5. <i>Pistacia terebinthus</i> L. subsp. <i>palaestina</i> (Boiss.) Engler.....	17
1.6. <i>Rhus coriaria</i> L.....	18
1.7. Tümör Baskılayıcı P53 Geni.....	20
1.8. Bcl-2 ve Bax.....	21
1.9. Kaspaz-9.....	21
1.10. Ras Proteinleri.....	22
1.11. HER2/Neu (c-erbB-2) Proteini.....	22
1.12. 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene ve Meme Kanseri.....	23
1.13. Meme Kanserinde Lipidlerin Önemi.....	24
1.14. Meme Kanserinde Vitaminlerin Önemi.....	26
1.15. Meme Kanseri ve Oksidatif Stres.....	28
1.16. Enzimatik (CAT, GST, SOD) ve enzimatik olmayan (GSH) antioksidanların ve MDA'nın Meme Kanseri ile İlişkisi.....	28
1.17. Türkiyede Meme Kanseri İstatistikleri.....	30
1.18. Tezin Amacı.....	32
2. MATERYAL VE METOT.....	33
2.1. Hayvanlar Üzerinde Yapılmış İşlemler.....	33
2.2. Bitki Materyallerinin Toplanması.....	34
2.3. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması.....	35
2.4. DMBA'nın Hazırlanması.....	35
2.5. Moleküler Analizler.....	35
2.5.1. SDS-PAGE ve Western Blotlama Tekniği ile Proteinlerin Analizi.....	35
2.6. Histopatolojik Analizler.....	35
2.7. Biyokimyasal Analizler.....	36
2.7.1. Doku homojenatının hazırlanması.....	36
2.7.2. Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi.....	36
2.8. Dokularda Lipid peroksidasyon (MDA) Miktarının Ölçülmesi.....	37
2.9. Glutatyon Miktarının Ölçülmesi.....	38
2.10. Lipid ve Vitaminlerin Ekstraksiyonu.....	39
2.11. A, D, E ve K Vitamin ve Kolesterol Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi.....	39
2.12. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması.....	40

2.13. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi	40
2.14. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi	41
2.14.1. Superoksit dismutaz (SOD) aktivitesinin belirlenmesi	41
2.14.2. Katalaz (CAT) aktivitesinin belirlenmesi.....	41
2.14.3. Glutation-S-transferaz (GST) aktivitesinin belirlenmesi.....	41
2.14.4. İstatistik Analizi	42
3. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	43
3.1. Biyokimyasal Bulgular	43
3.2. Moleküler Bulgular	70
3.3. Histopatolojik Bulgular	77
3.3.1. Makroskobik Görüntüler.....	77
3.3.2. Histopatolojik Görüntüler	81
3.4. Biyokimyasal Değişimler	85
3.4.1. Yağ Asitleri Değişimleri.....	85
3.4.2. Vitamin Değişimleri	90
3.4.3. Enzimatik (CAT, GST, SOD) ve enzimatik olmayan (GSH) antioksidanlar ile MDA Değişimleri.....	93
a) Malondialdehit Değişimleri	96
b) Glutasyon Değişimleri	97
c) Glutasyon S Transferaz Değişimleri	97
d) Katalaz Değişimleri	98
e) Süperoksit Dismutaz Değişimleri.....	99
3.4.4. Protein Değişimleri.....	99
3.5. Moleküler Değişimler.....	100
3.6. Histopatolojik Değişimler.....	105
4. SONUÇLAR.....	107
KAYNAKLAR	109
ÖZGEÇMİŞ	

ÖZET

Deneysel Meme Kanseri Modelinde Sumak ve Menengiç'in Her2, P53, Bcl-2, Bax, Kaspaz-9 ve Ras Proteinlerinin Ekspresyon Düzeyleri ile Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Figen ERDEM ERİŞİR

Doktora Tezi

FIRAT ÜNİVERSİTESİ
Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Ocak 2020, Sayfa: xi +118

Bu çalışmada, dişi Sprague-Dawley sıçanlarda DMBA ile uyarılan meme kanserine karşı *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Menengiç) ve *Rhus coriaria* L.(Sumak)'ın iyileştirici etkileri biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik olarak incelendi. Çalışmada 66 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Kontrol, DMBA, MN, SM, MN+DMBA ve SM+DMBA olmak üzere 6 gruba ayrıldı. DMBA, vücut ağırlıklarına göre, tek doz 80 mg/kg olacak şekilde, gavaj yoluyla, 8 haftalık dişi Sprague-Dawley sıçanlara uygulandı. Antioksidan gruplarındaki ratlara oral yolla menengiç ve sumak'ın sulu ekstraktları verildi.

Biyokimyasal çalışmalar kapsamında meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularındaki total protein, MDA, GSH, yağ asidi ve vitamin düzeyleri ile antioksidan enzimlerden CAT, GST ve SOD aktivitelerinin değişimleri incelendi. Total protein seviyeleri genel olarak kontrole göre, DMBA grubunda azalma gösterdi($P<0.05$).

Bütün dokuların DMBA gruplarında MDA seviyeleri kontrole grubuna göre artarken, antioksidan gruplarında azaldığı belirlendi ($p<0.05$).

Lipofilik vitaminler ve kolesterol düzeylerinin HPLC ile analizleri sonucunda meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularının DMBA ve antioksidan gruplarında farklı değişimler gözlemlendi.

Yağ asitlerinin GC ile analizleri sonucunda palmitik, palmitoleik, stearik, oleik, linoleik, araşidonik, dokosaheksaenoik gibi asitler dokularda yüksek oranda bulundu. Bu yağ asidi düzeyleri dokuların DMBA ve antioksidan gruplarında farklı değişimler gösterdi.

Moleküler çalışmalarda, HER2, P53, Bcl-2, Bax, Kaspaz-9 ve Ras proteinlerinin ekspresyon düzeyleri western blot tekniği ile analiz edildi.

Histopatolojik çalışmalarda, meme dokusuna ait kesitler hematoksilin-eosin ile boyanarak mikroskopta incelendi. Meme dokusuna ait örnekler tümör cinsi, tümör çapı, diferansiasyon, fibrozis, nekrozis gibi özellikler açısından analiz edildi.

Sonuç olarak sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının oral yolla tüketilmesinin meme kanserli sıçanlarda etkili olduğu tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, DMBA, Sumak, *Rhus coriaria*, Menengiç, *Pistacia terebinthus*

ABSTRACT

Effects On Some Biochemical Parameters And Expression Levels Of Her 2, P53, Bcl-2, Bax, Caspase-9, Ras Proteins Of Sumac And Terebinth In Experimental Breast Cancer Model

Figen ERDEM ERİŞİR

Ph.D. Thesis

FIRAT UNIVERSITY
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

January 2020, Pages: xi + 118

In this study, against to DMBA-induced breast cancer healing effects of *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* and *Rhus coriaria* L. were examined as biochemical, molecular and histopathological, in the female Sprague-Dawley rats. 66 rats were used in this study. Rats were divided into 6 groups as Control, DMBA, MN, SM, MN+DMBA and SM+DMBA. DMBA was administered by gavaged, a single dose of 80 mg/kg according to body weight, to 8-week-old rats. Aqueous extracts of terebinth and sumac were given orally 3 days a week to rats in antioxidant groups.

In biochemical studies, total protein, MDA, GSH, fatty acid and vitamin levels and changes in activities of CAT, GST and SOD which are antioxidant enzymes in breast, brain, liver and kidney tissues were examined. Total protein levels generally decreased in DMBA group compared to control ($p < 0.05$). While the levels of MDA in DMBA groups of all tissues increased compared to the control group; decreased in antioxidant groups ($p < 0.05$). Lipophilic vitamins and cholesterol levels were analyzed by HPLC. The levels were different in DMBA and antioxidant groups of tissues. Fatty acids were analyzed by GC. As a result of analysis, acids such as palmitic, palmitoleic, stearic, oleic, linoleic, arachidonic, docosahexaenoic were found to be high in tissues. These fatty acid levels showed different changes in DMBA and antioxidant groups of tissues.

In molecular studies, expression levels of HER2, P53, Bcl-2, Bax, Caspase-9 and Ras proteins were analyzed by western blot technique.

In histopathological studies, breast tissue sections were prepared in hematoxylin-eosin dye solution and examined under microscope. The sections were examined in terms of features, such as tumor type, diameter, differentiation, fibrosis, necrosis.

As a result, oral consumption of sumac and menengic aqueous extracts was found to be effective in rats with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, DMBA, Sumac, *Rhus coriaria*, Terebinth, *Pistacia terebinthus*

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1.	2018 yılında kadın meme kanserlerinin yaşa göre standardize edilmiş, bölgeye özgü insidans ve mortalite oranları bar tablosu.....	13
Şekil 1.2.	Kadınlarda 2018'de en yaygın 10 kanserin vaka ve ölümlerinin dağılımı.....	13
Şekil 1.3.	Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları.....	30
Şekil 1.4.	Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları	31
Şekil 1.5.	Kadınlarda görülen meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarının 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı.....	31
Şekil 2.1.	<i>Pistacia terebinthus</i> L. subsp. <i>palaestina</i>	34
Şekil 2.2.	<i>Rhus coriaria</i> L.....	34
Şekil 2.3.	Histopatolojik inceleme için kesit alınması.....	36
Şekil 2.4.	Protein kalibrasyon eğrisi.....	37
Şekil 2.5.	Tbars (MDA) ölçüm grafiği	38
Şekil 2.6.	Glutatyon kalibrasyon eğrisi.....	39
Şekil 3.1.	DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Bax düzeyi üzerine etkisi.	71
Şekil 3.2.	DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Bcl 2 düzeyi üzerine etkisi.	72
Şekil 3.3.	DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Kaspaz 9 düzeyi üzerine etkisi.....	73
Şekil 3.4.	DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda HER2 düzeyi üzerine etkisi.	74
Şekil 3.5.	DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda p53 düzeyi üzerine etkisi.....	75
Şekil 3.6.	DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Ras düzeyi üzerine etkisi.....	76
Şekil 3.7.	Palpasyon ile meme tümörlerinin kontrol edilmesi.....	77
Şekil 3.8.	Kontrol grubuna ait histolojik görüntü	81
Şekil 3.9.	Menengiç grubuna ait histolojik görüntü	82
Şekil 3.10.	Sumak grubuna ait histolojik görüntü	82
Şekil 3.11.	DMBA verilen gruba ait invaziv duktal karsinoma	83
Şekil 3.12.	Menengiç + DMBA verilen gruba ait invaziv duktal karsinoma	83
Şekil 3.13.	Sumak +DMBA verilen gruba ait invaziv duktal karsinoma.....	84
Şekil 3.14.	DMBA verilen gruba ait hiperplazi	84
Şekil 3.15.	Menengiç+DMBA verilen gruba ait nekroz	85

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Meme dokusu protein	43
Tablo 3.2. Meme dokusu MDA seviyeleri.....	44
Tablo 3.3. Meme dokusu GSH.....	44
Tablo 3.4. Meme dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri	45
Tablo 3.5. Meme dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı	46
Tablo3.6. Meme dokusu yağ asitleri	48
Tablo 3.7. Beyin dokusu protein	50
Tablo 3.8. Beyin dokusu MDA seviyeleri	50
Tablo 3.9. Beyin dokusu GSH	51
Tablo 3.10. Beyin dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri.....	51
Tablo 3.11. Beyin dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı	53
Tablo 3.12. Beyin dokusu yağ asitleri	55
Tablo 3.13. Karaciğer dokusu protein	57
Tablo 3.14. Karaciğer dokusu MDA seviyeleri	57
Tablo 3.15. Karaciğer dokusu GSH	58
Tablo 3.16. Karaciğer dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri.....	58
Tablo 3.17. Karaciğer dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı	60
Tablo 3.18. Karaciğer dokusu yağ asitleri	62
Tablo 3.19. Böbrek dokusu protein	64
Tablo 3.20. Böbrek dokusu MDA seviyeleri	65
Tablo 3.21. Böbrek dokusu GSH	65
Tablo 3.22. Böbrek dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri.....	66
Tablo 3.23. Böbrek dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı.....	67
Tablo 3.24. Böbrek dokusu yağ asitleri.....	68
Tablo 3.25. Rat meme karsinomlarında histopatolojik parametrelerin analizi	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

°C	: Santigrat derece
dk	: Dakika
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HCl	: Hidroklorik asit
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
nm	: Nanometre
rpm	: Revolutions per minute

Kısaltmalar

ALA	: α-Linolenik asit
Bax	: BCL2-associated X protein
Bcl-2	: B hücreli lenfoma-2
BHT	: Butil Hidroksi Toluen
CAT	: Katalaz
DHA	: Dokosaheksaenoik asit
DMBA	: 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
DTNB	: 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)
EPA	: Eikosapentaenoik asit
GLA	: Gamma linolenik asit
GSH	: İndirgenmiş Glutasyon
GST	: Glutasyon S Transferaz
HE	: Hematoksilin-Eozin
HER2	: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü - 2
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
MCF-7	: İnsan meme kanseri hücre hattı
MN	: Menengiç
MTT	: Metiltiazol difenil tetrazolyum
MUFA	: Tekli doymamış yağ asitleri
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
P53	: Tümör baskılayıcı protein
SFA	: Doymuş yağ asitleri
SM	: Sumak
SOD	: Süperoksit Dismutaz
USFA	: Doymamış yağ asitleri

1. GİRİŞ

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından yapılan küresel kanser projesinin (GLOBOCAN 2018) meme kanseri insidansı ve mortalite ile ilgili değerlendirmelerine göre, meme kanserinin, kadınlarda en sık teşhis edilen kanser olduğu ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olduğu belirtilmiştir (Sheokand vd., 2019).

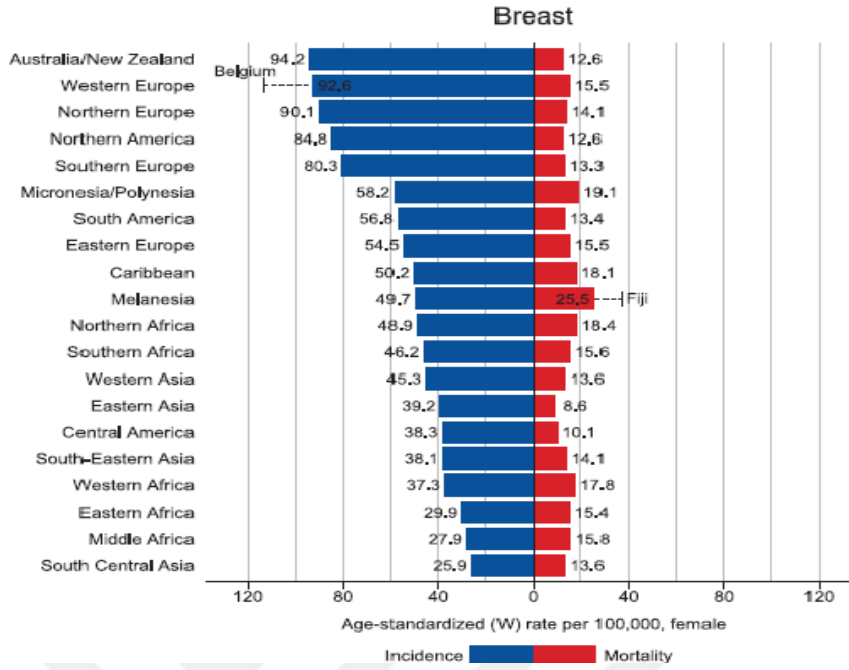
Meme kanseri ülkemizde ve dünya genelinde kadınlar arasında en sık rastlanılan ve en sık ölüme yol açan kanser türüdür. Meme kanserinin insidansı yaşa bağlı olarak artmaktadır, batı ülkelerinin bir çoğunda ise insidans artarken mortalite oranları azalmakta veya stabil kalmaktadır. Türkiye'de yaklaşık olarak her yıl 17.000 kadında meme kanseri görülmektedir ve meme kanserinin insidansı 100 binde 46.8 olarak bildirilmektedir (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2016).

Amerika'da 2.6 milyon kadın, 2008 yılından bu yana meme kanserine yakalanmıştır. 2012 yılından bu yana ise Amerika'da, ortalama 226.870 kadına invaziv meme kanseri tanısı konulmuş ve bu yılda 39.510 kadın meme kanseri yüzünden ölmüştür (American Cancer Society, 2012).

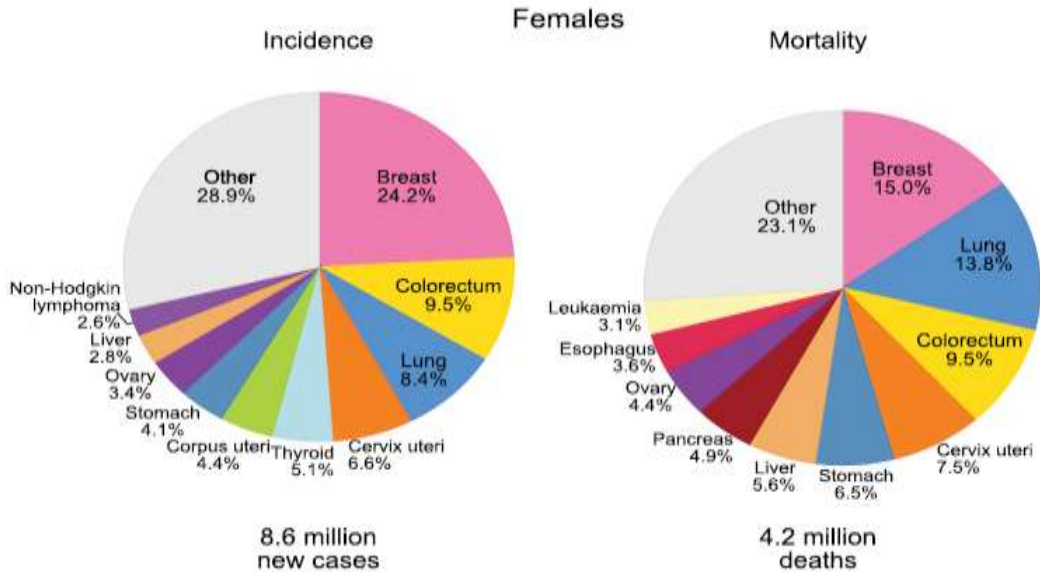
Meme kanseri ülkemizde, kadınlarda en sık ölüme sebep olan yirmi hastalık içinde sekizinci sırada olup, %2.1'lik bir orana sahiptir (Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi, 2004). ABD ile karşılaştırıldığında bu oran ülkemizde meme kanserinden kaynaklı ölüm hızının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Yazıhan ve Yılmaz, 2007). Meme kanseri progresyon gösteren bir hastalıktır ve erken evrelerde tedavi edilmesi yaşama şansını artırmaktadır. Meme tümörünün palpabl bir kitle haline gelmeden önce tanısının konulması hayati önem arz etmektedir. Tedavi metodlarının geliştiği ülkelerde erken tanıyla beraber meme kanserli hastaların beş yıl içindeki sağkalım oranları %90 civarlarındadır (American Cancer Society, 2012).

GLOBOCAN (2018), Dünya çapında kadınlarda meme kanseri mortalitesinin %11.6 olduğunu belirtmiştir. Ülkelerin büyük çoğunluğunda (154 ülke) meme kanseri, yeni vakalar açısından kadınlarda en sık görülen kanser olmuştur. Kadınlar arasında mortalite profiline bakıldığında daha heterojen olduğu görülmüştür, 103 ülkede kanser ölümlerinin önde gelen nedeni meme kanseri olmuştur.

Dünya genelinde, 2018'de yeni teşhis edilen kadın meme kanseri vakalarının yaklaşık 2.1 milyon kişi olacağı ve kadınlar arasında neredeyse 4 kanser vakasından 1'inin meme kanseri olduğu hesaplanmıştır. Meme kanserinin, 100'den fazla ülkede kanser ölüm nedenlerinin başında gelen ve ülkelerin büyük çoğunluğunda (185 ülkenin 154 ünde) en sık teşhis edilen kanser olduğu belirtilmiştir (GLOBOCAN, 2018; Bray vd., 2018). Kadın meme kanserlerinin yaşa göre standardize edilmiş, ulusal insidans ve mortalite oranları Şekil 1.1'de gösterilmiştir. Dünya çapında kadınlarda en çok görülen 10 kanser türünün vaka ve ölümlerinin hesaplanmış hali ise Şekil 1.2'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. 2018 yılında kadın meme kanserlerinin yaşa göre standardize edilmiş, bölgeye özgü insidans ve mortalite oranları bar tablosu (GLOBOCAN, 2018).



Şekil 1.2. Kadınlarda 2018'de en yaygın 10 kanserin vaka ve ölümlerinin dağılımı (GLOBOCAN, 2018).

1.1. Kanser ve Genler

Bir hücre veya dokunun bu kontrolsüz büyümesi kanser olarak bilinir. Kanser, DNA'daki değişikliklerin sonucu olan genetik bir hastalıktır, bu değişikliklere mutasyon denir. Mutasyonlar, hücre büyümesi için kritik olan gen veya genlerde ortaya çıkarsa, hücrenin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına sebep olabilir. Mutasyonlar, DNA dizilerindeki değişiklikler veya farklılıklardan, bir protein değişikliği meydana gelecek şekilde DNA'daki bir değişiklikten, ya da polimorfizmlerden, gen fonksiyonunda ve protein yapısında daha ince bir değişiklikle sonuçlanan DNA'daki bir değişiklikten kaynaklanabilmektedir. Kanser nadiren tek bir mutasyonun sonucudur ve genellikle hücre fonksiyonunda geri dönüşümsüz ve kontrolsüz değişiklik olması için birçok farklı gende birkaç farklı mutasyon gerektirmektedir. Bir dereceye kadar, kusurlu bağışıklık, virüsler veya metabolik hataların doğrudan kansere neden olup olmadığı hala belirsizdir. Bu nedenle kanser, anormal DNA ekspresyonunu ile ilgili bir rahatsızlıktır (Mutch ve Di Saia, 2012).

Kansere yol açabilecek moleküler anormallikler arasında, onkogen adı verilen dominant dönüştürücü genler, tümör baskılayıcı genler olarak adlandırılan resesif dönüştürücü genler ve DNA'nın onarılmasından sorumlu genler bulunmaktadır. Birçok onkogen, RNA tümör virüsleri tarafından, protoonkogen formları olarak izole edilmektedir. Malign bir hastalıkta yer alan genler sıklıkla viral genlerin değiştirilmiş formlarıdır. Onkogen çoğalabilir ve genin birçok kopyası aktive edilebilir. Bazen, bir gen başka bir kromozoma aktarılabilir ve burada başka bir promotörün etkisi altında kontrolsüz büyümeyi teşvik eder. Onkogenler farklı şekilde kontrol edilir. Birincisi, bir grup peptit büyüme faktörü ve bunların reseptörlerini içerir. Bu gruba peptit büyüme faktörleri ve bunların epidermal büyüme faktörü reseptörü (EDGFR) veya trombosit türevli büyüme faktörü (PDGFR) gibi reseptörler dahildir. Bu peptit büyüme faktörü reseptörleri, malign süreci yönlendiren asıl güçten ziyade muhtemelen uyarıcı kofaktörler olarak işlev görür. Kanseri teşvik eden bu faktörler, hedeflenmiş terapide önem arz etmektedir. Bu faktörler tarafından aktive edilen gen ürünlerini veya proteinleri hedefleyen benzersiz moleküller vardır. Onkogenlerin diğer bir sınıfı, zardan geçemeyen ekstranükleer büyüme faktörleridir. Bunlar G proteinlerini ve ras geni ailesini içermektedir. Son olarak da, myc gibi nükleer düzenleyici onkogenler vardır (Mutch ve Di Saia, 2012).

1.2. Meme Kanseri ve Çeşitleri

Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerde gerçekleşen anormal değişimlerdir (Erhan vd., 2013). Meme kanserinin oluşumu çoğunlukla duktus adı verilen kanal yapısı içindeki sınırlı kanser hücrelerinin memedeki çevre dokuları infiltre ederek, cilt ya da alttaki fasya ve kaslara invazyonu ile gerçekleşmektedir.

Meme kanseri evresi ilerledikçe, bölgesel ganglionlarda lenfatik metastaz ve birçok organda hematojen metastaz oluşabilmektedir (Aydıntuğ, 2004; Sayek 2001; Var, 2016).

Her ne kadar genetik faktörler olsa da, meme veya over kanserleri bireysel ya da ailesel bir öyküyü içermektedir ve kalıtsal mutasyonlar (BRCA 1, BRCA 2, diğer meme kanseri duyarlılık genleri) meme kanseri vakalarının %5-10'unu oluşturmaktadır. Göçmenlerle ilgili yapılan çalışmalar, meme kanseri insidansında kalıtsal olmayan faktörler açısından, uluslararası ve etnik gruplar arası farklılıkların başlıca itici güç olduğunu göstermiştir. Yüksek riskli popülasyonlara göçeden düşük riskli popülasyonlar karşılaştırıldığında, yükselen meme kanseri insidans oranlarının art arda nesiller boyu yükseldiği görülmüştür (Ziegler vd., 1993; Bray vd., 2018).

Meme kanserinin çeşitli tipleri vardır;

Duktal karsinom in situ (DCIS), süt kanallarını kaplayan anormal hücrelerin bulunduğu, invaziv olmayan bir kanserdir. DCIS, kanserin hala süt kanalında bulunduğunu ve başka bir bölgeyi işgal etmediği anlamına gelir. Atipik hücreler meme dokusunu çevreleyen kanalların dışına yayılmamıştır. Duktal karsinom in situ, yüksek oranda erken tedavi edilebilen bir kanserdir, ancak tedavi edilmez veya tespit edilmezse, çevredeki meme dokusuna yayılabilir (National Breast Cancer Foundation, 2020).

İnvaziv Duktal Karsinom (IDC), süt kanallarında oluşmaya başlayan anormal kanser hücreleri, kanalların ötesinde, meme dokusunun diğer kısımlarına yayılmıştır. IDC, kanalda büyümeye başlayan ve çevresindeki dokuyu istila eden kanserdir. İnvaziv kanser hücreleri, vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Bazen infiltratif duktal karsinom olarak da adlandırılır. IDC, tüm meme kanseri tanılarının yaklaşık %70-80'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türüdür (National Breast Cancer Foundation, 2020).

Üçlü negatif meme kanseri, meme kanseri büyümesinin çoğunu sağladığı bilinen en yaygın üç reseptör tipinin (östrojen, progesteron ve HER2/neu geni) kanser tümöründe bulunmadığı anlamına gelir. Tümör hücreleri gerekli reseptörlerden yoksun olduğu için, hormon tedavisi ve östrojen, progesteron ve HER2'yi hedefleyen ilaçlar gibi yaygın tedaviler etkisizdir. Üçlü negatif meme kanserini tedavi etmek için kemoterapi kullanmak hala etkili bir seçenektir. Aslında, üçlü negatif meme kanseri kemoterapiye daha erken aşamalarda diğer birçok kanser türünden daha iyi yanıt verebilir. Üçlü negatif meme kanseri, teşhis edilen meme kanserlerinin yaklaşık % 10-20'sinde görülür. Üçlü negatif meme kanseri daha agresif ve tedavisi zor olabilir. Ayrıca, kanserin yayılma ve tekrarlama olasılığı daha yüksektir. Meme kanserinin evresi ve tümörün derecesi prognozu etkilemektedir (National Breast Cancer Foundation, 2020).

İnflamatuvar Meme Kanseri (IBC), kanser hücrelerinin memenin cildine ve lenf damarlarına sızdığı agresif ve hızlı büyüyen bir meme kanseridir. Genellikle meme içinde hissedilebilen ve izole olmuş belirgin bir tümör veya yumru üretmez.

Ancak lenf damarları meme kanseri hücreleri tarafından bloke edildiğinde semptomlar ortaya çıkmaya başlamaktadır (National Breast Cancer Foundation, 2020).

Metastatik Meme Kanseri, evre-4 meme kanseri olarak da sınıflandırılır. Bu kanser, genellikle akciğerler, karaciğer, kemikler ve beyin olmak üzere vücudun diğer bölgelerine yayılmaktadır (National Breast Cancer Foundation, 2020).

1.3. Memenin Anatomisi

Meme dokusu, meme bezlerine ek olarak, büyüklüğünü oluşturan asıl yağ dokusu komponenti ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Meme bezleri postpartum dönemde fonksiyonel olmakta ve süt salgılamaktadır. Meme bezleri, anterior ve lateral torasik duvarda, subkutan olarak lokalize olmuştur. Memenin her biri, birçok lobül bulunan 15-20 lobtan oluşmaktadır. Meme apeksindeki pigmentli alan “areola” olarak adlandırılmaktadır (Cabioglu, 2012).

Meme dokusu, dallı tubuloalveolar yapıdan oluşmaktadır ve asıl alveolar yapısı gebelik sırasında oluşmaktadır. Memenin lobülleri gevşek bağ dokusu yapısında olup, hücreleri zengin bir stroma içerisindedir ve çeşitli hormonlarla uyarılabilmektedir (Rosen, 2001). Terminal duktal lobuler üniteler meme bezlerinin fonksiyonel üniteleridir. Her ünite, intralobüler duktustan ve duktusa bağlı sakkül denilen meme bezi keseciklerinden oluşmaktadır (Cabioglu, 2012).

Meme dokusu, tam gelişimini doğum sonrası tamamlayan tek dokudur. Pubertal dönemdeki değişikliklerden sonra, gebelik ve laktasyon sırasında tam differansiye olup asıl fonksiyonu olan süt sekresyonunu gerçekleştirmektedir. Bu diferansiyasyon sonucu hücreler, karsinogeneze karşı direnç kazanmaktadır (Cabioglu, 2012).

1.4. Meme Kanseri Tıbbi Bitkilerin Önemi

Günümüzde, paclitaxel, cyclophosphamide, carboplatin ve cisplatin meme kanseri kemoterapisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardandır. Cisplatin bir platin türevidir ve anti-kanser bir ilaç olarak baş, boyun, meme tümörü gibi bazı solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Guerrero-Beltrán vd., 2010). Ancak meme kanseri hücreleri, kemoterapötik ilaçlara farklı hücre sinyal mekanizmaları vasıtasıyla direnç kazandırmaktadır (Mundhe vd., 2015).

Diyet ve kanser üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kanser önleyici ajanlar gibi davranan bazı nutrasötiklerin araştırılmasına öncülük etmiştir (Sheokand vd., 2019).

Çoğu kanser tedavisi cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve immunoterapiyi içermektedir. Yeni kemoterapötik ajanlar ve moleküler hedefli ilaçlar uygulanarak kanser tedavisine katkı sağlanmaktadır, ancak onların toksisitesi ve ilaç direnci kemoterapinin başarısızlığı ile sonuçlanmaktadır.

Bu nedenle araştırmacılar tedavi için daha az toksik ve etkili biyobileşikler keşfetmeye çalışmaktadır. Bu amaçla tıbbi bitkiler, yeni antikanser ajanların geliştirilmesi için odak noktası haline gelmiştir (İçen vd., 2015).

Bitki kaynaklı anti-kanser ilaçları hem sentetik ilaçlardan daha etkili hem de daha az yan etkilere sahiptir. Bitkilerden türetilmiş antikanser ilaçlara řu anda klinikte kullanılan *Catharan roseus*'dan izole edilen *vinca* alkaloidlerinden vinblastin ve vinkristin, *Taxusbrevifolia*'dan elde edilen paclitaxel terpeni ve *Camptotheca acuminata*'dan elde edilen DNA topoizomeraz I inhibitörü olan camptothecin örnek verebilir (El Hasasna vd., 2015).

Pistacia terebinthus L. ve *Rhus coriaria* L. türleri de alternatif tıpta kullanılan Anacardiaceae (Sakız ağacıgiller) familyasına ait bitkilerdir. *Rhus coriaria*'dan elde edilen ekstraktların, farmasötik (ilaç hammaddesi) olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Verzele vd., 1985). *R. coriaria*'nın anti- kanser aktiviteye sahip olduğu, umut verici alternatif bir tedavi adayı olduğu bildirilmektedir (El Hasasna vd., 2015). Alternatif tıpta, *Pistacia terebinthus* L. meyve ekstraktlarının ise antikarsinojen, antioksidan, antimikrobiyal ve anti mutajenik amaçlı kullanıldığı rapor edilmektedir (Germano vd., 2002; Tesoriere vd., 2007; Kulisic-Bilusic vd., 2012).

1.5. *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Boiss.) Engler. (Çedene, menengiç)

Pistacia terebinthus L. (Menengiç) Anacardiaceae familyasına ait, geniş çapta Akdeniz bölgesi ve Asya'da yayılış gösteren 20 *Pistacia* türünden biridir. Bitki farklı biyolojik aktivitelere sahiptir, Türkiye'de astım ve bronşit için antiseptik olarak, yanıkların tedavisi gibi çeşitli geleneksel tedavilerde kullanılmaktadır. Meyve ekstraktlarında apigenin, luteolin, luteolin 7-O-glukosid, kuersetin ve kaempferol gibi flavonoidler bulunmuştur. Meyve ve reçinelerindeki sekonder bileşiklerin zenginliğinden dolayı, yüksek antioksidan, antimikrobiyal, anti-inflamatuar ve sitotoksik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Topçu vd., 2007).

P. terebinthus'un farklı parçaları yanıklar, yaralar ve mide ağrısında ayrıca solunum ve üriner sistem hastalıklarında antiseptik olarak, ateş düşürücü ve diüretik olarak kullanılmaktadır (İçen vd., 2015).

Yapılan bir çalışmada, MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatlarında *P. terebinthus*'un meyve ve yapraklarının metanollü ve sulu ekstraktlarının antiproliferatif etkisini belirlemek için MTT kolorimetrik testi gerçekteştirilmiştir. Bu kanserli hücreler *P. terebinthus*'un metanollü ve sulu ekstraktlarının çeşitli konsantrasyonlarıyla işlemden geçirilmif (250 µg/ml, 500 µg/ml, 750 µg/ml ve 1000 µg/ml) ve *P. terebinthus* 48. saatte doza bağımlı olarak her iki hücre proliferasyonunda azalmaya neden olmuştur.

500 µg/ml konsantrasyonlarda, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinin canlılığında sırasıyla %36 ve %20'den daha büyük azalma görülmüştür (İçen vd., 2015).

P. terebinthus'un serbest radikalleri elimine ederek, kanser riskinde olası koruyucu bir rol gösteren yüksek bir antioksidan kapasiteye sahip olduğu bulunmuştur. Bitkinin ham ekstraktının HPLC karakterizasyonu, luteolin ve luteolin-7-glukozid gibi bileşikler bakımından zengin olduğunu göstermiştir. Bu sekonder metabolitlerin yüksek antioksidan aktivite sergilediği ve antikarsinojenik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Kavak vd., 2010).

Yapılan bir çalışmada, östrojen reseptörü (ER) negatif olan meme kanseri hücre hattı MDA-MB-231 üzerinde, luteolin'nin tümör büyümesine inhibitör etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonuçları luteolin'in hücre büyümesini inhibe ettiğini gösteren ³H timidin katılımını baskıladığını, G2/M ve S fazlarında hücre döngüsünü durduğu ve apoptotik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıntılı analizler luteolinin AKT, PLK1, siklin B₁, siklin A, CDC2, CDK2 ve Bcl-XL ekspresyonunu azaltarak, p21 ve Bax ekspresyonunu artırarak apoptotik aktivite gösterdiğini ve hücre döngüsünü durdurduğunu ortaya çıkarmıştır. Luteolin, EGFR mRNA ekspresyonunu inhibe etmiş ve EGF tarafından uyarılan MAPK ve AKT aktivasyonunu down regüle etmiştir. Sonuç olarak luteolin, MDA-MB-231 ER-negatif meme kanseri hücre büyümesini etkili bir şekilde baskılamış, EGFR'nin aracılık ettiği hücre sağkalımı üzerinde inhibitör etkiler göstererek antikanser aktivite göstermiştir (Lee vd., 2012).

Türkoğlu (2011), *Pistacia terebinthus*'un su ve etanol ekstraktlarının *in vitro* şartlarda antioksidan etkilerini araştırmıştır. *Pistacia terebinthus* çiçeklerinin su ekstresi en iyi antioksidan aktiviteyi göstermiştir.

Pistacia terebinthus L. subsp. *palaestina* (Boiss.) Engler. (çedene, menengiç); bu türe ait olup yapraklarının paripinnat ya da imparipinnat olması nedeniyle alttür kategorisine girmektedir (Davis, 1967). *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Boiss.) Engler., meyveleri kavruarak kahvesi yapılmaktadır. Kurutulmuş olgun meyveleri idrar söktürücü ve kuvvet vericidir. Gövdede meydana getirilen hafif yaralamalar sonucu akan sakız toplanarak dahilen idrar, solunum yolları ve mide ağrılarında kullanılmaktadır (Çakılcıoğlu vd., 2007).

1.6. *Rhus coriaria* L.

Genellikle sumak olarak bilinen *Rhus coriaria* Anacardiaceae familyasına ait çiçekli bir çalıdır. Çoğunlukla ılıman ve subtropikal bölgelere yayılmış ve meyveleri kırmızımsı drupa kümeleri halinde biçimlenmiştir (Rayne ve Mazza, 2007; Davis, 1967). Mutfakta kullanımının yanı sıra *R. coriaria*'nın birçok terapötik değerinin de aydınlatıldığı bilinmektedir (Abu-Shanab vd., 2005; Shabbir, 2012). Örneğin, *R. coriaria* fenolik bileşiklerinden dolayı, güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir (Mizushima ve Levine, 2010; Kosar vd., 2007).

Pek çok çalışma vücutta ROS (Reaktif oksijen türleri) birikimiyle bağlantılı ateroskleroz (Zargham ve Zargham, 2008), insülin direnci, tip II diyabet (Anwer vd., 2013), kardiyovasküler hastalıklar (Shabbir, 2012), osteoartrit (Panico vd., 2009), hepatosit toksisitesi (Pourahmad vd., 2010) ve DNA hasarı (Chakraborty vd., 2009) gibi değişik hastalıkların hepsi üzerinde *R. coriaria* ekstraktının etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, *R. coriaria* ekstraktı, tip II diyabetli ratlarda tokluk kan şekeri (PBG) azaltmaktadır (Mohammadi vd., 2010).

Buna ek olarak sumak, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Nasar-Abbas ve Halkman, 2004). Sumak bitkisinin fitokimyasal bileşikleri HPLC-DAD-ESI-MS/MS yöntemi kullanılarak karakterize edilmiştir. Organik asitler, fenolik asitler, malik asit türevleriyle konjuge olmuş fenolik bileşikler, flavonoidler, izoflavonoidler, hidroliz edilebilir tanninler, antosiyaninler, terpenoidler ve diğer bileşikler (örneğin, butein, iridoid ve kumarin türevleri) olmak üzere 211 tane fitokimyasal tanımlanmıştır (Abu-Reidah vd., 2015; El Hasasna vd., 2015).

Rhus coriaria'nın antikanser etkisi üç tip meme kanseri hücre hattı (MDA-MB-231, MCF-7 ve T47D) üzerinde araştırılmıştır. *R. coriaria*'nın etanolik ekstraktı (RCE), zaman ve konsantrasyona bağlı olarak bu hücre hatlarındaki proliferasyonu inhibe etmiştir. RCE, hücre döngüsünü G1 fazında durdurmuş ve senesensi indüklemiştir. Bu değişikliklere eş zamanlı olarak p21'de artış, siklinD1, p27, PCNA, c-myc, fosfo-RB ve yaşlanmayla ilişkili β -galaktosidaz aktivitesinin ekspresyonunda azalma görülmüştür. Elektron mikroskobu, RCE- ile muamele edilmiş hücrelerde otofajik vakuollerin varlığını ortaya çıkarmıştır. RCE'nin otofajiyi uyarmasıyla eş zamanlı olarak, p38 ve ERK1/2 sinyal yollarını da aktive ettiği bulunmuştur. Sonuçta RCE otofaji öncesinde, DNA hasarını indüklemiş ve mutant p53'ü azaltmıştır. Bulgular, *R. coriaria*'nın otofajik hücre ölümünü ve senesensi indükleyerek güçlü anti-meme kanseri aktivitesine sahip olduğunu göstermekte, meme kanserine karşıumut verici alternatif veya yardımcı bir tedavi adayı olduğuna dair güçlü kanıtlar sunmaktadır (El Hasasna vd., 2015).

Son çalışmalarda *Rhus coriaria*'nın üçlü negatif metastatik meme kanseri MDA-MB-231 hücre hattında otofajik hücre ölümünü ve hücre siklusunu durdurmayı teşvik ederek antikanser aktiviteler sergilediği bildirilmiştir. Üçlü negatif meme kanseri hücrelerinin migrasyon, invazyon, metastaz ve tümör büyümesi üzerine *R. coriaria* etkisi araştırılmıştır. Yapılan çalışmada *R. coriaria*'nın sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda migrasyon ve invazyonu anlamlı derecede inhibe ettiği, fibronektine yapışmayı bloke ettiği ve matriks metalopeptidaz 9 (MMP-9) ve prostaglandin E2 (PGE2)'yi down regüle ettiği ortaya çıkarılmıştır. *R. coriaria* sadece HUVEC (İnsan umbilikal ven endotelial hücreleri) ve akciğer mikrovasküler endotelial (HMVEC-L) hücrelerine olan adezyonu azaltmakla kalmamış, aynı zamanda HUVEC'lerde aktive olmuş TNF- α vasıtasıyla MDA-MB-231 hücrelerindeki transendotelial migrasyonu inhibe etmiştir.

Ayrıca *R. coriaria* hem MDA-MB-231 hücrelerinde hem de HUVEC'lerde anjiyogenezi inhibe etmiş, VEGF (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü) üretimini azaltmış ve enflamatuvar sitokinlerolan TNF- α , IL-6 ve IL-8'i down regüle etmiştir. *R. coriaria*'nın bu etkilerinin altında yatan mekanizmanın NF κ B, STAT3 ve nitrik oksit (NO) yolaklarını inhibe etmesi olarak gösterilmiştir.

Daha da önemlisi, tavuk embriyosu tümör büyüme deneyi yapılarak, *R. coriaria*'nın in vivo olarak tümör büyümesini ve metastazı baskıladığı da gösterilmiştir. Sonuçlar *R. coriaria*'nınüçlü negatif meme kanseri büyümesini ve metastazını düzenleyen umut verici kemopreventif ve tedavi edici bir aday olduğunu vurgulamıştır (El Hasasna vd., 2016).

Athamneh (2016), *R. coriaria*'nın anti-kanser etkisini üçlü negatif MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattı üzerinde araştırmıştır. *Rhus coriaria* etanolik ekstraktı (RCE) zaman ve konsantrasyona bağlı olarak MDA-MB-231 hücre hattının proliferasyonunu inhibe etmiştir. Sumak etanolik ekstraktı G1 fazında, senesensi ve hücre döngüsünü durdurmuştur. Dahası sumak ekstraktı uzaklaştırıldıktan sonra hiçbir proliferatif iyileşme saptanmamıştır. Analizler meme kanseri hücrelerinde apoptozun uyarıldığını ortaya koymuştur. Otofaji vakuolleri ile birlikte otofaji belirteçleri tespit edilmiştir. Sonuç olarak, RCE, otofajiden önce görülen bir olay olan DNA hasarına yol açmıştır. Dolayısıyla, bu bulgular *R. coriaria*'yı meme kanserine karşı umut verici bir alternatif aday yapmaktadır.

1.7. Tümör Baskılayıcı P53 Geni

17. kromozomun p13-1 bandına yerleşen P53 geni, 53 kD molekül ağırlığındaki nükleer bir proteini kodlamaktadır. P53 geni UV, karsinojen ve sitostatiklerin neden olduğu DNA'daki hasarı gidermek için aktif hale geçer. Hasar giderilemezse hücre apoptoza gider. Birçok tümörde ve meme kanserinde, P53 genindeki allelerin kaybı ve nokta mutasyonları gösterilmiştir. Meme kanserinde, malign histopatoloji ile 17p'nin kaybı arasında yakın bir bağlantı vardır (Lane, 1992; Norberg vd.,1996; Cattoretti vd., 1998; Sirvent vd., 2001).

Aşırı derecede p53 protein üretimi meme kanserinde kötü prognoz için bir belirteçtir. Meme kanseri üzerine yapılan araştırmalarda p53 ekspresyonu ile yüksek proliferasyon indeksi, yüksek tümör derecesi, ER ve PR yokluğu arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Bu parametrelerin kısa ömür ile bağlantılı olması, p53 pozitifliğinin kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Sirvent vd., 2001).

P53 mutasyonunun meme kanserinde saptanması, in situ'dan invazif karsinomaya geçişte bir tümör belirteci olarak kullanılabilir. In situ duktal karsinomlarda p53'ün mutasyonu gözlenmemekte, meme karsinogenezinin erken evrelerinde ise p53 mutasyona uğramaktadır.

Primer meme kanserinde p53, %15 oranında pozitif olarak tespit edilmiş, EGFR'nin pozitif ve ER'nin negatif olduğu vakalarda ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu durum, meme kanserinin prognozunda p53'ün önemini vurgulamaktadır (Cattoretti vd., 1998).

Tümör proteini p53 (TP53), tümör baskılayıcısı ve hücre döngüsünün bir düzenleyicisi olarak bilinmektedir. TP53'teki mutasyonlar üçlü negatif meme kanserinde (TNBC)yaygın genomik değişikliklere sebep olmaktadır (Cancer Genome Atlas Network, 2012). TP53 mutasyon durumu ile p53 protein ekspresyonu arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (Kim vd., 2016).

1.8. Bcl-2 ve Bax

Bcl-2 mitokondri, endoplazmik retikulum ve nukleus membranına yerleşik bir proteindir ve apoptotik hücre ölümü ile ilişkilidir. Meme tümör dokularında Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunu gösteren çalışmalar vardır. Genelde Bcl-2 ekspresyonu ER varlığı ile yakın ilişki gösterirken EGFR ve p53 ekspresyonu ile ilişkisi yoktur. Duktal meme karsinomlarında apoptoz kaybı ile ilişkili Bcl-2 aşırı ekspresyonunun, p53 negatif tümörler arasında, hastalığın ilerlemesi ile yakın ilişkisinin yanında ilave genetik lezyonlarında katkısı olduğu bildirilmiştir (Sierra vd., 2000; Dursun, 2015).

Bax tarafından kodlanan protein Bcl-2 protein ailesine aittir. Bax, Bcl-2 ile bir heterodimer oluşturur ve apoptotik aktivatör olarak işlev görür. Bu genin ekspresyonu, bir tümör supresör olan p53 ile düzenlenir ve p53 aracılığıyla gerçekleşen apoptoziste proteinin yer aldığı gösterilmiştir. Bax bir apoptozis indükleyicisidir (URL-1, 2019).

Bir hücrede eğer proapoptotik proteinler fazla ise hücre apoptoza daha fazla eğilimli, antiapoptotik proteinler fazla ise daha az eğilimlidir. Bax ve p53 proapoptotik üyeler arasında iken, Bcl-2 antiapoptotik üyeler arasındadır (Coşkun ve Özgür, 2011). Hücrenin apoptoza gidip gitmeyeceğinin belirlenmesinde hücre içi Bcl-2/Bax oranı son derece önemlidir. Eğer Bax fazla ise hücre apoptoza gidecektir, Bcl-2 fazla ise apoptoz inhibe edilecektir (Ersöz, 2007).

1.9. Kaspaz-9

Kaspazlar programlanmış hücre ölümü için gerekli olan bir grup sistein proteazdır. Apoptoz geçiren tüm hücrelerde saptanabilir (Saraçlıgil, 2015). Kaspazlar hücreyi apoptozdan koruyan proteinleri inaktive eden bir protein grubudur. Ayrıca apoptozu inhibe eden negatif regülatörleri de yıkararak hücre ölümünü tetiklemektedirler (Yerlikaya ve Dokudur, 2009).

Kaspazlar aminoasit dizileri içindeki benzerliği temel alınarak apoptoz etkinleştirici/başlatıcı kaspazlar, apoptoz infazcı/efektör kaspazlar ve apoptoz inflamatuvar mediatör kaspazlar olmak üzere üç sınıfa ayrılmaktadır. Kaspaz 9, apoptoz etkinleştirici/başlatıcı kaspaz grubunda yer almaktadır (Saraçlıgil, 2015).

Mitokondri iç membranında bulunan, elektron transport zincirinin bir proteini olan Sitokrom *c* apoptozis sürecinde merkezi bir konuma oturmuştur. Sitokrom *c*'nin mitokondriden sitoplazmaya salıverilmesi apoptozis yoluna girmiş bir hücrede geri dönüşümsüz bir döneme girildiğine işaret eder. Sitokrom *c* sitoplazmik bir protein olan Apaf-1'e bağlanır ve onu aktive eder, ardından ATP'nin de katılımıyla apoptozom adı verilen bir kompleks oluşur. Bu kompleks inaktif olan prokaspaz-9'un aktif kaspaz-9 haline dönüşmesini sağlar. Aktif kaspaz-9 ise efektör kaspazlardan prokaspaz-3'ü aktive eder.

Aktif kaspaz-3 etkisiyle dolaylı olarak apoptozisin karakteristik bulgularından biri olan kromatin kondensasyonu ve oligonükleozomal DNA fragmantasyonu oluşur (Pasquini vd., 2006).

1.10. Ras Proteinleri

Meme kanserlerinde ras onkogenlerinde en sık rastlanan mutasyon aşırı ekspresyondur. H ras'ın artmış ekspresyonu lenf nodu metastazlarında ve ileri histolojik dereceye sahip tümörlerde görülmüştür. (Whittaker vd., 1986).

Ras proteinleri 21 kD'dur (p21) ve G proteinleri ailesinden olup guanosin nükleosidlerini bağlama yeteneğindedir. Sinyal iletiminde önemli bir aracı moleküldür. Genellikle plazma membranındaki büyüme faktörü reseptörlerinin sitoplazmik parçalarına yakın bölgeye yerleşirler ve GTP ile aktiflenir ve protein kinazlar ile ilişkiye girerek mitozun aktiflenmesinde rol alırlar. Ras'ın onkogenik özellik kazanması nokta mutasyonu veya gen ekspresyonunun artışı ile olur (Dickson ve Lippman 1997, Gelmann 1998, Lintig vd., 2000).

H-ras1 allel kaybının histolojik grade III tümörlerde, östrojen ve/veya progesteron reseptör kaybı ve kötü klinik gelişime sahip hastalar ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (Theillet vd., 1986). Böylece H-ras1 lokusunun genotipik analizi meme kanser riski taşıyan hastaların tayininde prognostik bir değer olabileceği ileri sürülmüştür. p21 in seviyelerinin, hormonacevapveren meme kanser vakalarının herbirinde yüksek bulunmasına rağmen hormon ile ilişkisiz tümör vakalarında da saptanmıştır (Pethe ve Shekhar, 1999; Dursun, 2015).

1.11. HER2/Neu (c-erbB-2) Proteini

HER2/neu (c-erbB-2) geni ilk defa etil-nitrosoüre ile indüklenmiş rat nöroblastomalarında, transforming bir onkogen olarak tanımlandığı için "neu" diye isimlendirilmiştir (Evans vd., 1994).

HER2/neu (C-erbB-2) protoonkogeni, meme kanserli vakalarda %20-30 oranında aşırı ifade edilmektedir (Ross ve Fletcher, 1999). HER2 (EGFR2, erbB2) reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olup, diğerleri EGFR (HER1, erbB1), EGFR3 (HER3) ve EGFR4 (HER4) olarak bilinmektedir (Mosesson ve Yarden, 2004).

Dokuda HER2/neu gen amplifikasyonunu ölçmek amacıyla southern ve slot blotting, northern blot, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), insitu fluorescent hybridization (FISH), nonfluorescent yöntemler, western blot ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metodları kullanılmaktadır. HER2/neu protein ekspresyonunu belirlemek için immünohistokimyasal (İHK) metodlar kullanılmaktadır. Bu yöntemde formalinle tespit edilmiş parafin bloklardan hazırlanmış kesitler, taze doku ve frozen kesitler kullanılabilir (Erdoğan vd., 2003).

Metastatik meme kanserinde, HER2/neu'nun eksprese olduğu olgularda tedavi protokolüne yeni bir bakış açısı getirilmiştir. Tedavide HER2/neu ile ilgili çeşitli yaklaşımlar mevcuttur;

- 1) Kombine ya da tek başına kullanılan büyüme reseptörü inhibitörleri,
- 2) Fosforilasyonu engelleyerek, sinyal iletimini inhibe eden tirozin kinaz inhibitörleri,
- 3) HER2/neu, hastaların bazısında immünojenik olduğundan aktif immünoterapi kullanımı şeklindedir (Menard vd., 2000).

Doğrudan HER2 proteinine karşı üretilmiş olan rhuMab HER2, monoklonal bir antikordur. Kemoterapi ile birlikte trastuzumab kullanılması, metastatik meme kanserli hastaların yaşam süresini olumlu yönde etkilemektedir (Fornier vd., 2000).

HER2 ekspresyonunun olduğu olgularda tamoksifen tedavisine karşı direnç görülmektedir. Dahası adjuvan kemoterapi olarak CMF (cytoxan, methotrexate, 5-fluorouracil) uygulanan olgularda, HER2 ekspresyonu varsa tedaviye karşı direnç gelişmektedir. Bu olgularda doxorubicin içerikli kemoterapiye karşı alınan yanıtlar ise yüksektir (Jeffrey ve Fletcher, 1998,1999). C-erbB-2'nin eksprese olduğu tümörlü hastalarda, diğer hastalara göre daha agresif bir kanser seyri gözlenmekte ve hastaliksız sağkalım kısalmaktadır (Cleator vd., 2007). HER2/neu proteinine karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikor olan trastuzumab, ilk FDA onayı almış bir ilaçtır. c-erbB-2'nin aşırı eksprese olduğu meme kanserli hastalar trastuzumab ile olan antikor tedavisinden fayda görürler (Volpi vd., 2003).

1.12. 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene ve Meme Kanseri

7,12-Dimetilbenz [a] antrasen (DMBA) en yaygın kullanılan polisiklik aromatik hidrokarbonlardan (PAHs) biridir, çünkü bu kimyasal sınıfının diğer üyeleri ile karıştırıldığında, en güçlü kanserojenlerden biri olarak tanınmaktadır.

DMBA, sitotoksik, kanserojen, mutajenik ve immünosüpresif bir ajan olarak bilinmektedir ve hem humoral hem de hücre aracılı immün yanıtları baskılayabilmektedir (El Kholy vd., 2013)

Yüksek derecede toksik bir kimyasal olan 7,12-Dimetilbenz (a) antrasen (DMBA), hayvan deneylerinde tümörlerin uyandırılması için sıklıkla kullanılmaktadır.

Araştırmacılar DMBA'nın potansiyel bir kanserojen olduğu ve cilt, meme bezi, ağız boşluğu ve ayrıca pankreas dahil olmak üzere çok sayıda bölgede etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (Feng vd., 2015).

DMBA kaynaklı meme karsinomu taşıyan hayvanlarda, reaktif oksijen türleri oluşumu ve membran lipidleri peroksidasyonu nedeniyle tümörlerde önemli bir artış görülür. Ayrıca ROS'un yükselmiş konsantrasyonu, lipid, protein ve nükleik asitleri içeren organellerin membranına oldukça büyük hasar verebilir.

Histomorfolojik analizler, tümör çalışmaları ve tanısında önemli rol oynar; DMBA'nın terminal kanalların lezyonlarının oluşumunu uyardığı ve duktal epitel hücrelerde hiperplaziyi uyatarak, atipik hiperplazi ve sonrasında kanalların kanserleşmesine sebep olduğu bildirilmiştir (Karnam vd., 2017).

1.13. Meme Kanserinde Lipidlerin Önemi

Lipidler, meme kanseri gibi çeşitli sitolojik ve patolojik süreçleri içeren geniş bir yapısal çeşitliliği olan moleküllerdir. Meme kanserinde metabolik ve lipid profillerinin bilinmesi, neoplastik ve non-neoplastik alanların tanımlanmasına ve sınıflandırılmasına yardımcı olur, bu nedenle kesin histolojik tanı konabilir ve yeni ümit verici tedavi hedefleri belirlenebilir. İlerlemiş duktal karsinomlar non-neoplastik meme dokusuyla karşılaştırıldığında lipid nispi yoğunluklarında farklılıklar görülür. Non-neoplastik kanser örneklerinde lipid yoğunluğunun daha fazla olduğu belirlenmiştir (Rennó vd., 2017).

Tümörlerde, çoğu lipid sekonder habercidir, bu da lipidleri hastalığın patofizyolojisini destekleyen, terapötik hedefler ve teşhis amaçlı biyomoleküller haline getirir. Kanser hücrelerinde lipid metabolizmasındaki değişiklikler, malignitenin erken evrelerinde tespit edilebilir (Kawashima vd., 2013).

Kütle spektrometresi (MS) ile yapılan analizler, meme kanserli dokuların normal dokularla karşılaştırıldığında lipid kompozisyonlarında farklılık olduğunu göstermiştir, bu da lipid metabolizması ile tümör derecesi ve östrojen reseptörü (ER) durumu arasında yüksek bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (Hilvo vd., 2011).

Kanser hücrelerinin hızlı çoğalmasını sağlayan lipogenez artışının, birçok kanser türünün karakteristik bir metabolik özelliği olduğuna inanılmaktadır (Hilvo vd., 2011) Plazma lipidleri (toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliseritler gibi) ile meme kanseri riski arasındaki ilişki de çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Qiu vd., 2013; Hasija ve Bagga, 2005; Shah vd., 2008).

Qiu vd. (2013), üç metabolitin (lisofosfatidilkolin C16:0, fosfatidilkolinler C42:5 ve C34:2) konsantrasyonlarının meme kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki teşhis sonucunu önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir. Bazı ayırt edici lisofosfatidilkolinlerin (C16:0 ve C18:0) konsantrasyonlarının meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu belirlemişlerdir. İlginç bir şekilde, meme kanseri doku örneklerinden çıkarılan fosfatidilkolin stearik asidin (C18:0) daha önceden de metastaz gelişmiş hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu ve hatta meme kanseri prognozunun bağımsız bir tümör içi belirteci olduğu kabul edilmiştir (Bougnoux vd., 1992). Oleik asitin de, tümör dokuları için bir belirteç olduğu bilinmektedir ve DESI(-)-MSI ile yapılan analizlerde DMBA grubunda daha yüksek nispi yoğunlukta olduğu görülmüştür (Eberlin vd., 2011; Wu vd., 2013; Rennó vd., 2017).

Gliserofosfolipidlerin yüksek oranlardaki hidrolizi, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında meme kanserli hastaların plazma örneklerindeki açilkarnitinlerin daha yüksek seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir. C18, C18: 2, C3 ve C5 gibi açilkarnitinlerin meme kanseri hastalarında daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir. Artmış açilkarnitin konsantrasyonu, meme kanseri hastalarında daha yüksek yağ asidi beta-oksidasyonu olduğunu, bu da kanser hücrelerinde lipoliz ve lipit oksidasyonunun arttığını göstermektedir. Yağ asitleri, kanser hücrelerinin hayatta kalması için ve enerji sağlamak için beta-oksidasyon yoluyla tüketilebilmektedir. Kanser dereceleri yüksek olan hastalarda ve böbrek kanseri hastalarında, bazı açilkarnitinlerin konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir, bu da açilkarnitin konsantrasyonunun kanser durumu ve tümör derecesinde, gelecek vaat eden bir marker olabileceğini öne sürmektedir. Çoğu memeli hücrelerinin plazma membranında bulunan sfingomyelinlerden, beş farklı sfingomyelinin (C22:2, C14:1, C16:1, C22:1 ve C20:2) meme kanseri hastalarındaki düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Qiu vd., 2013). Özetle, meme kanseri hastalarında belli ayırt edici metabolitler; lisofosfatidilkolin seviyelerinin daha düşük, sfingomyelinler ve açilkarnitinlerin ise daha yüksek seviyelerde olduğunu ortaya koymuştur (Qiu vd., 2013).

İnsan meme kanseri hücrelerinin gelişimi ile lipid profili üzerine yapılan bir çalışmada, omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri (n-6 PUFA) meme tümörü gelişimini ve metastazını teşvik ederken, uzun zincirli n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin baskılayıcı etkiler sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca n-6'nın n-3 yağ asitlerine oranı, tümör gelişiminin kontrolünde önemli bir faktör olarak görülmüştür. n-3 PUFA'nın diyetle eklenmesi, meme kanseri risk faktörlerini değiştirebilmektedir. Deneysel veriler, kültür ortamına veya hayvansal diyetlere eklendiklerinde, eikosapentaenoik asit (20:5 n-3, EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3, DHA) gibi balık yağı n-3 PUFA'larının tümör hücresi proliferasyonunu baskılayabildiğini ve çoklu mekanizmalarla apoptozu indüklediğini göstermektedir (Ge vd., 2002).

Bir n-3 yağ asidi desaturazını kodlayan *C. elegans* fat-1 geninin heterolog ekspresyonunun hücresel n-6 / n-3 yağ asidi oranını ve eikosanoid profilini etkili bir şekilde değiştirebildiğini, insan meme kanseri MCF-7 hücrelerinde apoptosisi arttırdığını ve hücre proliferasyonunda azalmaya sebep olduğu bildirilmiştir (Ge vd., 2002).

1.14. Meme Kanserinde Vitaminlerin Önemi

Meme bezi ve meme kanserinde D vitamini reseptörünün varlığı 1980'lerin başlarından beri kabul görmüştür ve klinik öncesi yapılan birçok çalışma, ligand 1,25 D vitamininin normal meme bezi gelişimini ve karsinogenez duyarlılığını düzenlediğini göstermiştir. D vitamini eksikliği meme kanseri hastalarında yaygındır ve bazı kanıtlar düşük D vitamininin, hastalık gelişimi veya ilerlemesi riskini arttırdığını göstermektedir. D vitamini, meme hücrelerinde, kanseri önleme ile ilgili eylemleri tetiklemektedir.

Vitamin D reseptörü, murin meme hücresi kökeninin belirlenmesi sırasında farklı şekilde eksprese edilmektedir. Vitamin D reseptöründeki genetik ve epi-genetik değişiklikler, meme kanserindeki D vitamini yanıtlarını değiştirebilir. Meme kanserli kadınlarda D vitamini eksikliğini giderilmesi önerilmektedir (Welsh, 2018).

D vitamini kanser hücrelerinin büyümesini durdurma kapasitesine sahiptir ve normal meme hücrelerinin büyümesinin kontrolünde rol oynayabilmektedir. Bu koruyucu etki, D vitamininin biyoaktif formu ve iyi bilinen bir kalsiyum regülatörü olan 1,25-hidroksivitamin D'nin (kalsitriol) kemopreventif etkileriyle desteklenmektedir (Wulaningsih vd., 2016). Deneysel, prelinik ve ekolojik çalışmalar, 1,25(OH)₂D'nin farklılaşmaya ve apoptoza neden olduğunu, normal ve malign meme hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi inhibe ettiğini göstermiştir. Analizler, dolaşımdaki 1,25(OH)₂D seviyelerinin meme kanseri riskiyle ters orantılı olduğunu bildirmiştir (Wang vd., 2013; de La Puente-Yagüe vd., 2018).

Birçok hipotez, hem hayvan modellerinde hem de hücre hatlarında meme kanserinin oluşumu ile vücuttaki D vitamini konsantrasyonları arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür (de La Puente-Yagüe vd., 2018). 25-hidroksivitamin D'nin yüksek seviyeleri, meme kanserinin postmenapozal insidansında önemli bir azalmayı sağlamaktadır (Abbas vd., 2009).

D vitamininin apoptosisi indüklenmesi, hücre farklılaşmasını uyarması, antiinflamatuvar ve antiproliferatif özelliği ile anjiyogenez, invazyon ve metastazın inhibisyonunu sağlaması gibi etkileri vardır (de La Puente-Yagüe vd., 2018). D vitamini eksikliği ile meme, kolorektal ve prostat kanseri gibi onkolojik süreçleri içeren farklı tip hastalıklar arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (Garland vd., 2006).

Meme kanseri hücrelerine karşı sitotoksosite ve redoks mekanizmaları açısından, Vitamin C(askorbik asit) ve dehidroaskorbik asitin indirgenmiş ve yükseltgenmiş formları arasındaki fark incelenmiştir. Askorbik asitin, dehidroaskorbik asite kıyasla invitro üçlü negatif meme kanseri (TNBC) hücre hatlarına karşı daha yüksek sitotoksosite gösterdiği belirlenmiştir. MDA-MB-231 hücrelerine karşı askorbik asit sitotoksitesinin, GSH oksidasyonu ile birlikte hücre içinde birikimi ve hücre dışı H₂O₂ oluşumuyla bağlantılı olduğu bulunmuştur (El Banna vd., 2019).

Kimyasal olarak sentezlenen K3 vitamini (2-metil-1,4-naftokinon), meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli karsinomlara karşı güçlü bir antikanser etkisine sahiptir (Lamson ve Plaza, 2003).

A vitamini retinol ve onun türevleri olan retinal, retinoik asit ve karotenoidler gibi doymamış bir hidrokarbon grubunu belirtmektedir. Retinol, insan meme kanseri hücre hatlarının çoğalması, hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Meme kanseri sağkalımı ile vitamin A takviyesi arasındaki ilişki analiz edilmiştir. β -karoten'in diyetle alımı ile meme kanseri genel sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Diğer A vitamini türevlerinin (örneğin α -karoten, β -kriptoksantin, likopen, retinol, lutein) diyetle alınmasının, meme kanseri prognozu üzerinde etki göstermediği bulunmuştur (He vd., 2018).

α -tokoferol süksinat, antitümör özellikler gösteren E vitamininin bir lipofilik esteridir. Bir lipit nanopartikülüne yüklenen E vitamininin bir analogu α -tokoferol süksinat ile doksorubisin kombinasyonunun, meme kanseri hücre hatları olan MDA-MB-231 ve 4T1 üzerine sitotoksosite çalışmaları yapılmıştır. Bu iki hücre hattı üzerinde E vitamininin doksorubisin ile olan sinerjik etkisinde, yüksek sitotoksosite gözlemlenmiştir (Fernandes vd., 2018).

Meme kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki α -, γ - ve δ - tokotrienol ve δ - tokoferol, meme kanseri riskini azaltabilen güçlü antiproliferatif ve proapoptotik etkilere sahiptir. Tokotrienoller ve tokoferollerin bu etkilerinden dolayı, Vitamin E diyeti ile birlikte meme kanserinin önlenmesi mümkün olabilmektedir (Schwenke, 2002).

Yapılan çalışmalar ergosterolün mikromolar seviyelerinin insan meme kanseri ve çeşitli diğer tümör hücre hatlarına karşı sitotoksik etki gösterdiğini belirtmiştir (Ma vd., 2013; Pluchino vd., 2015). Sitotoksik olmayan seviyelerdeki ergosterolün, oldukça etkili bir şekilde hücrel karsinojeneze müdahale ettiği bulunmuştur (Pluchino vd., 2015).

Kolesterol biyosentezinin klinik önemine bakıldığında, daha kısa sağkalım ile bağlantılı olan büyük seviyede meme kanserlerinde görüldüğü doğrulanmıştır. Mamosferlerin oluşumu (insan meme tümörleri), de novo kolesterol senteziyle ilişkili proteinlerin ekspresyonunda artışa sebep olmuştur. Kolesterol biyosentez yollarının kimyasal inhibisyonunun ise, mamosfer oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir.

Kolesterol biyosentez genlerinin yüksek düzeydeki ekspresyonunun, bazal-meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ehmsen vd., 2019).

1.15. Meme Kanseri ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres ve insan meme kanseri arasındaki ilişki ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Oksidatif stres meme kanserinin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (Jeziarska-Drutel vd., 2013).

Oksidatif stres, antioksidanlar ve eksik bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran kararsız reaktif oksijen ve azot türleri (süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, reaktif azot türleri) arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Jeziarska-Drutel vd., 2013). Oksidatif stres, antioksidanlar serbest oksijen radikallerini temizleyemediğinde ortaya çıkmaktadır (Zarrini vd., 2016). Redoks dengesizliği kansere ve diğer kronik hastalıklara sebep olmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin DNA, proteinler ve lipidler üzerindeki aktivitesi, hücre fizyolojisinin normal işleyişine müdahale edebilecek değişiklikleri teşvik etmektedir (Panis vd., 2016).

Reaktif oksijen türlerinin yüksek seviyeleri, spesifik olmayan DNA, protein ve lipidlere saldırarak hücrel süreçleri bozmaktadır (Schumacker, 2015). Reaktif oksijen türleri DNA'ya zarar vererek, onkogenleri aktive ederek ve genomik dengesizlik oluşturarak karsinogenezi başlatabilmektedir (Toyokuni vd., 1995). Gelişmiş proliferatif kapasiteye sahip meme kanseri tümörleri, iskemi, reperfüzyon ve anjiyogenez döngüleri sırasında yüksek seviyelerde reaktif oksijen türü üretmekte, bu da büyüme sinyalleşmesine neden olmaktadır (Panis vd., 2016). Kanser hücreleri, normal dokuları çevreleyerek oksidatif hasara neden olmaktadır. Oksidatif stresin evrelerinde farklılıklar vardır, dolaşımdaki malondialdehitin meme kanserinin ileri evrelerinde, erken evrelere göre daha yüksek miktarda bulunduğu bildirilmiştir (Zarrini vd., 2016). Kontrol hastalarına göre meme kanseri hastalarında, peroksidasyonun bir ürünü ve oksidatif stresin belirteci olan malondialdehitin daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, normal hücrelere kıyasla, kanser hücreleri kemoterapötik ilaçlara direnç gösterebilen antioksidan kapasitede bir yükselişe yol açabilmektedir (Coughlin, 2018).

1.16. Enzimatik (CAT, GST, SOD) ve enzimatik olmayan (GSH) antioksidanların ve MDA'nın Meme Kanseri ile İlişkisi

Meme kanseri hastalarında oksidatif stresin birkaç markeri mevcuttur. Bunlardan en önemlilerinden biri, lipid peroksidasyonunun bir markeri olarak bilinen düşük moleküler ağırlıklı aldehitlerden olan malondialdehit (MDA)'tir (Lykkesfeldt, 2007).

Yapılan bir çalışmada, benign meme hastalığı olan hastaların serum düzeylerindeki MDA seviyeleriyle, invaziv meme kanserli hastalardaki serum MDA düzeyleri arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca MDA serum düzeyleri ile tümör büyüklüğü, lenf nodu tutulumu, histolojik derece, östrojen reseptörü (ER) durumu ve meme kanserli hastanın yaşı ve menopozal durumu gibi patohistolojik prognostik faktörlerin ilişkisi araştırılmıştır. Meme kanseri hastalarındaki MDA serum seviyelerinin, benign meme hastalığı olan hastalardaki MDA serum seviyesinden anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Lenf nodu metastazı olan ve olmayan meme kanseri hastalarında MDA serum seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Meme kanseri hastalarında, MDA serum seviyeleri ile tümör büyüklüğü ya da lenf nodu metastazı olan meme kanseri hastalarındaki pozitif lenf nodu sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ER-pozitif ve ER-negatif meme kanseri hastaları arasında MDA serum seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine premenopozal ve postmenopozal meme kanserli hastalar ile serum MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Meme kanseri hastalarının yaşları ile ilgili olarak, serum MDA düzeyleri ile hastaların yaşları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır, ancak serum MDA düzeyleri ile lenf nodu metastazı olan meme kanseri hastalarının yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Gradašćević-Gubaljević vd., 2018).

Katalaz esasen, hidrojen peroksiti (H_2O_2), su ve moleküler oksijene katalize eder. Bu antioksidan enzim, özellikle karaciğer, böbrek ve eritrositlerde olmak üzere bütün major vücut organlarında eksprese edilir. Bu organlarda, katalaz oksidatif strese karşı hücre savunmasında önemli bir rol oynar. Katalaz, kökeni aynı olan normal dokularla kıyaslandığında, tümör dokularında sıklıkla azalmaktadır. Bu bağlamda normal sağlıklı olan dokulara göre, insan meme karsinomu hücre hattı olan MCF-7 hücrelerinde katalaz aktivitesinin ciddi bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (Glorieux vd., 2018).

Glutasyon (GSH), hücre farklılaşması, proliferasyonu ve apoptozu içeren çok sayıda hücresel süreçte önemli bir rol oynar ve GSH homeostazındaki bozukluklar, kanser dahil birçok hastalığın etiyolojisinde ve ilerlemede rol oynar. GSH eksikliği veya GSH / Glutasyon disülfid (GSSG) oranındaki bir azalma, kanserin ilerlemede ortaya çıkan oksidatif strese karşı artan bir duyarlılığa neden olurken, çoğu kanser hücrelerinde yüksek GSH seviyeleri antioksidan kapasiteyi ve oksidatif strese karşı direnci artırır (Traverso vd., 2013).

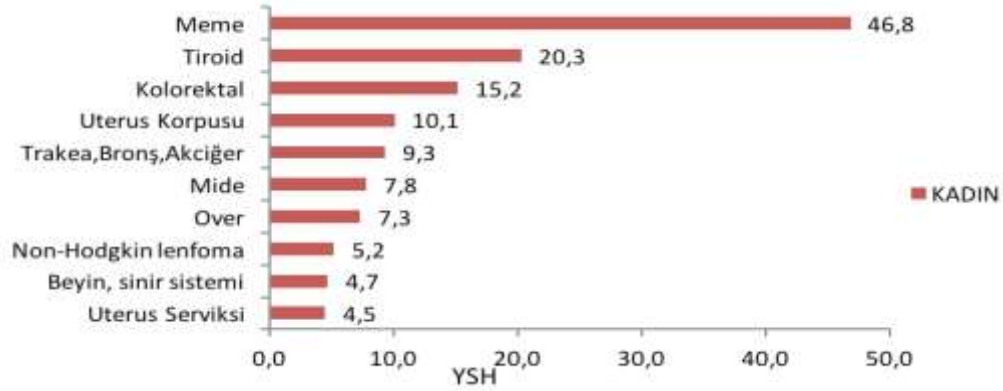
Glutasyon S-transferazlar, glutasyonun (GSH) çok çeşitli ksenobiyotiklere konjugasyonunu katalize eden Faz II detoksifikasyon enzimleri ailesidir. GST'ler, ilaç, kanserojen ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda önemli bir rol oynar ve hem peroksidazlar olarak hem de hidrofobik elektrofillere glutasyon transferinin katalizörleri olarak görev yapar. Çeşitli çalışmalar, GST polimorfizmlerine ve meme kanserine değinmiştir (Shokrzadeh vd., 2019).

Glutasyon S-transferaz (GST) M1, GSTT1 ve GSTP1 (rs1695) 'in genetik polimorfizmleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran birçok vaka-kontrol çalışmasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Asyalılar üzerine yapılan bir çalışmada, GSTM1-null ve GSTT1-null genotiplerinde meme kanseri riski açısından önemli bir artış bulunmuştur. Ayrıca, GSTP1 (rs1695) polimorfizmlerinin Kafkasyalılar arasındaki meme kanseri riskini önemli ölçüde artırabileceği belirlenmiştir (Song vd., 2016).

Enzimatik antioksidanlardan olan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin meme kanserindeki rolünü araştıran bir çalışmada, meformin'in ROS seviyelerini anlamlı derecede azalttığı ve SOD izoformlarını upregüle ettiği bulunmuştur (Sharma ve Kumar, 2018).

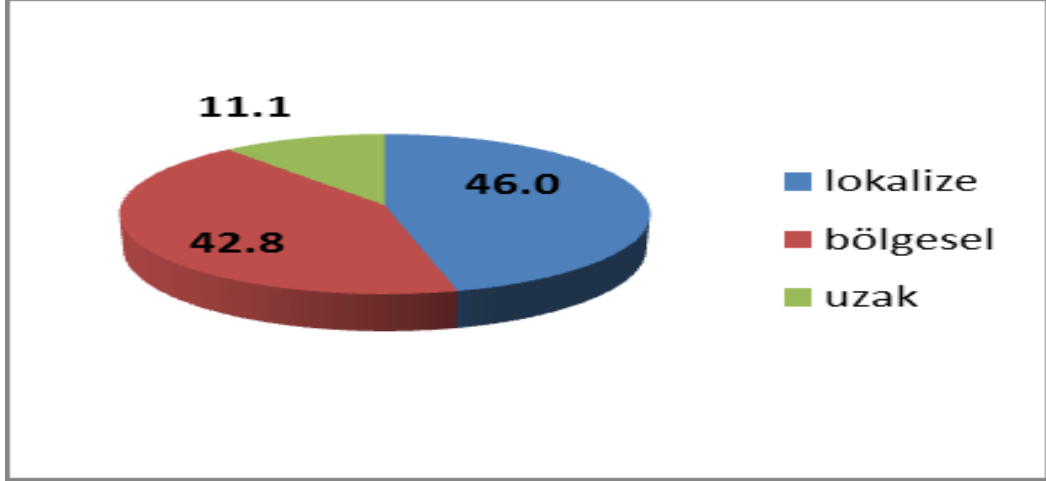
1.17. Türkiyede Meme Kanseri İstatistikleri

Meme kanseri kadınlarda görülen kanser türleri açısından ilk sırada yer almaktadır (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).Türkiye’de Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi 2012 verilerine göre kadınlarda tüm kanserlerin(Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide), yaşa standardize edilmiş hızı (YSH; Age Standardized Rate, ASR) 100.000’de 188.2, meme kanserinde ise 46.8 olarak bildirilmiştir (Şekil 1.3).



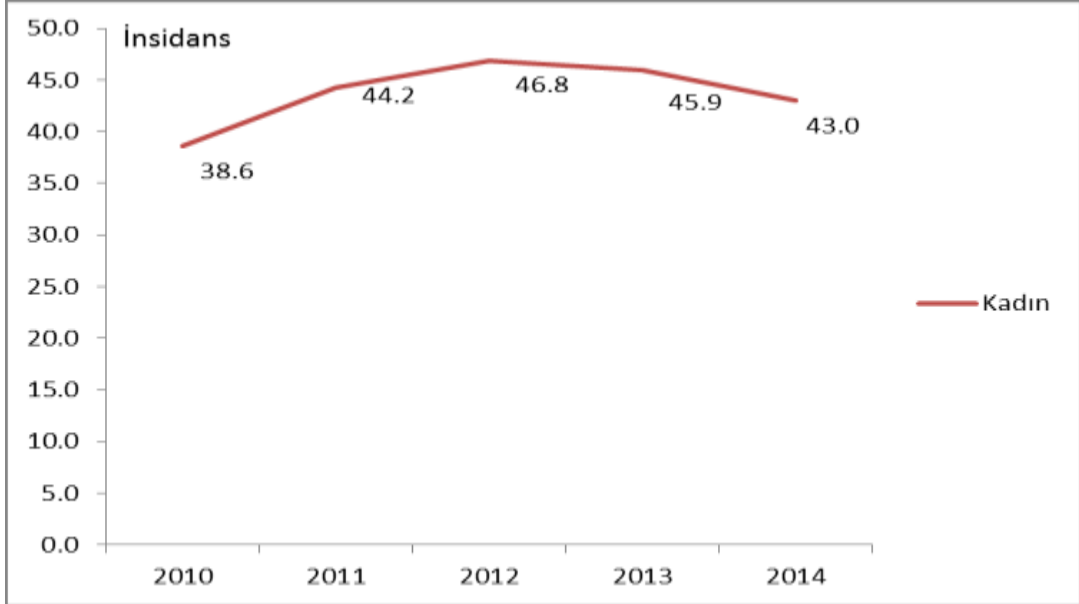
Şekil 1.3. Kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2012)

Şekil 1.4’te meme kanserinin evrelerine bakıldığında veri tabanında bulunan invaziv vakalar; %11.1 oranla uzak evrede yer alırken, %42.8 oranında bölgesel evrede, %46 oranında ise lokalize evrede bulunmaktadır (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).



Şekil 1.4. Meme kanseri evrelerinin yüzde dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2014).

Kanser tanısında her 4 kadından 1'inde meme kanseri görülmektedir. Ülkemizde 50 ile 69 yaş arası kadınlara %44.5 oranla meme kanseri tanısı konulmaktadır, 25 ile 49 yaş arasındaki kadınlarda ise bu oran %40.4 dür (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017). Kadınlarda görülen meme kanserinin (Dünya standart nüfusu, 100.000 kişide)yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarının 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı Şekil 1.5'de gösterilmiştir.



Şekil 1.5. Kadınlarda görülen meme kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızlarının 2010-2014 yılları arasındaki dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2010-2014).

1.18. Tezin Amacı

Tez çalışmamızın amacı, sıçanlarda DMBA ile indüklenen meme kanseri modelinde sekonder metabolitlerinden dolayı yüksek antioksidan aktivite sergileyen, antikarsinojenik ve sitotoksik özelliklere sahip *Pistacia terebinthus* subsp. *palaestina* (Menengiç) alt türünün ve güçlü anti meme kanseri aktivitesine sahip kemopreventif bir tedavi potansiyeli taşıyan *Rhus coriaria* (Sumak)'nın antikanser potansiyelleri ile ilgili biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik analizler yapmaktır.

Sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının meme kanserine karşı etkisini belirtmek için moleküler olarak çalıştığımız HER2, p53, Bcl-2, Bax, Kaspaz-9 ve Ras proteinlerinin apoptozla ilişkili olması ve ekspresyon düzeylerinin meme kanserinde bir belirteç olması, bu proteinlerin araştırılmasında önem arz etmektedir.

In vivo olarak sıçanlarda, DMBA ile indükleyerek oluşturduğumuz meme kanseri modelinde sumak ve menengiç'in etkileri ile ilgili yaptığımız çalışma ilk olma özelliğindedir. Bu bitkilerin sadece meme kanseri hücre kültürlerinde çalışmaları olup, ratlarda yaptığımız çalışma ile ileri bir aşamaya taşınması hedeflenmiştir.

2. MATERYAL VE METOT

Materyal ve Metot'da Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezinde gerçekleştirilen hayvansal çalışmalar, bitki örneklerinin toplandığı lokaliteler, bitki ekstraktlarının ve DMBA'nın hazırlanması ile biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik analiz yöntemlerine yer verilmiştir.

2.1. Hayvanlar Üzerinde Yapılmış İşlemler

Fırat Üniversitesi Hayvan Denepleri Etik Kurulu (FÜHADEK)'nden gerekli onay alındı. 12.10.2016 toplantı tarihli, 2016/18 toplantı sayılı, 181 karar nolu, 2016/104 protokol nolu etik kurul kararıyla hayvansal çalışmalara başlandı. 25.09.2017 tarihinde 66 tane dişi Sprague-Dawley sıçan teslim alındı, sıçanların bakım ve beslenmeleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (FÜTDAM)'nde yapıldı. 25.01.2018 tarihinde hayvansal çalışmalar tamamlandı.

Sıçanlar rahatça hareket edebilecekleri alanlarda, yem ve su kaplarının kafese monte edilen plastik kafeslerde barındırıldı. Yem ve suları ad libitum olarak verildi, hayvanlar standart laboratuvar şartlarında 12 saat aydınlık/karanlık periyodunda oda sıcaklığında ($22\pm 3^{\circ}\text{C}$) muhafaza edildi. Sıçanlar, canlı ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde 6 gruba ayrıldı, her grup ayrı kafeslerde barındırıldı.

Meme kanseri oluşturmak üzere bir karsinojen olan 7,12-dimethylbenz(α)anthracene (DMBA) kullanıldı. DMBA tek doz, gavaj ile, vücut ağırlığına göre 80 mg / kg olacak şekilde, 8 haftalık dişi Sprague-Dawley sıçanlara uygulandı (Mundhe vd., 2015).

Kontrol gruplarında 7 sıçan, diğer gruplarda ise 15 sıçan ile çalışıldı. Sıçanlarla ilgili olan deney 16 hafta sürdü. Sıçanlara 16 hafta boyunca, 20 mg/kg sumak ve 20 mg/kg menengiç ekstraktı, haftalık olarak su tüketim yolu ile verildi. Uygulama süresince tümör oluşumu fiziki olarak gözlenerek, deney hayvanlarının yaşam durumları not edildi. Meme tümörlerinin palpasyon ile takipleri yapıldı. Deney hayvanları üzerindeki uygulama tamamlandıktan sonra, deney hayvanları Etik kurallar çerçevesinde dekapite edilerek doku örnekleri alındı.

Dokular, moleküler ve biyokimyasal analizler yapılana kadar -80°C 'de tutulmuştur. Histopatolojik çalışmalar için meme dokusu %10'luk formaldehitte muhafaza edildi.

Deneyde uygulanan grupların düzeni aşağıda verilmiştir:

Grup 1 (n=7): Negatif Kontrol grubu. Kanser oluşturulmayan ve sadece bazal diyetle beslenen grup.

Grup 2 (n=7): SM (*Rhus coriaria*: Sumak) verilen grup.

Grup 3 (n=7): MN (*Pistacia terebinthus* subsp. *palaestina*: Menengiç) verilen grup.

Grup 4 (n=15): DMBA uygulanan grup: Dişi sıçanlara 80 mg/kg DMBA gavajla verilmiş (Mundhe vd., 2015) ve bazal diyetle beslenmeleri sağlanmıştır.

Grup 5 (n=15): DMBA (80 mg/kg) + SM (*Rhus coriaria*: Sumak) ekstraktı verilen grup.

Grup 6 (n=15): DMBA (80 mg/kg) + MN (*Pistacia terebinthus* subsp. *palaestina*: Menengiç) ekstraktı verilen grup.

2.2. Bitki Materyallerinin Toplanması

Bitki materyalleri, B7 Elazığ Merkez, Obuz köyü ve Harput civarından 2018 Ağustos-Kasım aylarında tohum dönemlerinde toplanmıştır (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2). Bitkilerin teşhisinde Davis'in (1967), "Flora of Turkey" adlı eserinin 2.ci cildinden faydalanılmıştır.



Şekil 2.1. *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Boiss.), B7 Elazığ Merkez, Obuz köyü



Şekil 2.2. *Rhus coriaria* L. B7 Elazığ, Harput

2.3. Bitki Ekstraktlarının Hazırlanması

Bitkilerin meyve kısımları 20'şer gram tartılıp, 1000 ml musluk suyu eklenerek (20 mg/kg) blender ile homojenize edildikten sonra 40 °C lik etüvde 1 saat beklenmiş, daha sonra süzgeçten geçirilerek sıçanlara içme suyu yolu ile verilmiştir.

2.4. DMBA'nın Hazırlanması

DMBA sıçan ağırlıklarına göre 80 mg/kg olacak şekilde zeytinyağı ve DMSO karışımında çözülmüştür.

2.5. Moleküler Analizler

2.5.1. SDS-PAGE ve Western Blotlama Tekniği ile Proteinlerin Analizi

SDS-PAGE (Sodyum dodesil sülfat poliakrilamid jel elektroforezi) tekniği ile meme dokusuna ait protein örnekleri % 12'lik jelde yürütülmüş, daha sonra bu proteinler western blotlama tekniği ile nitroselüloz membrana aktarılarak ekspresyon düzeylerine bakılmıştır (Laemmli, 1970). Western Blot aşamasında primer antikorlar ve sekonder antikor temin edilerek kullanılmıştır. Primer antikor olarak anti-erbB 2, anti-p53, anti-Bax, anti-Bcl-2, anti-caspase-9, Anti-Ras kullanılmıştır.

2.6. Histopatolojik Analizler

Meme tümörleri ratlardan çıkarıldıktan sonra histopatolojik inceleme için kesitler alınmış (Şekil 2.3) ve %10'luk formaldehit içinde fikse edilmiştir. Daha sonra ışık mikroskopunda değerlendirilmesi için parafine gömülmüştür. Kesitler histopatolojik değişikliklerin incelenmesi için hematoxilen ve eozin ile boyanmıştır.



Şekil 2.3 Histopatolojik inceleme için kesit alınması

2.7. Biyokimyasal Analizler

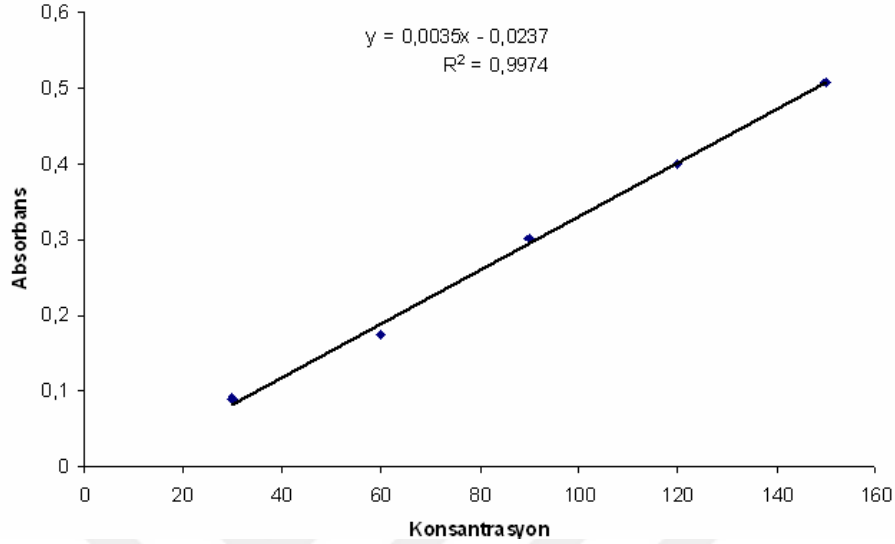
2.7.1. Doku homojenatının hazırlanması:

Meme, beyin, karaciğer, böbrek dokularına ait örneklerin, Tris-HCl (pH:7,4) tamponu ile homojenizasyonu yapıldı. +4 °C'de 9050×g'de 15 dakika santrifüj edilerek dokular pelletinden ayrılarak, supernatant kısım elde edildi. Bu supernatant'tan MDA, indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein analizi ile süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutation-S-transferaz (GST) gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri spektrofotometrede çalışıldı. Pellet kısmından ise yağ asitleri, A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol analizlerine bakıldı (Demir ve Yılmaz, 2014).

2.7.2. Dokulardaki Protein Miktarının Ölçülmesi:

Dokulardaki total protein miktarı, Lowry ve arkadaşlarının belirlediği yöntemle göre spektrofotometrede ölçüldü. Tüm dokulardan 50µl örnek alınarak üzerine 4 ml Lowry çözeltisi eklendi, 10 dk beklendikten sonra suyla seyreltik hale getirilmiş folin reaktifinden 0,5 ml ilave edildi. Karanlık bir ortamda 30 dk bekletilen örneklerin, daha sonra 750 nm de spektrofotometrede absorbansları kaydedildi. Blank olarak Lowry çözeltisi kullanıldı. Bovin serum albümin standart olarak kullanıldı.

Sonuçlar mg/g olarak hesaplandı (Lowry vd., 1951). Örneklerin protein miktarları Şekil 2.4'te verilen kalibrasyon eğrisindeki denklem vasıtasıyla hesaplandı.

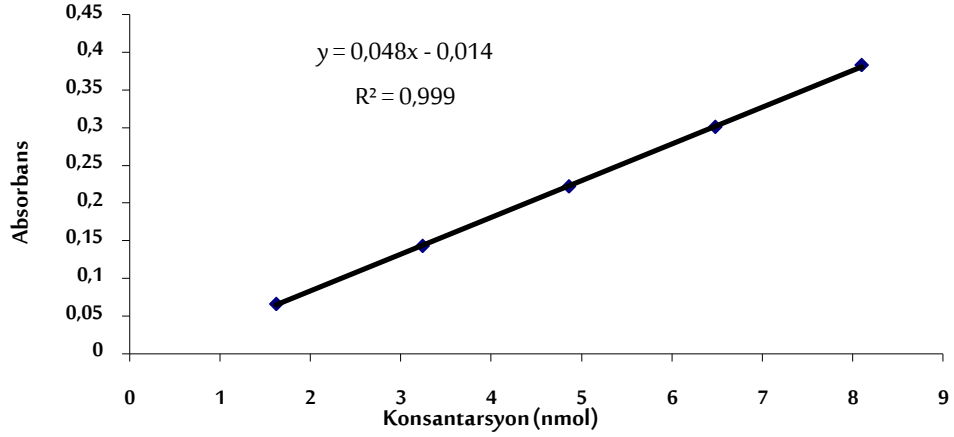


Şekil 2.4. Protein kalibrasyon eğrisi

2.8. Dokularda Lipid peroksidasyon (MDA) Miktarının Ölçülmesi

Meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularındaki lipid peroksidasyon seviyesinin ölçümü Ohkawa ve arkadaşlarının belirlediği yöntemle spektrofotometrik olarak ölçüldü.

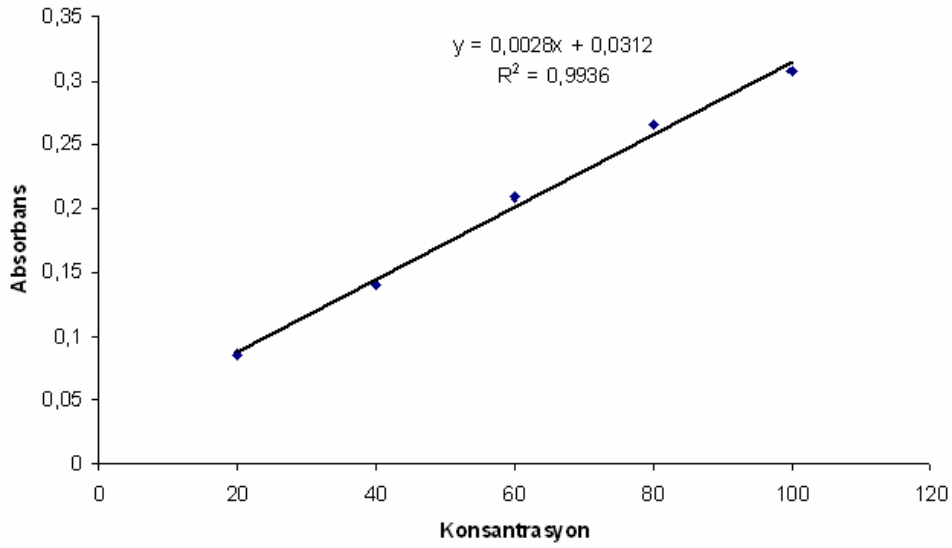
Prensip: MDA, lipid peroksidasyonunun sekonder bir ürünü olup, lipitlere ait peroksidasyonunun belirlenmesinde kullanılan önemli bir parametredir. MDA, aerobik şartlarda, pH 3.5'te tiyobarbitürik asit (TBA) ile 95 °C'de inkübasyonu sonucu pembe renkli bir kompleks oluşmakta, oluşan bu kompleks 532 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçülmektedir (Ohkawa vd., 1979). MDA miktarının tayini, Şekil 2.5'de verilen kalibrasyon eğrisinden çıkan formüle göre hesaplandı.



Şekil 2.5. Tbars (MDA) ölçüm grafiği

2.9. Glutatyon Miktarının Ölçülmesi

Bu amaçla elde edilen supernatanta 1 ml %10'luk TCA ilave edildi. Bu şekilde proteinlerin çöktürülmesi sağlandı. Karışım bu şekilde yaklaşık 10 dk oda sıcaklığında bekletildi ve bu sürenin sonunda 4500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek proteinlerin çöktürülmesi sağlandı. Proteinler çöktürüldükten sonra üst süpernatant kısım başka bir deney tüpüne alındı ve GSH miktarını ölçmek için aşağıdaki işlemler yapıldı. Süpernatant kısım üzerine 0.3 M Na₂HPO₄ çözeltisinden 2 ml ilave edildi ve 1ml 150µM DTNB çözeltisi ilave edilerek karıştırıldı 5-10 sn sonra oluşan sarı renk oda sıcaklığında iyice stabil hale geldikten sonra 412 nm'de blank'a karşı okundu (Elman, 1959). GSH tayini, Şekil 2.6'da verilen kalibrasyon eğrisinden çıkan formüle göre hesaplandı.



Şekil 2.6. Glutatyon kalibrasyon eğrisi

2.10. Lipid ve Vitaminlerin Ekstraksiyonu:

Doku örneklerindeki yağ asitleri, A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol ekstraksiyonu, Hara ve Radin (1978) tarafından belirtilen yöntemle yapıldı. Doku örnekleri 3:2 (v/v) oranında hekzan-izopropanol karışımı kullanılarak 1 dk boyunca homojenize edildi. Daha sonra bu homojenat 9000 rpm'de 10-15 dk süre ile santrifüj edildi. Elde edilen supernatant; yağ asitleri, A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol analizleri için kullanıldı.

2.11. A, D, E ve K Vitamin ve Kolesterol Miktarlarının HPLC Cihazı ile Analizi:

A, D, E ve K vitaminleri, kolesterol ve sterol için alınan doku örneklerinin üzerine 5 ml %10'luk metanollü potasyum hidroksit (KOH) çözeltisi ilave edildi. Örnekler iyice vortekslendi. Daha sonra 85 °C'de 30 dk bekletildi. Tüpler etüvden çıkarılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Üzerine 5 ml saf su ve 10 ml kadar BHT'siz hekzan-izopropil alkol ilave edilerek alt-üst edildi. Bu işlemden sonra tüplerdeki karışımın fazlara ayrılması için oda sıcaklığında bir gün bekletildi. Süre sonunda meydana gelen üst hekzan fazı temiz tüplere alınarak 37 °C'lik etüvde uçmaya bırakıldı.

Uçma meydana geldikten sonra kalan tortu 1,0 mL (%60+%40, v/v) asetonitril/ metanol karışımında çözüldü ve otosampler viallerine alındı. Analizler, Shimadzu marka VP serisi HPLC cihazı ile yapıldı. Analiz için, mobil faz olarak asetonitril/metanol (% 60+%40, v/v) karışımı kullanıldı.

Mobil faz akış hızı 1,0 mL/dk olarak belirlendi. A, D, E ve K vitamin analizi için DAD-UV dedektörü kullanıldı. Kolon olarak da Nucleodur LC 18 (15 x 4.6 cm, 5 µm; MN USA) kolonu kullanıldı, A vitamini için dedeksiyon dalga boyu 326 nm, E, D, K vitaminleri ve fitosteroller için 202 nm kullanıldı (Sánchez-Machado vd., 2002; Lopez-Cervantes vd., 2006).

2.12. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Hazırlanması:

Dokulardaki yağ asidi bileşimlerini tespit etmek için BHT'li hekzan-izopropanollü supernatantların üzerine %2'lik metanolik sülfürik asitten 5 ml ilave edildi. Vorteksleme işlemi ile örneklerin iyice karışması sağlandı. Bu karışım 55 °C'lik etüvde 15 saat metilleşmeye bırakıldı. Süre sonunda, tüpler etüvden çıkarılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Deney tüplerinin üzerine 5 ml %5'lik sodyum klorür (NaCl) ve hekzan ilave edilerek, alt-üst edildi. Yağ asitlerinin hekzan fazında toplanması için en az 3-4 saat bekletildi. Oluşan hekzan fazındaki yağ asidi metil esterleri ekstrakte edilerek, üst hekzan fazı cam pipetle alındı. Daha sonra 5 ml %2'lik potasyum bikarbonat (KHCO₃) ilave edildi ve faz ayrımı için en az 4 saat beklenildi (Christie, 1990,1992). Metil esterlerini içeren karışım, 37°C'lik etüvde uçurulduktan sonra kalan tortu 1,0 mL kloroformda çözüldü. Yağ asidi metil esterleri SHIMADZU GC 2010 PLUS gaz kromatografisi ile analiz edildi.

2.13. Yağ Asidi Metil Esterlerinin Gaz kromatografik Analizi:

Lipit ekstraktı içindeki yağ asitlerinin metil esterlerine dönüşümü sağlandıktan sonra SHIMADZU GC 2010 PLUS gaz kromatografisi ile analiz edildi. Analiz sırasında kolon sıcaklığı 145-220 °C, enjeksiyon sıcaklığı 240 °C ve dedektör sıcaklığı 280 °C olarak tutuldu. Kolon sıcaklık programı 145 °C'den 220 °C'ye kadar ayarlandı. Sıcaklık artışı 180 °C'ye kadar 3 °C/dk ve 200 °C'den 220 °C'ye kadar 4 °C/ dk olarak belirlendi.

Taşıyıcı gaz olarak (Mobil faz) helyum gazı kullanıldı. Analiz sırasında örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizinden önce, standart yağ asidi metil esterlerine ait karışımlar enjekte edildi ve her bir yağ asidinin alıkonma süreleri belirlendi. Bu işlemden sonra gerekli programlamalar yapılarak örneklere ait yağ asidi metil esterlerinin analizleri yapıldı (Tvrzicka vd., 2002).

2.14. Antioksidan Enzim Aktivitelerinin Belirlenmesi

2.14.1. Superoksit dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1) aktivitesinin belirlenmesi:

SOD aktivitesinin tayin edildiği metodlardan biri de epinefrin-ksantin ve ksantin oksidaz sistemiyle adenokroma oksidasyonunun inhibisyonu şeklindedir. Ksantin-ksantin oksidaz sistemiyle oluşturulan süperoksit radikalleri, adrenalinin oksidasyonunda bir oksidan olarak davranarak bir elektron alır ve süperoksit dismutaz tarafından H_2O_2 'e indirgenir.

Oluşan adrenokromun absorbansı 480 nm'de okunur ve bir ünite superoksit dismutaz aktivitesi, adenokrom üretiminin % 50'sini inhibe eden enzim miktarı olarak tanımlanır. Numune kabına sırasıyla 0.05 M potasyum fosfat tamponu (pH 7.8), 0.1 mM EDTA, epinefrin, ksantin ve doku örneği eklendikten sonra reaksiyon ksantin oksidaz ilavesiyle başlatılmaktadır (Panchenko vd.,1975; Pinho vd.,2006).

2.14.2. Katalaz (CAT) (EC 1.11.1.6) aktivitesinin belirlenmesi:

Katalaz enzim aktivite tayininde literatürde en yaygın olarak kullanılan yöntem; hidrojen peroksitin 240 nm dalga boyundaki absorbans değerinin ölçülmesine dayanan UV yöntemidir. Bu yöntemde; hidrojen peroksitin katalaz ile oksijen ve suya ayrışması sonucunda 240 nm'deki absorbans değerinin azalmasından faydalanılarak doku içerisindeki katalaz aktivitesi hesaplanmaktadır. Her kuvars deney tüpünde 50 µl doku örneği olacak şekilde son hacim 250 µl 67 mm fosfat tamponu (pH 7.0) ve 20 mM H_2O_2 ' den oluşmaktadır (Aebi, 1984; Beers ve Sizer, 1952). Bir birim CAT, dakikada 1 µmol H_2O_2 'yi ayrıştıran enzim miktarını göstermektedir.

2.14.3. Glutation-S-transferaz (GST), (EC 2.5.1.18) aktivitesinin belirlenmesi:

Glutation-S-transferaz aktivitesi 100 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6.5), 1 mM 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ve 1 mM GSH 340 nm'de aktivitesi ölçülerek belirlenmiştir. 100 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6.5) ihtiva eden kuartz deney tüplerine GSH ve CDNB eklenmiş ve reaksiyon doku örneklerinin ilavesiyle başlatılmıştır (Bell vd.,1985). Spesifik aktiviteler $9.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ekstinksiyon katsayısı kullanılarak belirlenmiştir.

2.14.4. İstatistik Analizi

İstatistik analizleri için, SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Kontrol grubu ile deneysel gruplar arasındaki karşılaştırmada ANOVA (tek yönlü varyans analizi; one-way ANOVA) testi ve grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında ise LSD testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için P değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

a: $p > 0.05$ Gruplar arasında farklılık yok, b: $p < 0.05$ Gruplar arasında istatistiksel farklılık var, c: $p < 0.01$ Gruplar arasındaki farklılık önemli düzeyde, d: $p < 0.001$ Gruplar arasındaki farklılık daha belirgin düzeyde.



3. BULGULAR VE TARTIŞMA

DMBA verilerek meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda sumak ve menengiç'in sulu ekstraktlarının etkileri biyokimyasal, moleküler ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Analizler sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak yorumlanmış, tablo ve şekillerle ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Elde edilen sonuçların literatür ile uyumluluk gösterip göstermediği tartışılarak sebepleri ile birlikte değerlendirilmiştir.

3.1. Biyokimyasal Bulgular

Biyokimyasal çalışmalar kapsamında, DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının, meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokusunda lipit peroksidasyon (MDA), indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein, Katalaz, glutatyon S transferaz, süperoksit dismutaz enzimleri, yağ asitleri ile yağda çözünebilen vitaminler (ADEK), kolesterol ve sterol düzeyleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirmesi yapılarak, sonuçlar tablo haline getirildi.

Tablo 3.1. Meme dokusu protein (mg/g)

GRUPLAR	PROTEİN (mg/g)
Kontrol	25,16±2,50
DMBA	22,95±1,19 ^b
MN	30,91±1,55 ^b
MN+DMBA	38,57±3,29^d
SM	33,20±1,77 ^c
SM+DMBA	34,55±1,17 ^c

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Meme dokusu total protein analizleri Tablo 3.1' de verildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman, MN+DMBA grubunda önemli derecede artma (p<0.001), SM ve SM+DMBA gruplarında belirgin derecede artma (p<0.01), DMBA grubunda anlamlı düzeyde azalma ve MN grubunda anlamlı düzeyde artma görüldü (p<0.05).

Tablo 3.2. Meme dokusu MDA seviyeleri (nmol/gr)

GRUPLAR	MDA (nmol/gr)
Kontrol	65,05±5,07
DMBA	97,12±6,97^d
MN	53,78±5,58 ^c
MN+DMBA	72,37±8,52 ^b
SM	58,24±16,42 ^b
SM+DMBA	59,72±4,24 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Meme dokusu MDA seviyeleri Tablo 3.2'de verildi. Kontrole göre DMBA grubunda önemli derecede artma (p<0.001), MN grubunda belirgin düzeyde azalma (p<0.01), MN+DMBA grubunda anlamlı şekilde artma (p<0.05) ve SM, SM+DMBA gruplarında anlamlı şekilde azalma (p<0.05) tespit edildi.

Tablo 3.3. Meme dokusu GSH (µg/gr)

GRUPLAR	GSH (µg/gr)
Kontrol	267,14±19,23
DMBA	254,61±10,57 ^b
MN	304,89±23,91 ^c
MN+DMBA	363,86±32,90^d
SM	347,50±10,13^d
SM+DMBA	333,46±29,68^d

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Meme dokusu GSH seviyeleri Tablo 3.3'de verildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, meme dokusunda indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyinin MN+DMBA, SM ve SM+DMBA gruplarında önemli derecede arttığı (p<0.001), MN grubunda belirgin düzeyde arttığı (p<0.01) ve DMBA grubunda anlamlı derecede azaldığı (p<0.05) belirlendi.

Tablo3.4. Meme dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri

GRUPLAR	CAT ($\mu\text{g/g/1dk}$)	GST ($\mu\text{g/g/1dk}$)	SOD (% İnhibisyon)	SOD (Unit)
Kontrol	197,59 \pm 25,07	3,87 \pm 0,60	51,78 \pm 1,32	26,04 \pm 0,69
DMBA	156,57 \pm 9,85 ^c	5,66 \pm 0,81 ^c	57,19 \pm 1,99 ^b	29,73 \pm 1,15 ^b
MN	290,06\pm24,58^d	3,68 \pm 0,23 ^a	56,54 \pm 2,35 ^b	29,20 \pm 1,35 ^b
MN+DMBA	232,57 \pm 11,33 ^c	5,16 \pm 0,36 ^b	62,96\pm1,15^d	34,08\pm0,99^d
SM	269,79\pm32,74^d	4,81 \pm 0,54 ^b	57,79 \pm 1,38 ^b	29,76 \pm 0,92 ^b
SM+DMBA	212,85 \pm 15,07 ^b	5,43 \pm 0,30 ^c	58,69 \pm 2,07 ^c	31,04 \pm 1,20 ^c

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$

Meme dokusunda, katalaz, glutatyon S transferaz, Süperoksit dismutaz enzim düzeylerine bakılmıştır (Tablo 3.4).

Katalaz enzimi kontrol ile karşılaştırıldığında, MN ve SM gruplarında önemli derecede artma ($p<0.001$), DMBA grubunda belirgin derecede azalma ve MN+DMBA grubunda belirgin derecede artma ($p<0.01$), SM+DMBA grubunda anlamlı düzeyde artma ($p<0.05$) gözlemlendi.

Glutatyon S transferaz enzimi kontrole göre kıyaslandığında, DMBA ve SM+DMBA gruplarında önemli düzeyde artma ($p<0.01$) ve MN+DMBA, SM gruplarında anlamlı derecede artma ($p<0.05$) gözlemlendi, MN grubunda ise istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Meme dokusundaki SOD enzim düzeyleri % inhibisyon ve unit olarak hesaplandı, istatistiksel değerlendirilmesi yapıldı. Kontrole göre SOD düzeyinde, MN+DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.001$), SM+DMBA grubunda belirgin derecede artma ($p<0.01$), DMBA, MN ve SM gruplarında ise anlamlı derecede artma ($p<0.05$) gözlemlendi.

Tablo 3.5. Meme dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı ($\mu\text{g/g}$)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
K2	16,28 \pm 2,89	18,36 \pm 3,61 ^b	27,22\pm3,29^d	8,61 \pm 2,79 ^c	19,05 \pm 4,58 ^b	1,87\pm0,41^d
δ - Tokoferol	8,46 \pm 2,95	4,34 \pm 1,06 ^c	11,73 \pm 1,71 ^b	1,28\pm0,44^d	11,90 \pm 1,89 ^b	1,02\pm0,54^d
D2	2,73 \pm 0,73	2,01 \pm 0,33 ^a	2,77 \pm 0,30 ^a	1,30 \pm 0,33 ^b	7,37 \pm 5,24 ^c	2,28 \pm 0,35 ^a
D3	1,79 \pm 0,22	2,51 \pm 0,44 ^b	2,12 \pm 0,51 ^a	0,90 \pm 0,17 ^b	2,96 \pm 0,84 ^c	0,75 \pm 0,18 ^c
α - Tokoferol	33,13 \pm 5,87	42,56\pm6,28^d	28,25 \pm 3,97 ^b	40,81 \pm 8,45 ^c	33,60 \pm 5,01 ^a	22,70\pm2,04^d
Ergosterol	3,99 \pm 1,48	6,38 \pm 0,98 ^c	6,17 \pm 1,46 ^c	2,43 \pm 0,68 ^b	12,39\pm4,23^d	5,76 \pm 1,32 ^b
K1	0,48 \pm 0,41	0,00\pm0,00^d	0,09\pm0,06^d	0,00\pm0,00^d	0,16\pm0,10^d	0,00\pm0,00^d
Kolesterol	299,33 \pm 1,74	443,56\pm0,81^d	365,41 \pm 0,68 ^c	494,36\pm0,40^d	433,75\pm0,90^d	431,88\pm0,58^d
Stigmasterol	16,92 \pm 10,73	104,50\pm9,98^d	15,65 \pm 15,65 ^b	92,22 \pm 9,38 ^c	73,56 \pm 15,51 ^c	123,20\pm14,40^d
β - Sterol	71,84 \pm 24,86	1,51\pm0,62^d	110,67 \pm 22,14 ^c	0,80\pm0,45^d	13,02 \pm 10,36 ^c	0,42\pm0,39^d
Retinol	0,15 \pm 0,03	0,17 \pm 0,03 ^b	0,24 \pm 0,04 ^c	0,12 \pm 0,01 ^b	0,20 \pm 0,04 ^b	0,20 \pm 0,05 ^b

d: $p < 0.001$; c: $p < 0.01$; b: $p < 0.05$; a: $p > 0.05$

DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş sıçanların meme dokusundaki ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi üzerine sumak ve menengiç'in etkileri Tablo 3.5'de gösterilmiştir.

Kontrol grubuna göre, DMBA grubunda α -tokoferol, kolesterol, stigmasterol seviyelerinde önemli derecede artış ve K1, β -sterol seviyelerinde önemli derecede azalış ($p < 0.001$); δ -tokoferol seviyesinde belirgin derecede azalış ve ergosterol seviyesinde belirgin derecede artış ($p < 0.01$); K2, D3, retinol seviyelerinde anlamlı düzeyde artış ($p < 0.05$) gözlenirken; D2 seviyesindeki değişimin istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlendi ($p > 0.05$)

Kontrole göre, MN grubunda K2 düzeyinde önemli derecede artış ve K1 düzeyinde önemli derecede azalış ($p < 0.001$); ergosterol, kolesterol, β -sterol, retinol seviyelerinde belirgin derecede artış ($p < 0.01$); δ -tokoferol seviyesinde anlamlı derecede artış ve α -tokoferol, stigmasterol seviyelerinde anlamlı derecede azalış ($p < 0.05$) gözlenirken; D2, D3 seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ($p > 0.05$)

Kontrole göre, MN+DMBA grubunda, kolesterol seviyesinde önemli derecede artış ve δ -tokoferol, β -sterol, K1 seviyelerinde önemli derecede azalış ($p<0.001$); α -tokoferol, stigmasterol seviyelerinde belirgin derecede artış ve K2 seviyesinde belirgin derecede azalış ($p<0.01$); D2, D3, ergosterol, retinol seviyelerinde anlamlı derecede azalış ($p<0.05$) gözlemlendi.

Kontrole göre, SM grubunda, ergosterol ve kolesterol seviyelerinde önemli derecede artış ve K1 düzeyinde önemli derecede azalış ($p<0.001$); D2, D3 seviyelerinde belirgin derecede artış ve β -sterol düzeyinde belirgin derecede azalış ($p<0.01$); K2, δ -tokoferol, retinol seviyelerinde anlamlı derecede artış ($p<0.05$) gözlenirken; α -tokoferol seviyesindeki değişimin istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlendi ($p>0.05$).

Kontrole göre, SM+DMBA grubunda, kolesterol, stigmasterol seviyelerinde önemli derecede artış ve K2, δ -tokoferol, α -tokoferol, K1, β -sterol seviyelerinde önemli derecede azalış ($p<0.001$); D3 seviyesinde belirgin derecede azalış ($p<0.01$); ergosterol, retinol seviyelerinde anlamlı düzeyde artış ($p<0.05$) görülürken; D2 seviyesinin anlamsız olduğu tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo3.6. Meme dokusu yağ asitleri (%)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
14:0	0,88±0,03	0,83±0,02 ^b	0,94±0,02 ^b	0,76±0,01^d	0,87±0,03 ^a	0,83±0,02 ^b
15:0	0,63±0,02	0,55±0,01 ^c	0,57±0,01 ^b	0,48±0,01^d	0,60±0,01 ^a	0,55±0,01 ^c
16:0	17,87±0,18	17,51±0,25 ^a	18,09±0,17 ^a	17,58±0,38 ^a	17,55±0,32 ^a	17,43±0,21 ^a
16:1, n-7	1,59±0,14	1,38±0,11 ^b	1,59±0,08 ^a	1,27±0,09 ^b	1,61±0,16 ^a	0,94±0,04^d
17:0	0,64±0,02	0,52±0,36^d	0,58±0,01 ^b	0,56±0,01 ^b	0,56±0,01 ^b	0,58±0,01 ^b
17:1	0,97±0,49	0,26±0,03 ^c	0,21±0,03 ^c	0,18±0,07 ^d	0,12±0,01^d	0,22±0,02 ^c
18:0	4,36±0,21	4,57±0,12 ^a	4,14±0,15 ^a	5,66±0,66 ^c	4,12±0,14 ^a	4,51±0,09 ^a
18:1, n-7	2,22±0,10	2,25±0,05 ^a	2,04±0,08 ^a	2,46±0,11 ^a	4,88±2,26 ^c	2,29±0,06 ^a
18:1, n-9	24,41±0,22	23,98±0,21 ^a	22,19±2,01 ^b	23,77±0,78 ^a	21,63±2,38 ^b	24,06±0,18 ^a
18:2, n-6	37,70±0,53	37,63±0,67 ^a	37,60±0,48 ^a	35,46±1,45 ^c	38,14±0,55 ^b	37,14±0,51 ^b
18:3, n-3	1,90±0,03	1,81±0,04 ^b	1,91±0,05 ^a	1,59±0,09^d	1,89±0,02 ^a	1,81±0,03 ^b
20:1	0,36±0,02	0,29±0,03 ^b	0,24±0,01 ^c	0,39±0,03 ^a	0,36±0,04 ^a	0,30±0,02 ^b
20:2	0,25±0,005	0,28±0,01 ^b	0,24±0,007 ^a	0,37±0,07^d	0,26±0,01 ^a	0,27±0,01 ^b
20:3	0,24±0,007	0,26±0,01 ^a	0,24±0,01 ^a	0,33±0,05 ^c	0,25±0,01 ^a	0,25±0,008 ^a
20:4, n-6	1,99±0,12	2,36±0,18 ^b	2,19±0,15 ^a	3,22±0,84 ^c	2,17±0,08 ^a	2,36±0,11 ^b
20:5, n-3 EPA	0,09±0,02	0,04±0,002 ^c	0,05±0,006 ^b	0,07±0,01 ^a	0,05±0,008 ^b	0,05±0,005 ^b
22:5, n-3	0,30±0,01	0,32±0,01 ^b	0,31±0,01 ^a	0,43±0,05^d	0,28±0,02 ^b	0,36±0,02 ^c
22:6, n-3	0,59±0,08	0,88±0,12 ^c	0,70±0,08 ^b	1,003±0,12^d	0,66±0,02 ^b	0,84±0,07 ^c
X	0,56±0,02	0,56±0,02 ^a	0,50±0,02 ^b	0,99±0,33 ^c	0,51±0,02 ^b	1,19±0,08^d
∑SFA	24,38±0,09	76,43±0,15^d	24,32±0,07 ^a	25,04±0,21 ^a	23,7±0,10 ^a	23,9±0,06 ^a
∑MUFA	29,55±0,19	28,16±0,08 ^a	26,27±0,44 ^b	28,07±0,21 ^a	28,6±0,97 ^a	27,81±0,06 ^b
∑PUFA	43,06±0,10	43,58±0,13 ^a	43,24±0,09 ^a	42,47±0,33 ^a	43,7±0,08 ^a	43,08±0,09 ^a
∑USFA	72,61±0,14	71,74±0,10 ^a	69,51±0,26 ^b	70,54±0,27 ^b	72,3±0,52 ^a	70,89±0,07 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05, X: Tanımlanmamış yağ asidi

DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda, sumak ve menengiç'in yağ asidi düzeyleri üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir (Tablo 3.6).

Kontrole göre, DMBA grubunda 17:0 düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 15:0, 17:1, 20:5 n-3 düzeylerinde belirgin derecede azalma ve 22:6 n-3 düzeyinde belirgin derecede artma ($p<0.01$); 20:2, 20:4 n-6, 22:5 n-3 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 14:0, 16:1 n-7, 18:3 n-3, 20:1 düzeylerinde anlamlı derece azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 16:0, 18:0, 18:1 n-7, 18:1 n-9, 18:2 n-6, 20:3, X düzeylerinde ise istatistiksel farklılıkların olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Kontrole göre, MN grubunda 17:1, 20:1 düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.01$); 14:0, 22:6 n-3 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 15:0, 17:0, 18:1 n-9, 20:5 n-3, X düzeylerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) görülürken; 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:1 n-7, 18:2 n-6, 18:3 n-3, 20:2, 20:3, 20:4 n-6, 22:5 n-3 düzeylerinde istatistiksel anlamlılığın olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Kontrole göre, MN+DMBA grubunda, 20:2, 22:5 n-3, 22:6 n-3 düzeylerinde önemli derecede artma ve 14:0, 15:0, 17:1, 18:3 n-3 düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 16:1 n-7, 17:0 düzeylerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$); 16:0, 18:1 n-7, 18:1 n-9, 20:1, 20:5 n-3 düzeylerinde istatistiksel farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Kontrole göre, SM grubunda 17:1 düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 18:1 n-7 düzeyinde anlamlı derecede artma ($p<0.01$); 18:2 n-6, 22:6 n-3 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 17:0, 18:1 n-9, 20:5 n-3, 22:5 n-3, X düzeylerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 14:0, 15:0, 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:3 n-3, 20:2, 20:3, 20:4 n-6 düzeylerinde istatistiksel farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$).

Kontrole göre, SM+DMBA grubunda X düzeyinde önemli derecede artma ve 16:1 n-7 düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 22:5 n-3, 22:6 n-3 düzeylerinde belirgin derecede artma ($p<0.01$) ve 15:0, 17:1 düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 20:2, 20:4 n-6 düzeylerinde anlamlı derecede artma ($p<0.05$) ve 14:0, 17:0, 18:2 n-6, 18:3 n-3, 20:1, 20:5 n-3 düzeylerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) görülürken; 16:0, 18:0, 18:1 n-7, 18:1 n-9, 20:3 düzeylerinde istatistiksel anlamlılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Meme dokusundaki, total SFA (doymuş yağ asitleri), total MUFA (tekli doymamış yağ asitleri), total PUFA (çoklu doymamış yağ asitleri) ve total USFA (doymamış yağ asitleri) düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandı.

\sum SFA düzeyinin, DMBA grubunda önemli derecede artış gösterdiği ($p<0.001$), diğer gruplarda ise istatistiksel farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$). \sum MUFA düzeyinin, kontrol grubuna göre, MN ve SM+DMBA gruplarında anlamlı seviyelerde azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). \sum PUFA düzeyi kontrol grubu ile kıyaslandığında, tüm gruplarda istatistiksel anlamlılık göstermediği gözlemlendi ($p>0.05$).

\sum USFA düzeyinin ise, kontrol grubuna göre, MN, MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında anlamlı azalmalar gösterdiği tespit edildi ($p<0.05$).

Tablo3.7. Beyin dokusu protein (mg/g)

GRUPLAR	PROTEIN (mg/g)
Kontrol	30,97±0,76
DMBA	27,88±0,50 ^b
MN	31,11±1,13 ^a
MN+DMBA	29,95±0,55 ^a
SM	30,01±0,59 ^a
SM+DMBA	29,29±0,37 ^a

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Beyin dokusu total protein düzeyleri Tablo 3.7'de verilmiştir. Kontrol ile kıyaslandığında, DMBA grubunda anlamlı derecede azalma (p<0.05) gözlenirken, diğer gruplarda görülen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi (p>0.05).

Tablo 3.8. Beyin dokusu MDA seviyeleri (nmol/gr)

GRUPLAR	MDA (nmol/gr)
Kontrol	170,70±12,74
DMBA	181,13±6,66 ^b
MN	174,02±17,42 ^a
MN+DMBA	140,01±8,08 ^c
SM	110,79±9,37^d
SM+DMBA	132,31±7,98 ^c

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Beyin dokusu MDA seviyeleri Tablo 3.8' de verilmiştir. Kontrol ile karşılaştırıldığı zaman, SM grubunda önemli derecede azalma (p<0.001); MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında belirgin seviyede azalma (p<0.01); DMBA grubunda anlamlı şekilde artma (p<0.05) görülürken; MN grubundaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p>0.05).

Tablo 3.9. Beyin dokusu GSH ($\mu\text{g}/\text{gr}$)

GRUPLAR	GSH ($\mu\text{g}/\text{gr}$)
Kontrol	121,91 \pm 6,69
DMBA	96,15 \pm 1,77 ^c
MN	106,64 \pm 7,24 ^b
MN+DMBA	99,82 \pm 3,36 ^c
SM	126,46 \pm 13,68 ^a
SM+DMBA	92,13\pm4,45^d

d: $p < 0.001$; c: $p < 0.01$; b: $p < 0.05$; a: $p > 0.05$

Beyin dokusu GSH seviyeleri Tablo 3.9'da verilmiştir. Kontrol ile kıyaslandığında, SM+DMBA grubunda önemli düzeyde azalma ($p < 0.001$); DMBA ve MN+DMBA gruplarında belirgin düzeyde azalma ($p < 0.01$); MN grubunda anlamlı düzeyde azalma ($p < 0.05$) görülürken; SM grubundaki değişimin istatistiksel öneminin olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Tablo 3.10. Beyin dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri

GRUPLAR	CAT ($\mu\text{g}/\text{g}/1\text{dk}$)	GST ($\mu\text{g}/\text{g}/1\text{dk}$)	SOD (% İnhibisyon)	SOD (Unit)
Kontrol	202,79 \pm 17,20	14,72 \pm 1,21	32,65 \pm 2,41	16,72 \pm 1,26
DMBA	156,77 \pm 4,85 ^c	8,45\pm0,43^d	28,60 \pm 0,87 ^b	14,91 \pm 0,56 ^b
MN	152,32 \pm 20,52 ^c	13,82 \pm 1,77 ^a	36,58 \pm 3,07 ^b	19,72 \pm 1,95 ^b
MN+DMBA	165,90 \pm 5,93 ^b	14,07 \pm 0,93 ^a	25,76 \pm 1,15 ^c	13,23 \pm 0,55 ^c
SM	166,18 \pm 10,90 ^b	11,91 \pm 1,23 ^b	30,46 \pm 1,38 ^a	15,68 \pm 0,72 ^a
SM+DMBA	152,08\pm6,53^d	13,36 \pm 0,77 ^a	25,74 \pm 0,84 ^c	13,34 \pm 0,35 ^c

d: $p < 0.001$; c: $p < 0.01$; b: $p < 0.05$; a: $p > 0.05$

Beyin dokusunda, katalaz, glutatyon S transferaz, süperoksit dismutaz enzim düzeylerine bakılmıştır (Tablo 3.10).

Katalaz enzimi kontrol ile karşılaştırıldığında, SM+DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.001$); DMBA ve MN gruplarında belirgin derecede azalma ($p<0.01$); MN+DMBA ve SM gruplarında ise anlamlı düzeyde azalma ($p<0.05$) gözlemlendi.

GST enzimi kontrol ile kıyaslandığında, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.001$); SM grubunda anlamlı düzeyde azalma ($p<0.05$) gözlenirken; MN, MN+DMBA, SM+DMBA gruplarında istatistiksel farklılıklar gözlenmedi ($p>0.05$).

Beyin dokusundaki SOD enzim düzeyleri % inhibisyon ve unit olarak hesaplandı, istatistiksel değerlendirme yapıldı. Kontrole göre SOD düzeyinde, MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında belirgin seviyede azalma ($p<0.01$); DMBA grubunda anlamlı derecede azalma ve MN grubunda anlamlı derecede artma ($p<0.05$) gözlenirken; SM grubunda istatistiksel farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 3.11. Beyin dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı ($\mu\text{g/g}$)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
K2	3,72 \pm 0,25	3,95 \pm 0,36 ^a	3,95 \pm 0,39 ^a	5,11 \pm 0,46 ^b	4,19 \pm 0,38 ^a	4,74 \pm 0,29 ^b
δ-Tokoferol	5,71 \pm 0,99	4,03 \pm 0,62 ^b	4,63 \pm 0,44 ^a	3,79 \pm 0,14 ^c	3,24 \pm 0,43 ^c	3,45 \pm 0,27 ^c
D2	1,02 \pm 0,12	1,40 \pm 0,19 ^a	1,98 \pm 0,49 ^c	1,29 \pm 0,12 ^a	0,96 \pm 0,21 ^a	0,94 \pm 0,14 ^a
D3	0,36 \pm 0,05	0,94 \pm 0,11 ^c	0,68 \pm 0,32 ^a	0,57 \pm 0,07 ^a	0,47 \pm 0,08 ^a	1,27\pm0,16^d
α - Tokoferol	10,87 \pm 1,23	22,95 \pm 3,69 ^c	33,08\pm3,98^d	27,47\pm4,30^d	10,14 \pm 1,14 ^a	20,16 \pm 1,73 ^c
Ergosterol	20,25 \pm 5,03	15,93 \pm 1,78 ^b	25,59 \pm 1,76 ^b	21,85 \pm 1,67 ^a	17,16 \pm 1,73 ^a	21,81 \pm 1,51 ^a
K1	2,69 \pm 0,23	1,38\pm0,25^d	2,72 \pm 0,18 ^a	2,18 \pm 0,17 ^b	1,27\pm0,31^d	2,49 \pm 0,19 ^a
Kolesterol	1038,55 \pm 2,77	847,31\pm0,60^d	1121,57\pm3,61^d	940,22\pm0,57^d	984,90\pm2,46^d	940,30\pm0,73^d
Stigmasterol	6,71 \pm 3,21	1,95 \pm 0,51 ^b	1,81 \pm 0,33 ^b	1,02 \pm 0,32 ^c	14,95 \pm 8,21 ^c	5,33 \pm 4,46 ^a
β - Sterol	0,15 \pm 0,11	8,95\pm3,62^d	2,37 \pm 0,73 ^b	1,24 \pm 0,29 ^b	5,94 \pm 1,27 ^c	1,18 \pm 0,25 ^b
Retinol	0,03 \pm 0,002	0,03 \pm 0,001 ^a	0,02 \pm 0,005 ^a	0,03 \pm 0,007 ^a	0,06 \pm 0,015 ^c	0,03 \pm 0,001 ^a

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

DMBA ile meme kanseri oluşturulmuş ratların beyin dokusundaki ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi üzerine sumak ve menengiç'in etkileri Tablo 3.11'de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, DMBA grubunda β - Sterol düzeyinde önemli derecede artma ve K1, kolesterol düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); D3, α -tokoferol seviyelerinde belirgin şekilde artma ($p<0.01$); δ -tokoferol, ergosterol, stigmasterol seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma ($p<0.05$) gözlenirken; K2, D2, retinol seviyelerinde istatistiksel farklılıkların olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

MN grubunda kontrole göre, α -tokoferol, kolesterol seviyelerinde önemli derecede artma ($p<0.001$); D2 seviyesinde belirgin şekilde artma ($p<0.01$); ergosterol, β -sterol seviyelerinde anlamlı derecede artma ve stigmasterol seviyesinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) görülürken; K2, δ -tokoferol, D3, K1, retinol seviyelerinde istatistiksel farklılıkların olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

MN+DMBA grubunda kontrole göre, α -tokoferol düzeyinde önemli derecede artma ve kolesterol düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); δ -tokoferol, stigmasterol seviyelerinde belirgin şekilde azalma ($p<0.01$); K2, β -Sterol seviyelerinde anlamlı şekilde artma ve K1 seviyesinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gözlenirken; D2, D3, ergosterol ve retinol seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamsız olduğu belirlendi ($p>0.05$).

SM grubunda K1, kolesterol seviyelerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); stigmasterol, β -Sterol, retinol seviyelerinde belirgin derecede artma ve δ -tokoferol seviyesinde belirgin şekilde azalma ($p<0.01$) görülürken; K2, D2, D3, α -tokoferol, ergosterol seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

SM+DMBA grubunda D3 seviyesinde önemli derecede artma ve kolesterol seviyesinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); α -tokoferol seviyesinde belirgin derecede artma ve δ -tokoferol seviyesinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); K2, β -Sterol seviyelerinde anlamlı derecede artma ($p<0.05$) görülürken; D2, ergosterol, K1, stigmasterol ve retinol seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Tablo 3.12. Beyin dokusu yağ asitleri (%)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
14:0	0,11±0,006	0,12±0,005 ^a	0,14±0,01 ^b	0,11±0,008 ^a	0,13±0,01 ^b	0,10±0,005 ^a
15:0	0,08±0,006	0,07±0,002 ^a	0,08±0,005 ^a	0,07±0,001 ^a	0,07±0,008 ^a	0,07±0,003 ^a
15:1	2,27±0,05	1,79±0,13 ^c	1,94±0,15 ^b	1,47±0,10^d	2,02±0,17 ^a	1,47±0,07^d
16:0	17,62±0,26	17,15±0,11 ^b	17,97±0,15 ^a	17,64±0,17 ^a	17,94±0,16 ^a	18,04±0,13 ^b
16:1, n-7	1,03±0,05	0,81±0,02^d	0,93±0,05 ^b	0,76±0,04^d	0,88±0,03 ^b	0,73±0,03^d
17:0	0,32±0,02	0,29±0,009 ^b	0,32±0,01 ^a	0,34±0,02 ^a	0,33±0,002 ^a	0,32±0,01 ^a
17:1	3,53±0,25	2,46±0,47 ^b	2,84±0,42 ^a	2,28±0,36 ^c	3,05±0,28 ^a	2,24±0,23 ^c
18:0	16,41±0,29	9,13±2,29 ^c	10,85±3,27 ^c	11,94±2,41 ^c	16,91±0,37 ^a	14,63±1,63 ^b
18:1, n-7	15,25±4,82	12,97±3,20 ^b	9,12±3,76 ^c	19,59±1,60 ^c	3,17±0,12^d	21,42±0,13 ^c
18:1, n-9	20,31±0,34	17,82±0,63 ^b	16,41±0,92 ^b	16,97±0,44 ^b	20,69±0,14 ^a	17,30±1,21 ^b
18:2, n-6	0,90±0,04	0,75±0,02 ^c	0,90±0,06 ^a	0,87±0,04 ^b	1,18±0,29^d	0,79±0,02 ^c
21:0	0,36±0,02	0,39±0,01 ^b	0,37±0,04 ^a	0,40±0,01 ^b	0,34±0,009 ^a	0,40±0,01 ^b
20:2	2,29±0,14	2,69±0,05 ^c	2,10±0,11 ^b	2,51±0,06 ^b	2,25±0,12 ^a	2,48±0,04 ^b
20:3, n-3	0,31±0,02	0,37±0,04 ^b	0,36±0,03 ^b	0,34±0,01 ^a	0,37±0,01 ^b	0,33±0,01 ^a
20:4, n-6	10,21±0,19	9,84±0,05 ^b	10,61±0,17 ^b	10,12±0,06 ^a	10,25±0,20 ^a	10,41±0,07 ^a
22:0	0,30±0,03	0,33±0,02 ^a	0,42±0,07 ^b	0,48±0,01 ^c	0,57±0,05^d	0,40±0,02 ^b
22:1, n-9	0,21±0,03	0,28±0,01 ^b	0,27±0,02 ^b	0,26±0,02 ^b	0,35±0,04 ^c	0,33±0,001 ^c
22:4, n-6	3,40±0,03	3,31±0,02 ^b	3,54±0,05 ^b	3,49±0,03 ^a	3,44±0,05 ^a	3,55±0,03 ^c
24:0	1,36±0,19	0,45±0,07^d	0,43±0,11^d	0,44±0,02^d	0,38±0,04^d	0,79±0,22 ^c
24:1	0,68±0,07	0,68±0,04 ^a	0,50±0,04 ^d	0,78±0,19 ^c	0,48±0,02^d	0,60±0,03 ^c
22:6, n-3	13,02±0,24	12,57±0,12 ^b	13,30±0,17 ^a	12,95±0,11 ^a	12,75±0,23 ^a	13,35±0,16 ^b
ΣSFA	36,56±0,10	27,93±0,31^d	30,58±0,45 ^c	31,42±0,33 ^c	36,67±0,08 ^a	34,75±0,25 ^b
ΣMUFA	43,28±0,80	36,81±0,64 ^c	32,01±0,76^d	42,11±0,39 ^a	30,64±0,11^d	44,09±0,24 ^a
ΣPUFA	30,13±0,11	29,53±0,05 ^a	30,81±0,09 ^a	30,28±0,05 ^a	30,24±0,15 ^a	30,91±0,05 ^a
ΣUSFA	73,41±0,45	66,34±0,34 ^c	62,82±0,42^d	72,39±0,22 ^a	60,88±0,13^d	75,00±0,14 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Beyin dokusu yağ asitleri Tablo 3.12’de verilmiştir. DMBA grubunda, kontrole göre 16:1 n-7, 24:0 seviyelerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 15:1, 18:0, 18:2 n-6 düzeylerinde belirgin derecede azalma ve 20:2 seviyesinde belirgin derecede artma ($p<0.01$); 21:0, 20:3 n-3, 22:1 n-9 seviyelerinde anlamlı derecede artma ve 16:0, 17:0, 17:1, 18:1 n-7, 18:1 n-9, 20:4 n-6, 22:4 n-6, 22:6 n-3 seviyelerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) görülürken; 14:0, 15:0, 22:0, 24:1 seviyelerindeki değişimlerde istatistiksel farklılıklar görülmedi ($p>0.05$).

MN grubunda, kontrole göre 24:0, 24:1 seviyelerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 18:0, 18:1 n-7 düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 14:0, 22:0, 20:3 n-3, 20:4 n-6, 22:1 n-9 seviyelerinde anlamlı derecede artma ve 15:1, 16:1 n-7, 18:1 n-9, 20:2, 22:4 n-6 seviyelerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$); 15:0, 16:0, 17:0, 17:1, 18:2 n-6, 21:0, 22:6 n-3 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

MN+DMBA grubunda, kontrole göre, 15:1, 16:1 n-7, 24:0 seviyelerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 18:1 n-7, 22:0, 24:1 seviyelerinde belirgin derecede artma ve 17:1, 18:0 seviyelerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 21:0, 20:2, 22:1 n-9 düzeylerinde anlamlı şekilde artma ve 18:1 n-9, 18:2 n-6 düzeylerinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 14:0, 15:0, 16:0, 17:0, 20:3 n-3, 20:4 n-6, 22:4 n-6, 22:6 n-3 seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

SM grubunda, kontrole göre, 18:2 n-6, 22:0 düzeylerinde önemli derecede artma ve 18:1 n-7, 24:0, 24:1 düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 22:1 n-9 seviyesinde belirgin derecede artma ($p<0.01$); 14:0, 20:3 n-3 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 16:1 n-7 düzeyinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) görülürken; 15:0, 15:1, 16:0, 17:0, 17:1, 18:0, 18:1 n-9, 21:0, 20:2, 20:4 n-6, 22:4 n-6, 22:6 n-3 seviyelerindeki değişimlerde istatistiksel farklılıklar görülmedi ($p>0.05$).

SM+DMBA grubunda, kontrole göre, 15:1, 16:1 n-7 düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 18:1 n-7, 22:1 n-9, 22:4 n-6 seviyelerinde belirgin derecede artma ve 17:1, 18:2 n-6, 24:0, 24:1 düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 16:0, 21:0, 20:2, 22:0, 22:6 n-3 seviyelerinde anlamlı derecede artma ve 18:0, 18:1 n-9 seviyelerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 14:0, 15:0, 17:0, 20:3 n-3, 20:4 n-6 seviyelerindeki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Beyin dokusundaki, total SFA (doymuş yağ asitleri), total MUFA (Tekli doymamış yağ asitleri), total PUFA (Çoklu doymamış yağ asitleri) ve total USFA (Doymamış yağ asitleri) düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandı.

Σ SFA düzeyi, kontrole göre, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.001$); MN ve MN+DMBA gruplarında belirgin düzeyde azalma ($p<0.01$); SM+DMBA grubunda anlamlı seviyede azalma ($p<0.05$) gösterirken; SM grubunda görülen değişimin istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Σ MUFA düzeyi, kontrole göre, MN ve SM gruplarında önemli seviyede azalma ($p<0.001$); DMBA grubunda belirgin düzeyde azalma ($p<0.01$) gösterirken; diğer gruplarda istatistiksel farklılıkların olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Σ PUFAdüzeyi, kontrol ile kıyaslandığında, grupların hiçbirinde istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Σ USFA düzeyi, kontrol grubuna göre, MN ve SM gruplarında önemli derecede azalma ($p<0.001$); DMBA grubunda belirgin düzeyde azalma ($p<0.01$); SM+DMBA grubunda anlamlı şekilde artma ($p<0.05$) gösterirken; MN+DMBA grubunda istatistiksel olarak fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3.13. Karaciğer dokusu protein (mg/g)

GRUPLAR	PROTEIN (mg/g)
Kontrol	66,77±2,14
DMBA	43,47±2,43 ^d
MN	58,55±3,26 ^b
MN+DMBA	49,10±2,43 ^d
SM	51,31±1,37 ^d
SM+DMBA	49,96±1,43 ^d

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$

Tablo 3.13'deki karaciğer dokusunun total protein düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DMBA, MN+DMBA, SM, SM+DMBA gruplarındaki protein düzeylerinin önemli bir şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.001$). MN grubunun ise kontrole göre anlamlı bir azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 3.14. Karaciğer dokusu MDA seviyeleri (nmol/gr)

GRUPLAR	MDA (nmol/gr)
Kontrol	44,97±0,86
DMBA	61,67±0,56 ^d
MN	43,34±0,51 ^a
MN+DMBA	47,08±0,39 ^b
SM	29,34±0,36 ^d
SM+DMBA	38,55±0,57 ^b

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, karaciğer dokusunda MDA düzeyinin DMBA grubunda önemli derecede arttığı ve SM grubunda önemli düzeyde azaldığı ($p<0.001$), MN+DMBA grubunda anlamlı şekilde arttığı ve SM+DMBA grubunda anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$) belirlenirken; MN grubundaki değişimin istatistiksel farklılık göstermediği ($p>0.05$) belirlendi (Tablo 3.14).

Tablo 3.15. Karaciğer dokusu GSH ($\mu\text{g}/\text{gr}$)

GRUPLAR	GSH ($\mu\text{g}/\text{gr}$)
Kontrol	447,85 \pm 1,30
DMBA	313,11\pm0,53^d
MN	431,78 \pm 1,64 ^b
MN+DMBA	411,10\pm0,76^c
SM	450,23 \pm 0,70 ^a
SM+DMBA	446,07 \pm 0,70 ^a

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$

Kontrol grubu sıçanları ile karşılaştırıldığında, karaciğer dokusunda indirgenmiş glutatyon (GSH) düzeyinin DMBA grubunda önemli derecede azaldığı ($p<0.001$), MN+DMBA grubundaki azalmanın ($p<0.01$) ve MN grubundaki azalmanın ($p<0.05$) DMBA grubuna göre önemsiz olduğu belirlenirken, SM ve SM+DMBA gruplarında istatistiksel farklılıkların olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi (Tablo 3.15).

Tablo 3.16. Karaciğer dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri

GRUPLAR	CAT ($\mu\text{g}/\text{g}/1\text{dk}$)	GST ($\mu\text{g}/\text{g}/1\text{dk}$)	SOD (% İnhibisyon)	SOD (Unit)
Kontrol	1450,76 \pm 58,42	50,96 \pm 3,68	26,60 \pm 0,98	18,16 \pm 0,70
DMBA	1596,13 \pm 56,28 ^c	39,62 \pm 4,66 ^c	28,60 \pm 1,06 ^c	20,16 \pm 1,02 ^c
MN	1750,11\pm11,83^d	39,17 \pm 5,45 ^c	24,08 \pm 1,07 ^c	16,41 \pm 0,74 ^c
MN+DMBA	1704,50\pm44,56^d	55,89 \pm 2,02 ^b	26,26 \pm 1,02 ^a	18,14 \pm 0,86 ^a
SM	1512,40 \pm 61,15 ^b	33,89\pm5,57^d	28,15 \pm 0,59 ^b	19,33 \pm 0,53 ^b
SM+DMBA	1398,17 \pm 86,93 ^b	46,46 \pm 3,50 ^b	27,66 \pm 1,01 ^b	19,42 \pm 1,01 ^b

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$

Karaciğer dokusunda, katalaz, glutatyon S transferaz, süperoksit dismutaz enzim düzeylerine bakılmıştır (Tablo 3.16). Katalaz enzimi kontrol ile karşılaştırıldığında, DMBA grubunda önemli düzeyde arttığı ($p<0,01$), MN ve MN+DMBA gruplarındaki artışın daha belirgin düzeyde olduğu ($p<0.001$), SM grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olduğu ($p<0,05$), SM+DMBA grubunda ise anlamlı bir azalışın olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Kontrol ile karşılaştırıldığı zaman GST enziminin, DMBA ve MN gruplarında önemli düzeyde azaldığı ($p<0,01$), SM grubunda daha anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.001$), SM+DMBA grubunda belirgin derecede azaldığı ($p<0,05$) ve MN+DMBA grubunda belirgin düzeyde arttığı ($p<0,05$) tespit edildi.

Karaciğer dokusundaki SOD enzim düzeyleri % inhibisyon ve unit olarak hesaplanmış, istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Kontrole göre SOD düzeyinde, DMBA grubunda önemli düzeyde artış olduğu ($p<0.01$), SM ve SM+DMBA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu ($p<0.05$) ve MN grubunda önemli derecede azalma olduğu ($p<0.01$), MN+DMBA grubunda ise istatistiksel farklılığın olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Tablo 3.17. Karaciğer dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı (µg/g)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
K2	0,61±0,11	1,09±0,25 ^c	0,66±0,13 ^a	0,43±0,05 ^b	0,67±0,05 ^a	0,72±0,09 ^b
δ-Tokoferol	3,10±0,33	2,05±0,18 ^b	2,19±0,36 ^b	1,61±0,25^d	2,19±0,26 ^b	3,00±0,27 ^a
D2	1,45±0,10	0,65±0,32 ^c	0,24±0,16^d	0,43±0,13^d	0,69±0,11 ^c	0,48±0,15^d
D3	2,05±0,16	1,71±0,30 ^b	0,47±0,13^d	0,45±0,14^d	0,26±0,09^d	0,43±0,17^d
α -Tokoferol	8,79±0,24	8,02±1,15 ^b	9,97±0,85 ^c	10,76±0,97^d	10,15±2,08 ^c	10,64±0,99^d
Ergosterol	6,30±0,57	5,76±0,55 ^b	4,95±0,84^d	6,12±0,54 ^a	5,34±0,60 ^c	5,47±0,65 ^c
K1	0,35±0,20	0,13±0,09^d	0,06±0,03^d	0,08±0,04^d	0,11±0,07^d	0,15±0,05^d
Kolesterol	563,75±23,09	493,63±20,00 ^b	473,05±27,48 ^c	470,20±19,22 ^c	442,40±17,38^d	469,18±9,98 ^c
Stigmasterol	173,48±17,93	94,35±3,05^d	96,44±14,19^d	164,93±39,88 ^a	149,42±23,90 ^b	145,61±11,19 ^b
β -sitosterol	2,75±0,31	5,36±1,22 ^c	3,63±0,90 ^b	6,89±1,77^d	2,92±0,67 ^a	5,15±0,71 ^c
Retinol	102,63±7,65	132,27±7,44 ^c	101,23±11,03 ^a	135,42±7,05 ^c	98,05±9,29 ^a	122,80±6,00 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Meme kanseri oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusunda ADEK vitaminleri, kolesterol ve sterol değişimi Tablo 3.17'de belirtildi. Karaciğer dokusunda, kontrol grubuna göre, DMBA grubunun K1 ve stigmasterol düzeylerinde kayda değer bir azalış ($p<0.001$); K2, β -sitosterol ve retinol düzeylerinde önemli derecede artış ($p<0.01$) ve D2 düzeyinde önemli derecede azalış ($p<0.01$); δ -tokoferol, D-3, α -tokoferol, ergosterol ve kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalış ($p<0.05$) gözlenmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MN grubunda, D2, D3, Ergosterol, K1 ve stigmasterol düzeylerinde kayda değer bir azalma ($p<0.001$); α -tokoferol düzeyinde önemli derecede artma ve kolesterol düzeyinde önemli derecede azalma ($p<0.01$); δ -tokoferol seviyesinde belirgin düzeyde azalma ve β -sitosterol seviyesinde belirgin düzeyde artma ($p<0.05$) görülürken, K2 ve retinol seviyesinde ise istatistiksel anlamlılık olmadığı tespit edilmiştir.

Kontrol grubuna göre MN+DMBA grubunda, δ -tokoferol, D2, D3, K1 düzeylerinde kayda değer bir azalma ve α -tokoferol, β -sitosterol düzeyinde önemli derecede artma ($p<0.001$); kolesterol düzeyinde önemli düzeyde azalma ve retinol düzeyinde artma ($p<0.01$); K2 seviyesinde belirgin düzeyde azalma ($p<0.05$) gözlenmiştir. Ergosterol ve stigmasterol seviyelerinde ise istatistiksel farklılıklar görülmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman SM grubunda, D-3, K-1, kolesterol düzeylerinde önemli düzeyde azalma ($p<0.001$); D-2 ve ergosterol seviyelerinde önemli derecede azalma ve α -tokoferol seviyesinde artma ($p<0.01$); δ -tokoferol ve stigmasterol seviyelerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) gözlenmiştir. K2, β -sitosterol ve retinol seviyelerinde ise istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Kontrol grubuna göre SM+DMBA grubunda, α -tokoferol seviyesinde önemli derecede artış, D2, D3 ve K1 seviyelerinde önemli derecede azalış ($p<0.001$); β -sitosterol seviyesinde önemli düzeyde artış, ergosterol ve kolesterol seviyelerinde önemli düzeyde azalış ($p<0.01$); K2 ve retinol seviyelerinde anlamlı düzeyde artış, stigmasterol seviyesinde anlamlı düzeyde azalış ($p<0.05$); δ -tokoferol seviyesinde ise istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 3.18. Karaciğer dokusu yağ asitleri (%)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
14:0	0,12±0,01	0,17±0,02 ^c	0,15±0,01 ^b	0,15±0,01 ^b	0,19±0,02^d	0,18±0,03^d
15:0	0,26±0,01	0,27±0,01 ^a	0,26±0,01 ^a	0,23±0,01 ^b	0,32±0,04 ^c	0,25±0,01 ^a
15:1	0,41±0,01	0,00±0,00^d	0,58±0,09 ^c	0,35±0,05 ^b	0,27±0,06 ^c	0,46±0,04 ^b
16:0	13,43±0,27	14,66±0,25 ^c	13,92±0,17 ^a	14,89±0,38 ^c	13,17±0,28 ^a	13,94±0,29 ^a
16:1, n-7	1,00±0,05	1,03±0,04 ^a	1,12±0,03 ^b	1,11±0,04 ^b	1,05±0,02 ^a	1,04±0,03 ^a
17:0	0,83±0,03	0,88±0,02 ^b	0,90±0,03 ^b	0,80±0,03 ^b	1,07±0,08^d	0,93±0,03 ^c
18:0	22,68±0,37	18,11±2,66 ^b	20,56±0,51 ^a	21,25±0,52 ^a	22,38±0,26 ^a	21,56±0,38 ^a
18:1, n-9	3,44±0,19	11,12±2,80 ^c	3,67±0,19 ^a	11,97±2,94 ^c	12,71±4,07 ^c	17,09±2,40^d
18:1, n-11	3,02±0,17	2,90±0,04 ^b	2,98±0,03 ^a	2,88±0,04 ^b	3,41±0,23^d	2,85±0,05 ^b
18:2, n-6	14,78±0,46	14,77±0,57 ^a	15,00±0,50 ^b	13,56±0,40 ^c	14,69±0,63 ^a	13,62±0,40 ^c
18:3, n-6	0,20±0,01	0,21±0,01 ^a	0,23±0,01 ^b	0,21±0,00 ^a	0,25±0,01 ^b	15,57±0,34^d
18:3, n-3	0,30±0,05	0,29±0,03 ^a	0,27±0,01 ^b	0,20±0,01^d	0,28±0,02 ^b	0,22±0,01 ^c
18:4, n-3	0,41±0,04	0,36±0,04 ^b	0,31±0,07 ^c	0,38±0,03 ^b	0,29±0,07^d	0,40±0,03 ^a
20:1	0,14±0,00	0,13±0,01 ^a	0,13±0,01 ^a	0,14±0,01 ^a	0,22±0,03^d	0,14±0,01 ^a
20:2	0,20±0,01	0,33±0,03 ^c	0,35±0,02^d	0,35±0,01^d	0,36±0,05^d	0,29±0,01 ^b
20:3	0,28±0,01	0,30±0,01 ^a	0,28±0,01 ^a	0,29±0,02 ^a	0,38±0,04^d	0,28±0,01 ^a
20:4, n-6	24,94±0,27	23,30±0,56 ^c	24,85±0,25 ^a	23,97±0,33 ^b	24,28±0,54 ^a	24,37±0,39 ^a
20:5, n-3	0,16±0,01	0,14±0,01 ^b	0,18±0,01 ^b	0,16±0,01 ^a	0,16±0,01 ^a	0,16±0,01 ^a
22:0	0,13±0,01	0,13±0,01 ^a	0,15±0,00 ^b	0,12±0,01 ^b	0,12±0,01 ^b	0,13±0,01 ^a
23:0	0,88±0,06	0,94±0,07 ^b	0,99±0,10 ^b	0,87±0,06 ^a	0,60±0,04^d	1,11±0,06^d
22:2, n-6	0,42±0,01	0,36±0,03 ^b	0,44±0,17 ^b	0,19±0,02^d	0,16±0,03^d	0,22±0,02 ^c
22:4, n-6	0,00±0,00	0,45±0,01 ^c	0,39±0,01 ^c	0,52±0,04^d	0,43±0,01 ^c	0,44±0,01 ^c
22:5, n-6	0,32±0,03	0,42±0,06 ^c	0,27±0,02 ^b	0,46±0,03^d	0,35±0,01 ^b	21,95±21,46 ^c
22:5, n-3	0,77±0,05	0,69±0,04 ^c	0,81±0,04 ^b	0,81±0,05 ^b	0,74±0,07 ^b	0,87±0,05^d
22:6, n-3	8,33±0,44	9,29±0,28 ^c	8,49±0,36 ^b	9,61±0,37^d	8,31±0,39 ^a	9,62±0,25^d
24:1	0,26±0,07	0,14±0,05 ^c	0,34±0,06 ^b	0,52±0,11^d	0,39±0,10 ^c	0,47±0,03^d
X	0,23±0,01	0,71±0,03^d	0,74±0,02^d	0,66±0,02 ^c	0,71±0,05^d	0,64±0,02 ^c
∑SFA	38,74±0,10	35,16±0,43 ^b	37,51±0,11 ^a	38,66±0,14 ^a	38,12±0,10 ^a	38,56±0,11 ^a
∑MUFA	7,86±0,08	15,32±0,49 ^c	8,24±0,06 ^a	16,62±0,53 ^c	17,78±0,75 ^c	21,59±0,42^d
∑PUFA	51,11±0,10	50,91±0,12 ^a	51,87±0,11 ^a	50,71±0,10 ^a	50,68±0,14 ^a	88,01±1,76^d
∑USFA	58,97±0,09	66,23±0,30 ^c	60,11±0,08 ^a	67,33±0,31 ^c	68,46±0,44 ^c	109,6±1,09^d

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05, X: Tanımlanmamış yağ asidi

Meme kanseri oluşturulmuş sıçanların karaciğer dokusundaki yağ asidi değişimleri Tablo3.18' de gösterildi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında, DMBA grubunda, 15:1 düzeyinin önemli bir şekilde azaldığı, X düzeyinin önemli derecede arttığı ($p<0.001$); 14:0, 16:0, 18:1 n-9, 20:2, 22:4 n-6, 22:5 n-6, 22:6 n-3 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ve 20:4 n-6, 22:5 n-3, 24:1 düzeylerinin ise belirgin derecede azaldığı ($p<0.01$); 17:0, 23:0 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ve 18:0, 18:1 n-11, 18:4 n-3, 20:5 n-3, 22:2 n-6 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$); 15:0, 16:1 n-7, 18:2 n-6, 18:3 n-6, 18:3 n-3, 20:1, 20:3, 22:0 seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel bir öneminin olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Kontrol grubuna göre, MN grubunda 20:2 ve X düzeyinin önemli derecede arttığı ($p<0.001$); 15:1, 22:4 n-6 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ve 18:4 n-3 düzeyinin belirgin derecede azaldığı ($p<0.01$); 14:0, 16:1 n-7, 17:0, 18:2 n-6, 18:3 n-6, 20:5 n-3, 22:0, 23:0, 22:2 n-6, 22:5 n-3, 22:6 n-3, 24:1 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı ve 18:3 n-3, 22:5 n-6 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$); 15:0, 16:0, 18:0, 18:1 n-9, 18:1 n-11, 20:1, 20:3, 20:4 n-6 düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin ise istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$).

Kontrol grubuna göre, MN+DMBA grubunda 20:2, 22:4 n-6, 22:5 n-6, 22:5 n-3, 22:6 n-3, 24:1 düzeylerinin önemli derecede arttığı ve 18:3 n-3, 22:2 n-6 düzeylerinin önemli derecede azaldığı ($p<0.001$); 16:0, 18:1 n-9 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ve 18:2 n-6 düzeyinin belirgin derecede azaldığı ($p<0.01$); 14:0, 16:1 n-7, 18:1 n-9, 22:5 n-3 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve 15:0, 15:1, 17:0, 18:1 n-11, 18:4 n-3, 20:4 n-6, 22:0 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$); 18:0, 18:3 n-6, 20:1, 20:3, 20:5 n-3, 23:0 seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel bir öneminin olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Kontrol grubuna göre, SM grubunda 14:0, 17:0, 18:1 n-11, 20:1, 20:2, 20:3, X düzeylerinin önemli derecede arttığı ve 18:4 n-3, 23:0, 22:2 n-6 düzeylerinin önemli derecede azaldığı ($p<0.001$); 15:0, 18:1 n-9, 22:4 n-6, 24:1 düzeylerinin belirgin derecede arttığı ve 15:1 düzeyinin belirgin derecede azaldığı ($p<0.01$); 18:3 n-6, 22:5 n-6 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve 18:3 n-3, 22:0, 22:5 n-3 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$); 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:2 n-6, 20:4 n-6, 20:5 n-3, 22:6 n-3 düzeylerinde meydana gelen değişikliklerin ise istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$).

Kontrol grubuna göre, SM+DMBA grubunda 14:0, 18:1 n-9, 18:3 n-6, 23:0, 22:5 n-3, 22:6 n-3, 24:1 düzeylerinin önemli derecede arttığı ($p<0.001$); 17:0, 22:4 n-6, 22:5 n-6, X düzeylerinin belirgin derecede arttığı ve 18:2 n-6, 18:3 n-3, 22:2 n-6 düzeylerinin belirgin derecede azaldığı ($p<0.01$); 15:1, 20:2 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve 18:1 n-11 düzeyinin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$); 15:0, 16:0, 16:1 n-7, 18:0, 18:4 n-3, 20:1, 20:3, 20:4 n-6, 20:5 n-3, 22:0 seviyelerinde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel farklılık olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Karaciğer dokusundaki, total SFA (doymuş yağ asitleri), total MUFA (Tekli doymamış yağ asitleri), total PUFA (Çoklu doymamış yağ asitleri) ve total USFA (Doymamış yağ asitleri) düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandı.

Σ SFA düzeyi, kontrol grubuna göre, DMBA grubunda anlamlı düzeyde azalma ($p<0.05$) gösterirken; diğer gruplardaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Σ MUFA düzeyi, kontrol grubuna göre, SM+DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.001$); DMBA, MN+DMBA ve SM gruplarında belirgin düzeyde artma gösterirken ($p<0.01$); MN grubundaki değişimin istatistiksel olarak fark göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Σ PUFA düzeyi, kontrol grubuna göre, SM+DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.001$) gösterirken; diğer gruplardaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği tespit edildi ($p>0.05$).

Σ USFA düzeyi, kontrol grubuna göre, SM+DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.001$); DMBA, MN+DMBA ve SM gruplarında belirgin düzeyde artma ($p<0.01$) gösterirken; MN grubundaki değişimin istatistiksel farklılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Tablo 3.19. Böbrek dokusu protein (mg/g)

GRUPLAR	PROTEİN (mg/g)
Kontrol	81,66 ± 1,88
DMBA	85,79 ± 1,00 ^b
MN	100,40 ± 0,86^d
MN+DMBA	95,84 ± 2,03^d
SM	77,61 ± 1,61 ^b
SM+DMBA	86,74 ± 1,40 ^c

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$

Böbrek dokusu protein değişimleri Tablo 3.19'da gösterildi. Kontrol ile kıyaslandığında, MN ve MN+DMBA gruplarında önemli derecede artma ($p<0.001$); SM+DMBA grubunda belirgin derecede artma ($p<0.01$); DMBA grubunda anlamlı şekilde artma ve SM grubunda anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gözlemlendi.

Tablo 3.20. Böbrek dokusu MDA seviyeleri (nmol/gr)

GRUPLAR	MDA (nmol/gr)
Kontrol	138,31±32,01
DMBA	152,28±4,02 ^b
MN	116,62±22,78 ^c
MN+DMBA	103,57±10,34^d
SM	94,66±10,29^d
SM+DMBA	100,95±9,06^d

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Böbrek dokusu MDA seviyeleri Tablo 3.20'de verilmiştir. Kontrol ile kıyaslandığında, MN+DMBA, SM, SM+DMBA gruplarında önemli derecede azalma (p<0.001); MN grubunda belirgin düzeyde azalma (p<0.01) görülürken, DMBA grubunda anlamlı şekilde artış (p<0.05) belirlendi.

Tablo 3.21. Böbrek dokusu GSH (µg/gr)

GRUPLAR	GSH (µg/g)
Kontrol	241,40±20,57
DMBA	235,89±11,53 ^b
MN	298,94±30,21 ^c
MN+DMBA	346,99±30,38^d
SM	242,46±11,38 ^a
SM+DMBA	272,12±13,26 ^c

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Böbrek dokusu GSH seviyeleri Tablo 3.21'de verildi. Kontrol ile kıyaslandığında, MN+DMBA grubunda önemli derecede artma (p<0.001); MN ve MN+DMBA gruplarında belirgin derecede artma (p<0.01); DMBA grubunda anlamlı şekilde azalma (p<0.05) görülürken; SM grubundaki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p>0.05).

Tablo 3.22. Böbrek dokusu CAT, GST, SOD düzeyleri

GRUPLAR	CAT ($\mu\text{g/g/1dk}$)	GST ($\mu\text{g/g/1dk}$)	SOD (% İnhibisyon)	SOD (Unit)
Kontrol	1602 \pm 0,08	13,91 \pm 2,08	56,29 \pm 7,63	40,98 \pm 4,84
DMBA	1510 \pm 0,07 ^c	16,82 \pm 1,73 ^b	41,82\pm4,54^d	30,35\pm2,30^d
MN	1942\pm0,05^d	18,19 \pm 2,36 ^b	60,43 \pm 8,19 ^b	44,35 \pm 6,74 ^b
MN+DMBA	1852\pm0,07^d	15,02 \pm 1,71 ^a	47,50 \pm 8,26 ^c	36,13 \pm 5,26 ^b
SM	1852\pm0,09^d	15,70 \pm 2,09 ^a	64,53 \pm 8,54 ^c	48,85 \pm 6,81 ^c
SM+DMBA	1635 \pm 0,04 ^a	14,66 \pm 1,21 ^a	52,51 \pm 5,46 ^b	37,34 \pm 3,17 ^b

d: $p < 0.001$; c: $p < 0.01$; b: $p < 0.05$; a: $p > 0.05$

Böbrek dokusunda, katalaz, glutatyon S transferaz, Süperoksit dismutaz enzim düzeylerine bakılmıştır (Tablo 3.22). Katalaz enzimi, kontrol ile kıyaslandığında, MN, MN+DMBA ve SM gruplarında önemli düzeyde artış ($p < 0.001$), DMBA grubunda belirgin derecede azalış ($p < 0.01$) görülürken, SM+DMBA grubundaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Glutatyon S transferaz enzimi, kontrol ile kıyaslandığında, DMBA ve MN gruplarında anlamlı derecede artış ($p < 0.05$) görülürken, MN+DMBA, SM, SM+DMBA gruplarındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p > 0.05$).

Böbrek dokusundaki SOD enzim düzeyleri % inhibisyon ve unit olarak hesaplanmış, istatistiksel değerlendirmesi yapılmıştır. Kontrole göre SOD düzeyinde, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p < 0.001$); SM grubunda belirgin derecede artma ($p < 0.01$); MN grubunda anlamlı şekilde artma ($p < 0.05$); MN+DMBA grubunda anlamlı şekilde azalma ($p < 0.01$; $p < 0.05$) ve SM+DMBA grubunda anlamlı derecede azalma ($p < 0.05$) olduğu tespit edildi.

Tablo 3.23. Böbrek dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı (µg/g)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
K2	5,37±0,09	0,49±0,08 ^d	0,32±0,09 ^d	0,51±0,06 ^d	0,46±0,09 ^d	1,19±0,09 ^d
δ - Tokoferol	1,63±0,30	1,51±0,24 ^a	0,61±0,23 ^c	1,17±0,14 ^b	0,56±0,22 ^c	0,35±0,13 ^d
D2	1,26±0,84	0,60±0,16 ^b	4,78±0,79 ^c	1,26±0,40 ^a	1,58±0,44 ^b	2,11±0,51 ^b
D3	2,40±0,19	8,37±0,05 ^c	2,59±0,20 ^a	0,37±0,08 ^b	0,85±0,18 ^b	1,91±0,18 ^b
α - Tokoferol	4,77±0,62	5,21±0,49 ^b	5,62±0,50 ^b	4,64±0,40 ^a	2,80±0,65 ^c	6,27±0,67 ^c
Ergosterol	18,47±0,05	16,35±0,02 ^b	18,01±0,07 ^d	22,40±0,03 ^b	32,77±0,02 ^d	34,75±0,03 ^d
K1	0,14±0,07	0,64±0,12 ^c	1,21±0,21 ^d	0,89±0,20 ^c	1,32±0,48 ^d	1,19±0,40 ^d
Kolesterol	2581±0,75	1767±0,21 ^c	1358±0,82 ^d	2027±0,09 ^b	1562±0,81 ^d	1890±0,92 ^b
Stigmasterol	363,96±0,62	247,37±0,93 ^c	199,71±0,90 ^d	410,82±0,79 ^b	216,62±0,90 ^c	288,49±0,14 ^b
β -Sitosterol	31,77±0,27	46,92±0,38 ^c	6,19±0,96 ^d	33,57±0,45 ^a	14,61±0,51 ^c	40,46±0,27 ^b
Retinol	0,23±0,02	0,22±0,01 ^a	0,24±0,06 ^a	0,36±0,05 ^d	0,13±0,04 ^d	0,20±0,04 ^b

d: p<0.001; c: p<0.01; b: p<0.05; a: p>0.05

Böbrek dokusu ADEK vitaminleri ve sterol miktarı Tablo 3.23'te verilmiştir. DMBA grubunda, kontrole göre, K2 seviyesinde önemli derecede azalma (p<0.001); D3, K1, β-Sterol seviyelerinde belirgin derecede artma ve kolesterol, stigmasterol seviyelerinde belirgin derecede azalma (p<0.01); α-tokoferol seviyesinde anlamlı şekilde artma ve D2, ergosterol seviyelerinde anlamlı şekilde azalma (p<0.05) görülürken; δ-tokoferol, retinol seviyelerindeki değişimlerde istatistiksel farklılıkların olmadığı tespit edildi (p>0.05).

MN grubunda, kontrole göre, K1 düzeyinde önemli derecede artma ve K2, Kolesterol, Stigmasterol, β-Sterol düzeylerinde önemli derecede azalma (p<0.001); δ-tokoferol ve D2 düzeylerinde belirgin derecede azalma (p<0.01); α-Tokoferol düzeyinde anlamlı şekilde artma (p<0.05) gözlenirken; D3, retinol ve ergosterol düzeylerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (p>0.05).

MN+DMBA grubunda, kontrole göre, retinol düzeyinde önemli derecede artma ve K-2 düzeyinde önemli derecede azalma (p<0.001); K1 düzeyinde belirgin derecede artma (p<0.01); ergosterol, stigmasterol düzeylerinde anlamlı şekilde artma ve δ-tokoferol, D-3, kolesterol düzeylerinde anlamlı şekilde azalma (p<0.05) gözlenirken; D2, α-tokoferol, β-sterol düzeylerindeki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0.05)

SM grubunda, kontrole göre, ergosterol, K1 düzeylerinde önemli derecede artma ve K2, kolesterol, retinol düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); δ -tokoferol, α -tokoferol, β -sterol, stigmasterol düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); D2 düzeyinde anlamlı şekilde artma ve D3 düzeyinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) görülmüştür.

SM+DMBA grubunda, kontrole göre, ergosterol, K1 düzeylerinde önemli derecede artma ve K-2, δ -tokoferol düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); α -tokoferol düzeyinde belirgin derecede artma ($p<0.01$); D-2, β -Sterol düzeylerinde anlamlı şekilde artma ve kolesterol, stigmasterol, retinol, D3 düzeylerinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gözlenmiştir.

Tablo 3.24. Böbrek dokusu yağ asitleri (%)

	KONTROL	DMBA	MN	MN+DMBA	SM	SM+DMBA
6:0	0,14±0,01	0,16±0,01 ^b	0,27±0,01^d	0,08±0,01 ^c	0,25±0,01^d	0,23±0,01 ^c
14:0	0,59±0,07	0,56±0,15 ^b	0,51±0,02 ^b	0,35±0,01 ^c	1,70±0,53^d	0,64±0,10 ^b
15:0	0,61±0,01	0,51±0,01^d	0,52±0,02 ^c	0,46±0,01^d	0,63±0,02 ^b	0,58±0,01 ^b
16:0	22,66±0,29	21,63±0,37 ^b	21,87±0,12 ^b	23,51±0,13 ^b	23,96±0,55 ^b	22,50±0,23 ^a
16:1, n-7	2,35±0,20	1,97±0,05 ^c	2,18±0,06 ^a	2,01±0,02 ^c	2,06±0,12 ^b	2,03±0,04 ^c
17:0	0,83±0,03	0,80±0,02 ^a	0,80±0,02 ^a	0,76±0,01 ^b	0,84±0,03 ^a	0,80±0,02 ^a
17:1	0,22±0,03	0,17±0,01 ^b	0,16±0,01 ^b	0,12±0,01^d	0,17±0,01 ^b	0,17±0,01 ^b
18:0	11,30±0,43	12,81±0,33^d	12,12±0,30 ^b	14,01±0,18^d	13,48±0,20^d	12,78±0,18^d
18:1, n-9	13,26±0,67	9,76±1,12^d	11,27±0,48 ^b	10,29±0,16 ^c	10,16±0,21 ^c	10,65±0,31 ^c
18:2, n-6	21,35±0,78	18,11±0,56^d	17,40±0,61^d	17,62±0,24^d	16,16±0,85^d	17,30±0,52^d
18:3, n-6	0,14±0,01	0,12±0,01 ^b	0,13±0,01 ^a	0,09±0,01^d	0,09±0,01^d	0,11±0,01 ^c
18:3, n-3	0,65±0,05	0,45±0,03 ^c	0,44±0,03 ^c	0,33±0,03^d	0,34±0,03^d	0,39±0,02^d
20:0	0,13±0,01	0,14±0,01 ^a	0,20±0,01 ^c	0,15±0,01 ^b	0,20±0,01 ^c	0,22±0,01^d
20:1	0,10±0,01	0,10±0,01 ^a	0,17±0,03 ^c	0,09±0,01 ^a	0,11±0,02 ^a	0,12±0,01 ^b
20:2	0,26±0,01	0,28±0,01 ^b	0,29±0,01 ^b	0,31±0,01 ^c	0,31±0,01 ^c	0,33±0,01^d
20:3	0,45±0,02	0,59±0,02^d	0,54±0,02 ^b	0,55±0,03 ^c	0,58±0,03 ^c	0,63±0,02^d
20:4, n-6	13,57±0,77	16,48±0,42 ^c	15,65±0,52 ^b	18,90±0,19^d	18,05±0,23^d	18,64±0,58^d
20:5, n-3	0,10±0,01	0,13±0,01 ^b	0,19±0,01^d	0,15±0,01 ^c	0,20±0,04^d	0,19±0,01^d
22:0	0,13±0,01	0,17±0,01 ^b	0,18±0,01 ^c	0,20±0,01^d	0,24±0,01^d	0,27±0,01^d
22:2, n-6	0,08±0,01	0,07±0,01 ^a	0,06±0,01 ^b	0,07±0,01 ^a	0,10±0,01 ^b	0,12±0,01 ^b
22:4, n-6	1,12±0,17	0,91±0,06 ^b	1,30±0,15 ^b	0,99±0,05 ^a	0,64±0,06 ^c	1,13±0,06 ^a
22:5, n-6	0,17±0,02	0,18±0,01 ^a	0,16±0,01 ^a	0,21±0,01 ^b	0,22±0,02 ^b	0,25±0,02 ^c
22:5, n-3	0,22±0,01	0,23±0,02 ^a	0,22±0,01 ^a	0,25±0,01 ^b	0,20±0,01 ^a	0,34±0,01^d
24:0	0,83±0,16	0,96±0,04 ^b	0,96±0,06 ^b	1,20±0,09 ^c	1,30±0,05 ^c	1,58±0,10^d
22:6, n-3	1,17±0,08	1,57±0,13 ^b	1,35±0,24 ^a	1,82±0,08^d	1,57±0,02 ^b	2,12±0,13^d
24:1	0,32±0,03	0,34±0,02 ^a	0,34±0,04 ^a	0,39±0,03 ^b	0,44±0,03 ^b	0,50±0,04^d
X	0,85±0,04	0,73±0,02 ^c	0,72±0,03 ^c	0,63±0,01^d	0,59±0,04^d	0,68±0,01^d
Y	1,31±0,04	1,16±0,03 ^c	1,07±0,04^d	1,04±0,02^d	0,89±0,06^d	1,06±0,03^d
ΣSFA	37,22±0,11	37,74±0,10 ^a	37,43±0,06 ^a	40,72±0,05 ^b	42,6±0,15 ^c	39,6±0,07 ^b
ΣMUFA	16,25±0,18	12,34±0,24 ^b	14,12±0,12 ^b	12,9±0,04 ^b	12,94±0,07 ^b	13,47±0,08 ^b
ΣPUFA	39,28±0,16	39,12±0,10 ^a	37,73±0,13 ^b	41,29±0,05 ^b	38,46±0,11 ^a	41,55±0,11 ^b
ΣUSFA	55,53±0,17	51,46±0,17 ^b	51,85±0,12 ^b	54,19±0,04 ^a	51,4±0,09 ^b	55,02±0,09 ^a

d: $p<0.001$; c: $p<0.01$; b: $p<0.05$; a: $p>0.05$, X ve Y: Tanımlanmamış yağ asitleri

Böbrek dokusu yağ asitleri Tablo 3.24'te verilmiştir. DMBA grubunda, kontrole göre, 18:0, 20:3 düzeylerinde önemli derecede artma ve 15:0, 18:1 n-9, 18:2 n-6 düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 20:4 n-6 düzeyinde belirgin derecede artma ve 16:1 n-7, 18:3 n-3, X, Y düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 6:0, 20:2, 20:5 n-3, 22:0, 24:0, 22:6 n-3 düzeylerinde anlamlı şekilde artma ve 14:0, 16:0, 17:1, 18:3 n-6, 22:4 n-6 düzeylerinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 17:0, 20:0, 20:1, 22:2 n-6, 22:5 n-6, 22:5 n-3, 24:1 düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

MN grubunda, kontrole göre, 6:0, 20:5 n-3 düzeylerinde önemli derecede artma ve 18:2 n-6, Y önemli derecede azalma ($p<0.001$); 20:0, 20:1, 22:0 düzeylerinde belirgin düzeyde artma ve 15:0, 18:3 n-3, X düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 18:0, 20:2, 20:3, 20:4 n-6, 24:0 anlamlı derecede artma ve 14:0, 16:0, 17:1, 18:1 n-9, 22:2 n-6 düzeylerinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 16:1 n-7, 17:0, 18:3 n-6, 22:5 n-6, 22:5 n-3, 22:6 n-3, 24:1 düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

MN+DMBA grubunda, kontrole göre, 18:0, 20:4 n-6, 22:0, 22:6 n-3 düzeylerinde önemli derecede artma ve 15:0, 17:1, 18:2 n-6, 18:3 n-6, 18:3 n-3, X, Y düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 16:0, 20:0, 22:5 n-6, 22:5 n-3, 24:1 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 17:0 düzeyinde anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) görülürken; 20:1, 22:2 n-6, 22:4 n-6 düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

SM grubunda, kontrole göre, 6:0, 14:0, 18:0, 20:4 n-6, 20:5 n-3, 22:0 düzeylerinde önemli derecede artma ve 18:2 n-6, 18:3 n-6, 18:3 n-3, X,Y düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 20:0, 20:2, 20:3,24:0 düzeylerinde belirgin derecede artma ve 18:1 n-9, 22:4 n-6 düzeylerinde belirgin derecede azalma ($p<0.01$);15:0, 16:0, 22:2 n-6, 22:5 n-6, 22:6 n-3, 24:1 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 16:1 n-7, 17:1 anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) görülürken ve 17:0, 20:1, 22:5 n-3 düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel farklılık bulunamıştır ($p>0.05$).

SM+DMBA grubunda, kontrole göre, 18:0, 20:0, 20:2, 20:3, 20:4 n-6, 20:5 n-3, 22:0, 22:5 n-3, 24:0, 22:6 n-3, 24:1 düzeylerinde önemli derecede artma ve 18:2 n-6, 18:3 n-3, X, Y düzeylerinde önemli derecede azalma ($p<0.001$); 6:0, 22:5 n-6 düzeylerinde belirgin derecede artma ve 16:1 n-7, 18:1 n-9, 18:3 n-6 belirgin derecede azalma ($p<0.01$); 14:0, 20:1, 22:2 n-6 düzeylerinde anlamlı derecede artma ve 15:0, 17:1 düzeylerinde anlamlı derecede azalma ($p<0.05$) gözlenirken; 17:0, 22:4 n-6 düzeylerindeki değişimlerde istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Böbrek dokusundaki, total SFA (doymuş yağ asitleri), total MUFA (Tekli doymamış yağ asitleri), total PUFA (Çoklu doymamış yağ asitleri) ve total USFA (Doymamış yağ asitleri) düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandı.

Σ SFA düzeyinde, kontrol grubuna göre, SM grubunda belirgin seviyede artma ($p<0.01$); MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında anlamlı şekilde artma ($p<0.05$) gözlenirken; diğer gruplardaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Σ MUFA düzeyinin, kontrol grubuna göre, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmalar gösterdiği belirlendi ($p<0.05$).

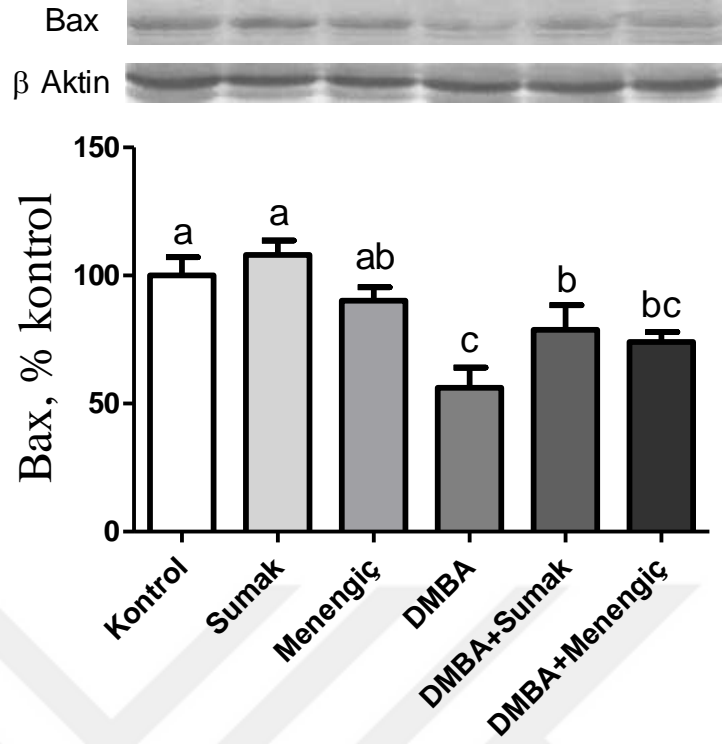
Σ PUFA düzeyi, kontrol grubuna göre, MN grubunda anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$); MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında anlamlı şekilde artma ($p<0.05$) gösterirken; diğer gruplardaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

Σ USFA düzeyi, kontrol grubuna göre, DMBA, MN ve SM gruplarında anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gösterirken; diğer gruplardaki değişimlerin istatistiksel olarak fark göstermediği belirlendi ($p>0.05$).

3.2. Moleküler Bulgular

DMBA uygulanan Sprague Dawley ratlarda western blot analizleri ve sumak ve menengiç'in protein ekspresyon seviyelerine etkilerinin, meme dokusunda kontrol gruplarına göre, Bax, Bcl-2, Kaspaz 9, Her 2, p53 ve Ras ile ilişkili kuantatif analizin normal kontrolü olarak β -aktin kullanılmıştır. Bandlar en az üç kez tekrarlanmıştır. Değerler \pm SE anlamına gelmektedir.

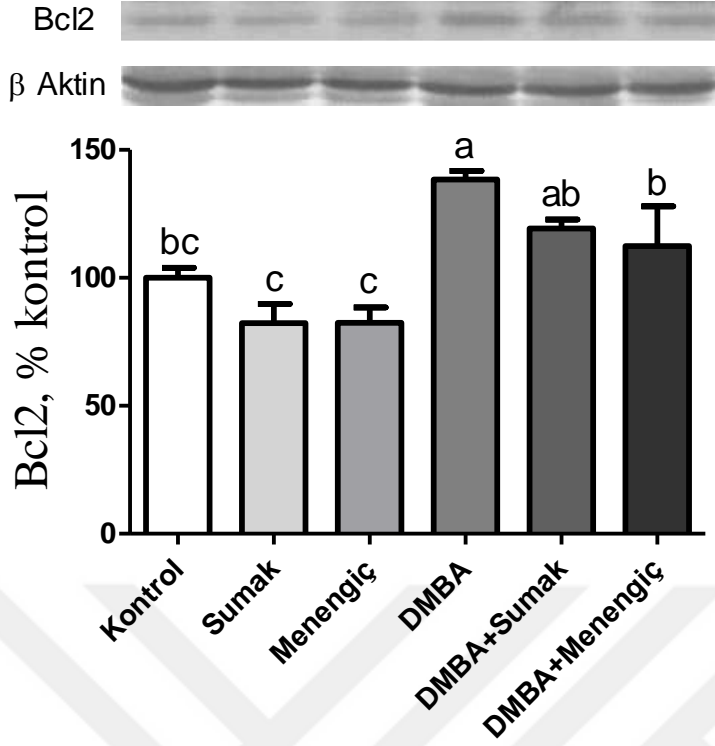
Veriler kontrol değerlerinin yüzdesidir. Her çubuğun üstündeki farklı üst simge (a - c), grup anlamına gelen farklılıkları işaret etmektedir. ($P < 0.05$).



Şekil3.1. DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Bax düzeyi üzerine etkisi.

Şekil 3.1'de Bax proteininin ekspresyon düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre, Sumak ve Menengiç gruplarında istatistiksel açıdan fark bulunmazken ($P>0.05$); DMBA, Sumak+DMBA, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir azalma belirlenmiştir ($p<0.05$).

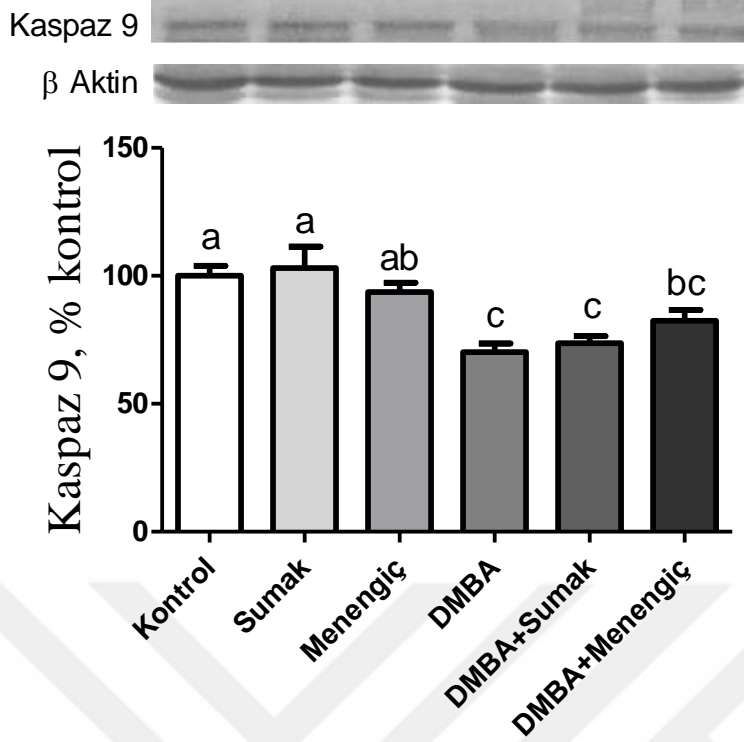
Bax ekspresyon düzeyi DMBA grubu ile kıyaslandığında, Kontrol, Sumak, Menengiç, Sumak+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme görülürken ($p<0.05$); Menengiç+DMBA grubunda istatistiksel yönden farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 3.2. DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Bcl 2 düzeyi üzerine etkisi.

Şekil 3.2'de Bcl-2 proteininin ekspresyon düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre, Sumak, Menengiç, Sumak+DMBA, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak kontrol grubuna göre, DMBA grubunda istatistiksel yönden anlamlı bir yükselme görülmüştür ($p<0.05$).

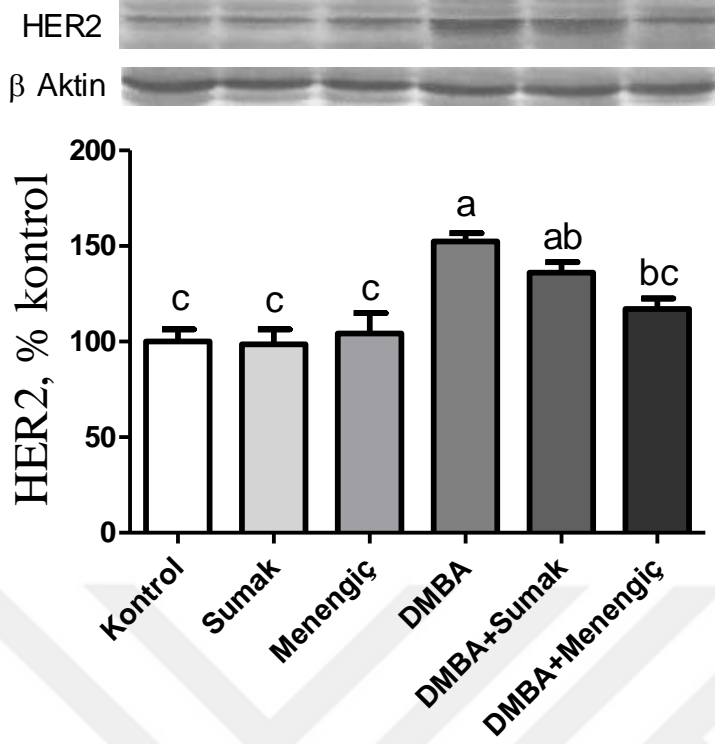
Bcl-2 ekspresyon düzeyi DMBA ile kıyaslandığında, Kontrol, Sumak ve Menengiç gruplarında anlamlı bir azalma gözlenirken ($p<0.05$); Sumak+DMBA ve Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 3.3.DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Kaspaz 9 düzeyi üzerine etkisi.

Şekil 3.3'te kaspaz-9 ekspresyon düzeyi kontrol ile karşılaştırıldığında, Sumak ve Menengiç gruplarında istatistiksel fark bulunmazken ($p>0.05$); DMBA, Sumak+DMBA ve Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel yönden anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$).

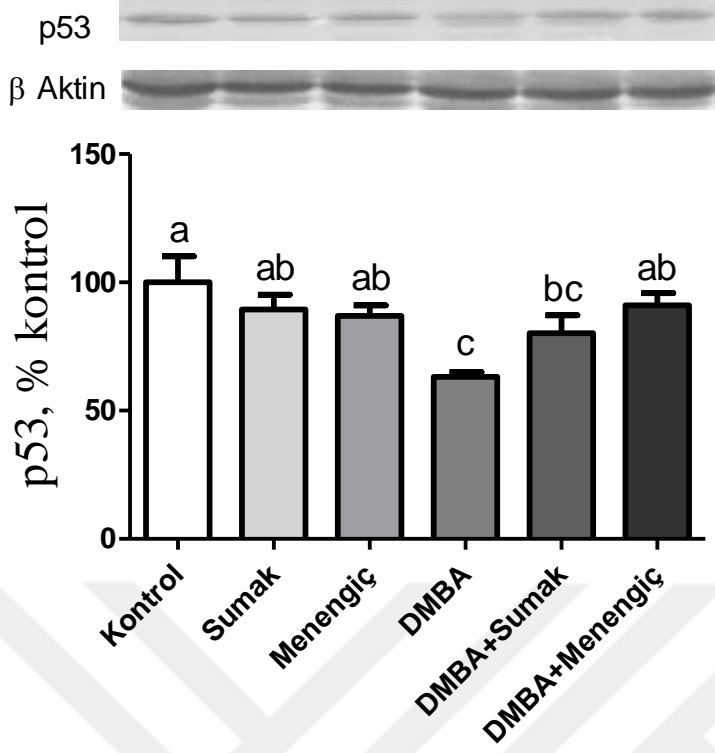
Kaspaz-9 ekspresyon düzeyi DMBA ile kıyaslandığında, Kontrol, Sumak ve Menengiç gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme gözlenirken; Sumak+DMBA ve Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 3.4. DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda HER2 düzeyi üzerine etkisi.

Şekil 3.4'te HER2 ekspresyon düzeyine bakıldığında kontrol grubuna göre, Sumak, Menengiç, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan fark gözlenmezken ($P>0.05$); DMBA ve Sumak+DMBA gruplarında istatistiksel yönden anlamlı bir yükselme gözlenmiştir ($p<0.05$).

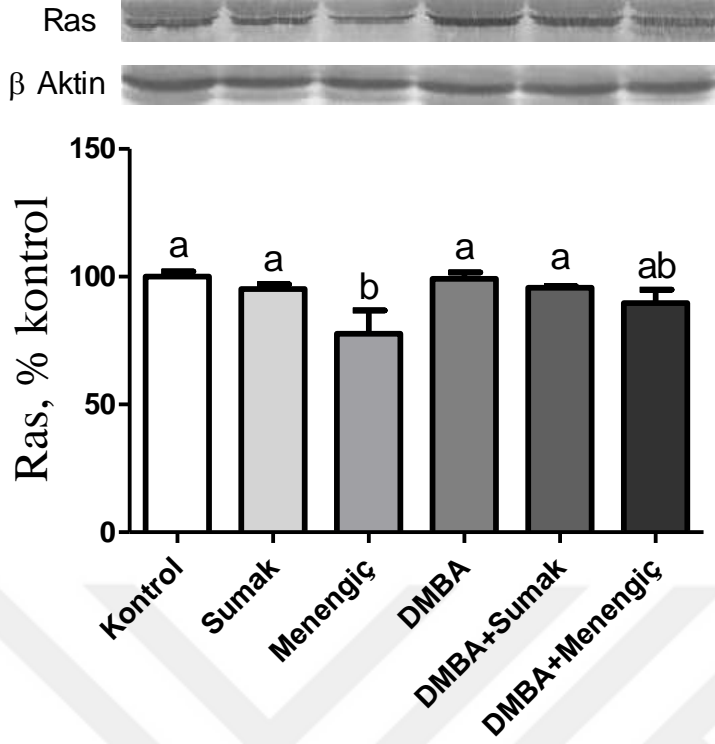
HER2 ekspresyon düzeyi DMBA grubu ile kıyaslandığında, Kontrol, Sumak, Menengiç, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma belirlenirken ($p<0.05$); Sumak+DMBA grubunda istatistiksel yönden anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).



Şekil 3.5. DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda p53 düzeyi üzerine etkisi.

Şekil 3.5'te p53 ekspresyon düzeyine bakıldığında kontrole göre, Sumak, Menengiç, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$); ancak DMBA ve Sumak+DMBA gruplarında istatistiksel yönden anlamlı bir azalma belirlenmiştir ($p<0.05$).

P53 ekspresyon düzeyi DMBA grubu ile kıyaslandığında, Kontrol, Sumak, Menengiç, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir yükselme görülürken ($p<0.05$); Sumak+DMBA grubundaki değişimin istatistiksel açıdan bir öneminin olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).



Şekil 3.6. DMBA uygulanan ratlarda Sumak ve Menengiç'in meme dokusunda Ras düzeyi üzerine etkisi.

Şekil 3.6'da Ras proteininin ekspresyon düzeyine bakıldığında Kontrol grubuna göre, Sumak, DMBA, Sumak+DMBA, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel yönden farklılık görülmezken ($p>0.05$); Menengiç grubunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Ras ekspresyon düzeyi DMBA grubu ile karşılaştırıldığında, Kontrol, Sumak, Sumak+DMBA, Menengiç+DMBA gruplarında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık belirlenmezken ($p>0.05$); Menengiç grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0.05$).

3.3. Histopatolojik Bulgular

3.3.1. Makroskobik Görüntüler

Meme tümörleri haftalık ve düzenli olarak, 16 hafta boyunca palpasyon yöntemi ile kontrol edilmiştir (Şekil 3.7). Sıçanlar dekapite edildikten sonra meme dokusundan tümörler çıkarılarak histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içinde fikse edilmiştir (Şekil 3.8).



Şekil 3.7. Palpasyon ile meme tümörlerinin kontrol edilmesi



Şekil 3.8. DMBA gruplarına ait meme tümörleri

Tablo 3.25. Sıçan meme karsinomlarında histopatolojik parametrelerin analizi

VAKA	Tümör Cinsi	Tümör Çapı	Tümör Diferansiyasyonu	Fibrozis (Desmoplazi)	Tümöral Nekrozis	MORFOLOJİK FARKLILAŞMA			İnflamatuar Hücre Yoğunluğu	Solid Alan Yüzdesi	Bening Tümör Alanları	Lenfatik İnflasyon
						Tübül	Nükleer Pleomorfizm	Mitoz				
DMBA- a1	İnvaziv duktal karsinom, Lenf nodları	1,5 cm	İyi	+	Yok	% 80	+	1-5	+	% 10	Yok	-
DMBA- a4	Abse	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Yok	-
DMBA- a5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Yok	-
DMBA- b1	İn situ, Duktal karsinom	0,1 cm	-	-	-	-	-	-	-	-	Yok	-
DMBA- b2	İnvaziv duktal karsinom	1 cm	İyi	+ (hafif)	Var %30	% 60	+	5-10	++	% 25	Yok	-
DMBA- b3	İnvaziv duktal karsinom	0,7 cm	İyi	-	Yok	% 90	+	1-5	+	% 10	Yok	+
DMBA- b4	İnvaziv duktal karsinom	1,2 cm	Orta	+	Yok	% 50	++	1-5	+	% 30	Yok	-
DMBA-b5	İnvaziv duktal karsinom	0,3 cm	İyi	++	Yok	% 80	++	1-5	++	% 20	Yok	-
DMBA- c3	İntraduktal hiperplazi		İntraduktal Diferansiyasyon	-	-	-	-	-	-	-	Yok	-
DMBA- c4	Kribriform, İntraduktal hiperplazi, İn situ karsinom	0,2 cm	-	-	-	-	-	-	-	-	Yok	-
DMBA- c5	Kribriform, İntraduktal hiperplazi, Proliferasyon	0,5 cm	İyi	-	Yok	% 90	+	1-5	+	5%	Yok	+

Tablo 3.25. Sıçan meme karsinomlarında histopatolojik parametrelerin analizi (Devamı)

VAKA	Tümör Cinsi	Tümör Çapı	Tümör Diferansiasyonu	Fibrozis (Desmoplazi)	Tümöral Nekrozis	MORFOLOJİK FARKLILAŞMA			İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu	Solid Alan Yüzdesi	Bening Tümör Alanları	Lenfatik İnflasyon
						Tübül	Nükleer Pleomorfizm	Mitoz				
SM+DMBA-a1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-a2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-a3	İnvaziv duktal karsinom	-	Nükleuslarda Atipi	-	Var 10%	-	-	20-30	-	-	-	-
SM+DMBA-a4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-a5	Duktal adenokarsinom	2 cm	Orta	+	Yok	%30	++	10-20	++	%50	Yok	++
SM+DMBA-b2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-b3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-b4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-b5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-c1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-c2	İnvaziv duktal karsinom	0,6 cm	Orta	+	Yok	%20	+	1-5	++	%50	Yok	++
SM+DMBA-c3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-c4	İn situ duktal karsinom	0,7 cm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+DMBA-c5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 3.25. Sıçan meme karsinomlarında histopatolojik parametrelerin analizi (Devamı)

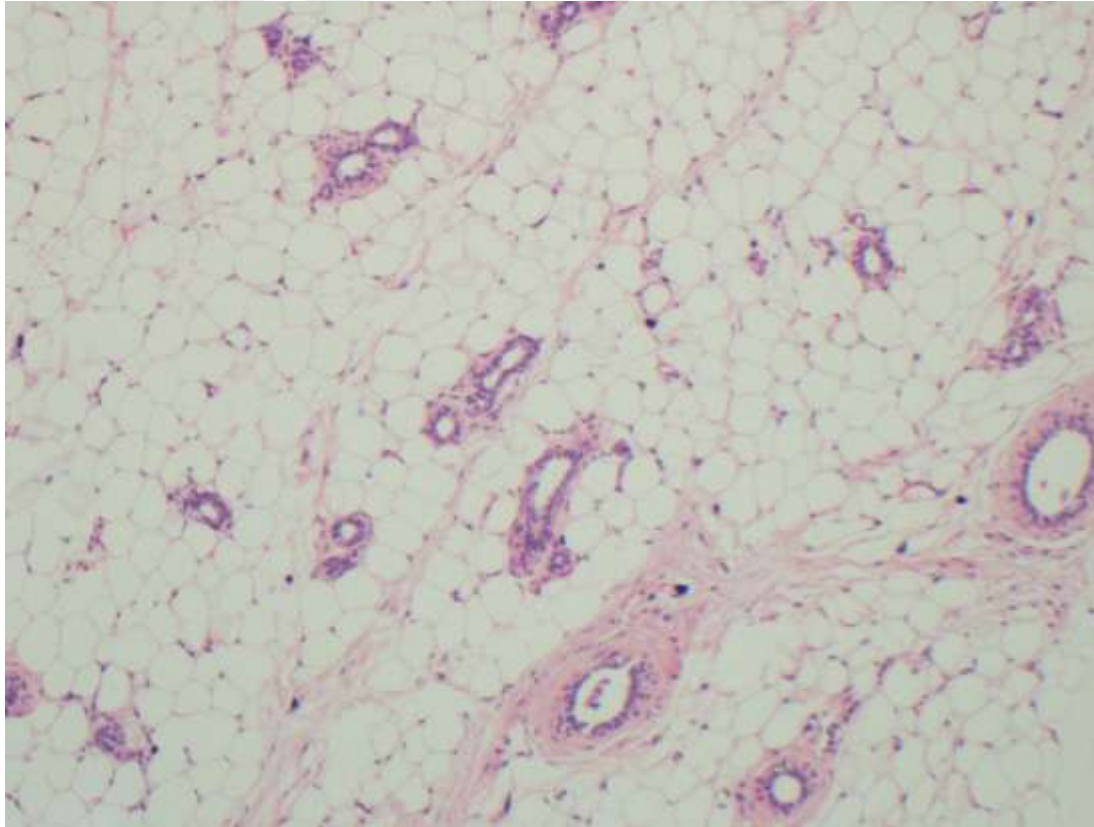
VAKA	Tümör Cinsi	Tümör Çapı	Tümör Diferansiasyonu	Fibrozis (Desmoplazi)	Tümöral Nekrozis	MORFOLOJİK FARKLILAŞMA			İnflamatuar Hücre Yoğunluğu	Solid Alan Yüzdesi	Bening Tümör Alanları	Lenfatik İnflasyon
						Tübül	Nükleer Pleomorfizm	Mitoz				
MN+DMBA-a1			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-a2	İnvaziv duktal karsinom	1,5 cm	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-a4			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-a5	İnvaziv duktal karsinom	1,1 cm	İyi	++	Yok	%80	+	1-5	++	%10	Yok	-
MN+DMBA-b1	İnvaziv duktal karsinom	1,5 cm	İyi	+	Yok	%80	+	1-5 mitoz	+	%10	Yok	-
MN+DMBA-b2	İn situ karsinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-b3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-b5	İn situ karsinom	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-c1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-c2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-c3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MN+DMBA-c5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Not: a,b,c farklı kafeslerde barındırılan ratları; 1,2,3,4,5 rat numaralarını ifade etmektedir. Grup içinde eksik olan numaralar o ratların ölmüş olduğunu göstermektedir.

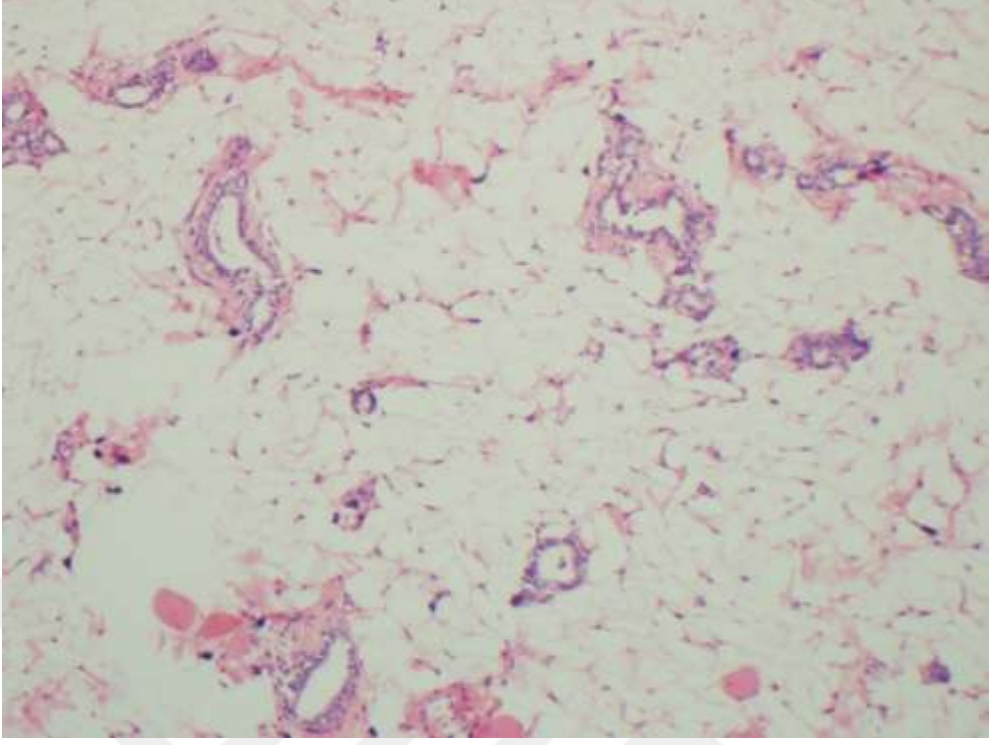
Tablo 3.25'te sıçan meme karsinomlarında histopatolojik parametrelerin analizi verilmiştir. Tablo incelendiğinde DMBA grubunda; 6 tane invaziv duktal karsinom, 2 tane İn situ karsinom, 2 tane de intraduktal hiperplazi gözlenmiştir. Sumak+DMBA grubunda 2 tane invaziv duktal karsinom, 1 tane İn situ karsinom, 1 tane de duktal adenokarsinom tespit edilmiştir. Menengiç+DMBA grubunda ise 3 tane invaziv duktal karsinom, 2 tane İn situ karsinom belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre en yüksek oranda karsinom DMBA grubunda gözlenirken, Sumak+DMBA grubunda Menengiç+DMBA grubuna göre daha az karsinom gözleendiği bulunmuştur. Dolayısıyla sumak bitkisinin meme kanserindeki antikanser özelliğinin menengiç'ten daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

3.3.2. Histopatolojik Görüntüler

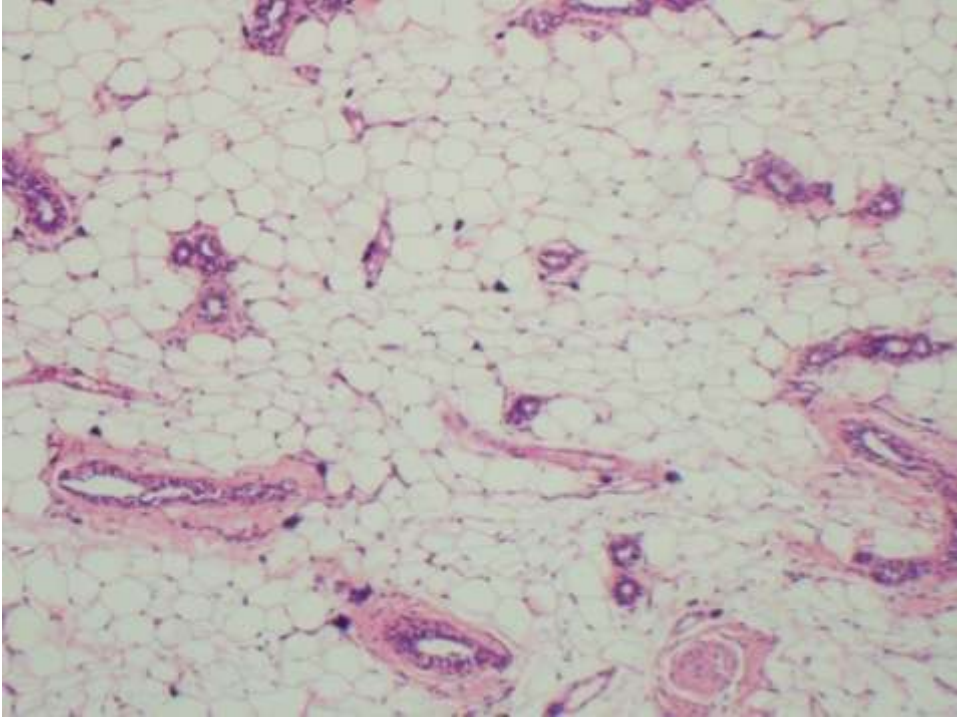
Çalışmanın sonlandırılması ile birlikte meme dokularından kesitler alınıp hematoksil-eosin boya solüsyonunda örnekler hazırlanarak mikroskopta incelenmiştir (Şekil 3.8-3.15).



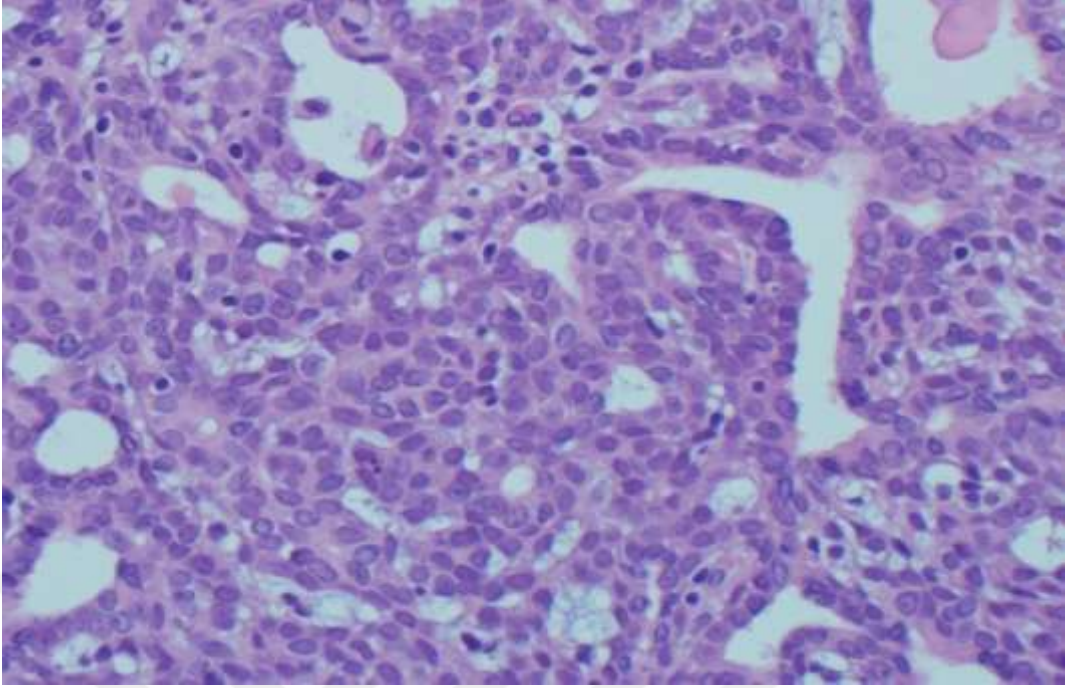
Şekil 3.8. Kontrol grubuna ait histolojik görüntü (HE x100)



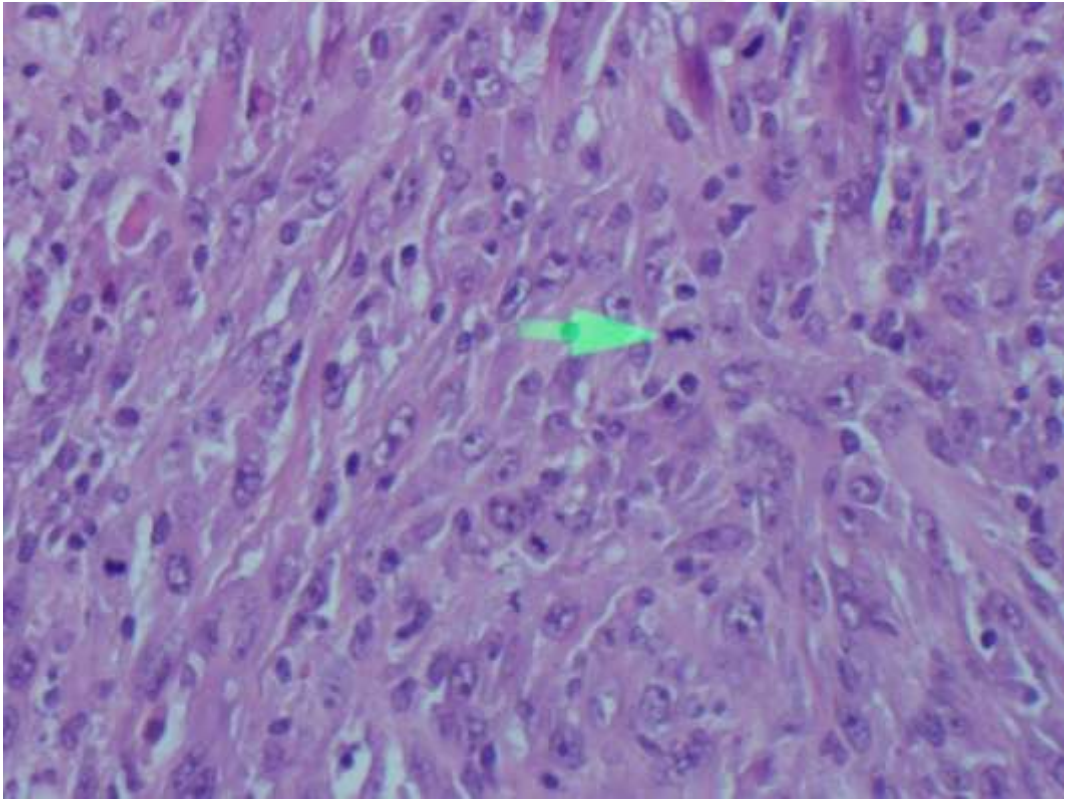
Şekil 3.9. Menengiç grubuna ait histolojik görüntü (HE x 100)



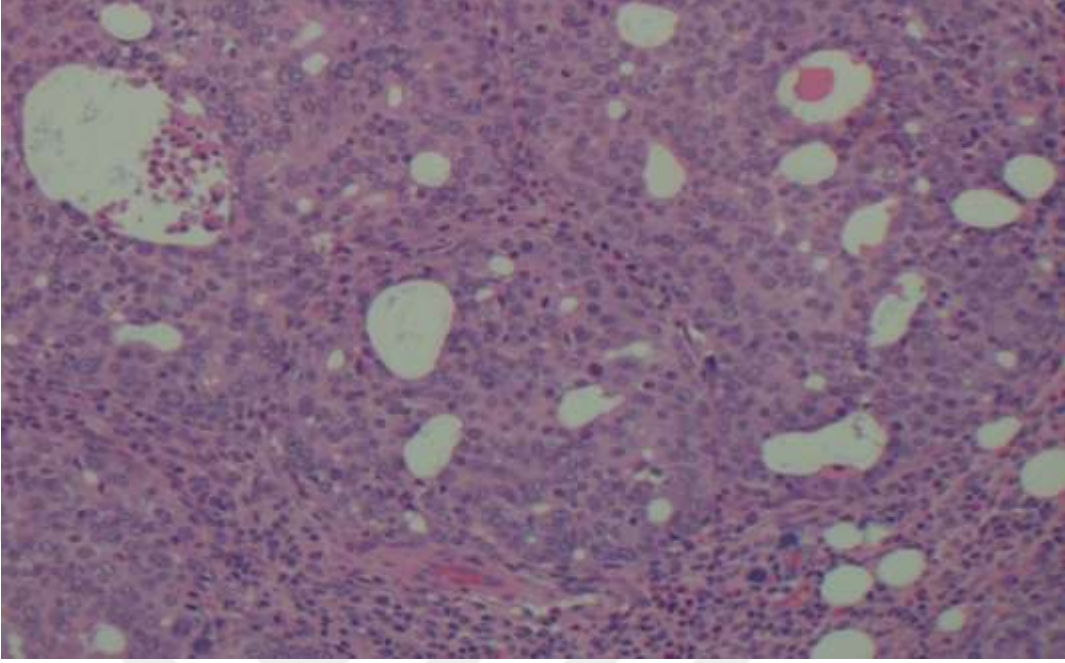
Şekil 3.10. Sumak grubuna ait histolojik görüntü (HE x 100)



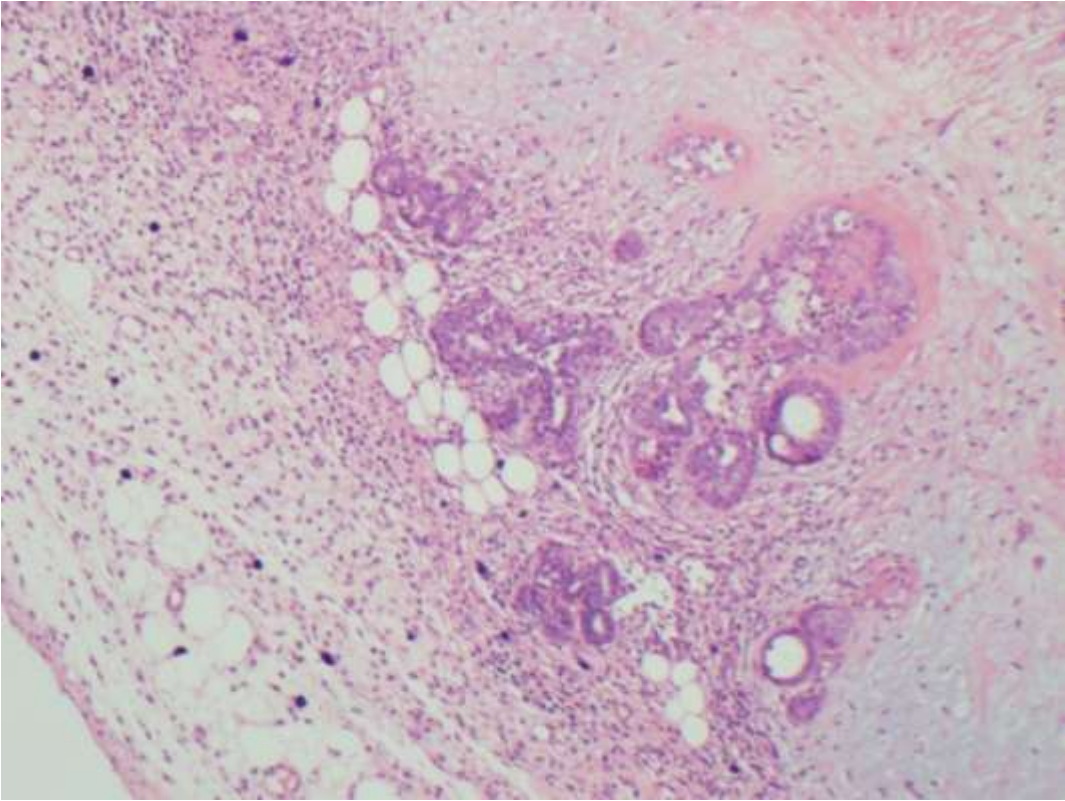
Şekil 3.11. DMBA verilen gruba ait invaziv duktal karsinoma (HE x 200)



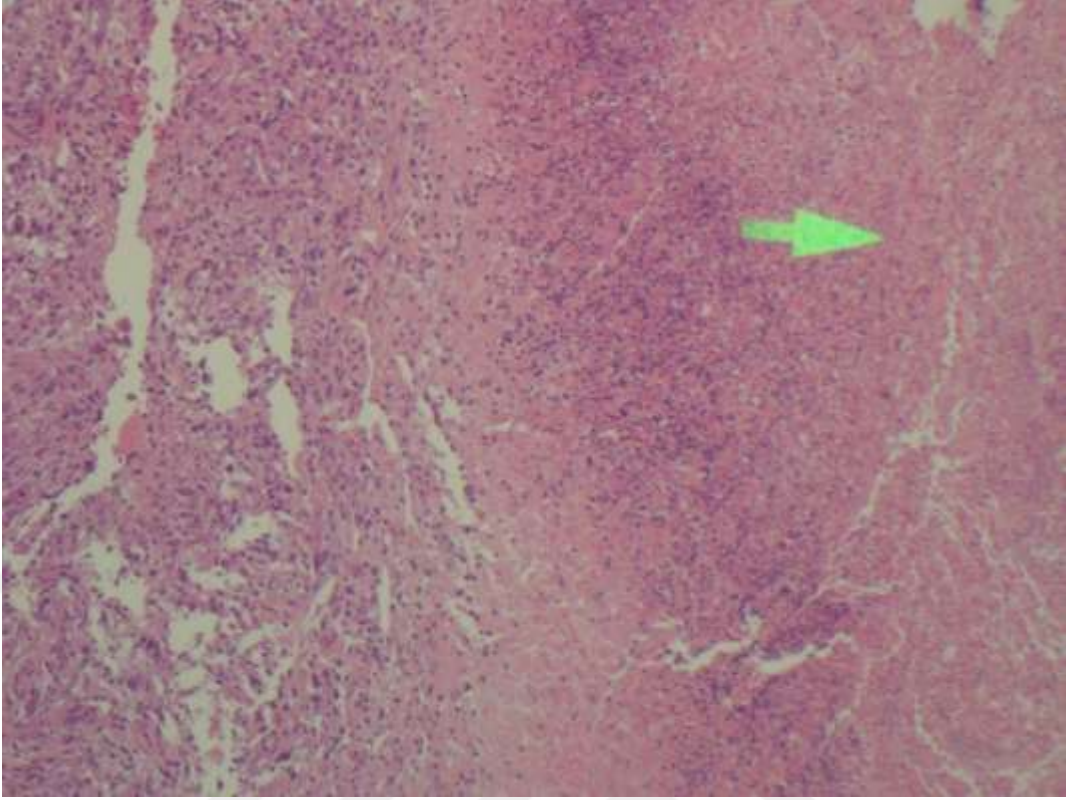
Şekil 3.12. Menengiç + DMBA verilen gruba ait invaziv duktal karsinoma (HE x 200)



Şekil 3.13. Sumak +DMBA verilen gruba ait invaziv duktal karsinoma (HE x 200)



Şekil 3.14. DMBA verilen gruba ait hiperplazi (HE x 100)



Şekil 3.15. Menengiç+DMBA verilen gruba ait nekroz (HE x 100)

3.4. Biyokimyasal Değişimler

Çalışmamızda, DMBA verilerek meme kanseri oluşturulmuş sıçanlarda sumak ve menengiç'in sulu ekstraktlarının, meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokusunda lipit peroksidasyon (MDA), indirgenmiş glutatyon (GSH), total protein, Katalaz, Glutatyon S transferaz, süperoksit dismutaz enzimleri, yağ asitleri ile yağda çözünebilir vitaminler (ADEK), kolesterol ve sterol düzeyleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Sonuçlar incelendiğinde sumak ve menengiç'in meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularındaki biyokimyasal parametre değişimleri üzerine farklı etkilerinin olduğu tespit edildi.

3.4.1. Yağ Asitleri Değişimleri

Çalışmamızda, yağ asitlerinin analizleri gaz kromatografisi (GC) ile yapıldı. Analizler sonucunda kaproik asit (6:0), miristik asit (14:0), pentadekanoik (15:0), pentadekanoik asit (15:1), palmitik asit (16:0), palmitoleik asit (16:1 n-7), heptadekanoik asit (17:0), heptadekanoik asit (17:1), stearik asit (18:0), 18:1 n-7, oleik asit (18:1 n-9), 18:1 n-11, linoleik asit (18:2 n-6), ALA (18:3 n-3), GLA (18:3 n-6), stearidonik asit (18:4 n-3), araşidik asit (20:0), gadoleik asit

(20:1), eikosadienoik asit (20:2), eikosatrienoik asit (20:3), 20:3 n-3, araşidonik asit (20:4 n-6), EPA (20:5 n-3), 21:0, behenik asit (22:0), 22:1 n-9, dokosadienoik asit (22:2 n-6), adrenik asit (22:4 n-6), dokosapentaenoik asit (22:5 n-3), n-6 DPA (22:5 n-6), DHA (22:6 n-3), trikosanoik asit (23:0), lignoserik asit (24:0), nervonik asit(24:1) düzeylerinin meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularının DMBA ve antioksidan gruplarında farklı değişimler tespit edildi.

Diyet yağından üretilen biyoaktif lipitlerin, tümör ilerlemesinde rol oynadığı ve kanser hücrelerinde proliferasyonu arttırdığı bilinmektedir. Önceki çalışmalar, diyetle alınan çoklu doymamış yağ asitlerinin, özellikle de eikosanoidler tarafından üretilen araşidonik asitin, tümör ilerlemesini desteklediğini göstermiştir (Hughes-Fulford vd., 2006; Schroeder vd., 2004). Esansiyel bir yağ asidi olan araşidonik asit(20:4 n-6)'in, meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin gelişiminde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Araşidonik asit, tümör gelişiminde rol oynadığı bilinen biyoaktif lipitlerin üretimi ile sonuçlanan siklooksijenazlar ve lipooksijenazlar ile metabolize edilebilmektedir. Bu bağlamda, lipooksijenaz ürünlerinin meme tümör büyümesini arttırdığına ve inhibitörlerin antitümörjenik aktiviteler sergilediğine dair güçlü kanıtlar vardır (Hammamieh ve Jett, 2008). Siklooksijenaz inhibitörlerinin ise, meme kanserinde tümör hücrelerine karşı, sitostatik olabileceği, ancak sitotoksik olmadığı öne sürülmektedir (Schmidt vd., 2003; Kitamura vd., 2004).

Bulgularımızda meme dokusundaki araşidonik asit (20:4 n-6) seviyesi, kontrol grubuna kıyasla DMBA grubunda anlamlı olarak artmasına rağmen ($p<0.05$), MN+DMBA grubundaki artışın istatistiksel olarak daha önemli derecede olduğu tespit edilmiştir ($p<0.01$). Beyin dokusundaki araşidonik asit seviyesi, kontrol grubuna göre, DMBA grubunda anlamlı seviyede düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Karaciğer dokusundaki araşidonik asit seviyesi, kontrol grubuna göre, MN+DMBA grubunda anlamlı şekilde düşüş göstermesine rağmen ($p<0.05$); DMBA grubundaki düşüşün istatistiksel olarak daha önemli düzeyde olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$). Böbrek dokusundaki araşidonik asit seviyesi ise, kontrol grubuna kıyasla, DMBA grubunda belirgin seviyede artış gösterirken ($p<0.01$), MN+DMBA, SM, SM+DMBA gruplarındaki artışların daha önemli seviyelerde olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Böbrek dokusuna ait bulgularımız, Bahşi (2008)'nin sıçan böbrek dokusundaki araşidonik asit seviyesinin DMBA grubunda artış gösterdiği bulgusu ile paralellik göstermektedir. Bulgularımızda, DMBA grubunda kontrol grubuna kıyasla, araşidonik asidin azalmasının, eikosanoid senteziyle ilişkili olabileceği; eikosanoidlerin, araşidonik asitten gelen lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri tarafından sentezlenmesinden dolayı, araşidonik asidin azalmasının, bu enzimlerin aktivitelerindeki artış ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir.

Qiu vd. (2013), C16:0 konsantrasyonunun meme kanseri hastalarında, sağlıklı kontrollere göre, daha düşük olduğunu belirtmiştir.

Bulgularımızda meme dokusundaki palmitik asit seviyesi, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Beyin dokusundaki palmitik asit seviyesi, kontrol grubuna göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde daha düşük olmasına rağmen ($p<0.05$), SM+DMBA grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Karaciğer dokusundaki palmitik asit seviyesi, kontrol grubuna göre, DMBA ve MN+DMBA gruplarında daha yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Böbrek dokusundaki palmitik asit seviyesi, kontrole göre, DMBA ve MN gruplarında daha düşük olmasına rağmen ($p<0.05$), MN+DMBA ve SM gruplarında daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre, beyin ve böbrek dokusundaki bulgularımız, Qiu vd. (2013)'nin bulgularıyla kısmi olarak uyumluluk göstermektedir.

Böbrek dokusuna ait bulgularımızda, palmitoleik asit (16:1 n-7) DMBA ve diğer antioksidan grupların çoğunda önemli seviyede azalma göstermiştir ($p<0.01$; $p<0.05$). Bu bulgumuz, Bahşi (2008)'in, 7,12-DMBA verilen sıçanların böbrek dokusundaki, resveratrol ve α -lipoik asidin biyokimyasal etkileri ile ilgili çalışmasında, kontrol grubuna göre, palmitoleik asitin (16:1 n-9) tüm gruplarda azaldığı bulgusu ile uyumluluk göstermektedir.

Bougnoux vd. (1992), meme kanseri doku örneklerinden çıkarılan fosfatidilkolin stearik asidin (C18:0) daha önceden de metastaz gelişmiş hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu ve meme kanseri prognozunun bağımsız bir tümör içi belirteci olduğunu belirtmiştir.

Bulgularımızda, meme dokusunda stearik asit seviyesinin kontrole kıyasla MN+DMBA artış gösterdiği ($p<0.01$); diğer gruplarda istatistiksel fark göstermediği belirlenmiştir ($p>0.05$). Beyin dokusundaki stearik asit seviyesinin, kontrole göre, DMBA ve diğer gruplarda azalma gösterdiği ($p<0.01$; $p<0.05$) bulunmuştur. Karaciğer dokusundaki stearik asit seviyesinin kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı seviyede azalma ($p<0.05$) gösterdiği; diğer gruplarda istatistiksel anlamlılık göstermediği ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Böbrek dokusundaki stearik asit seviyesinin ise DMBA ve diğer antioksidan grupların çoğunda artış gösterdiği ($p<0.001$) belirlenmiştir. Bulgularımıza göre karaciğer dokusunda stearik asit seviyesinin kontrole göre, DMBA grubu kanserli sıçanlarda daha düşük olması Bougnoux vd.(1992)'nin çalışmasıyla paralellik göstermektedir. Ayrıca karaciğer dokusuna ait bulgularımız Qiu vd. (2013)'nin C18:0konsantrasyonunun meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulgusu ile uyum içindedir.

Omega-3 yağ asitleri bakımından zengin olan deniz yağının tümör büyümesi üzerindeki etkisi, meme adenokarsinomlu dişi sıçanlarda incelenmiştir. Eikosapentaenoik asit (20:5 omega-3 EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6 omega-3 DHA)'in meme tümörünün ağırlığında ve hacminde önemli bir azalmayı sağladığı gözlenmiştir.

Bu veriler, meme tümörü oluşumunun inhibe edilmesinin altında yatan mekanizmanın, kısmen EPA ve DHA'nın araşidonik asit metabolizması üzerindeki inhibe edici etkisine bağlanabileceğini göstermiştir (Karmali vd., 1984).

Bulgularımıza göre, meme dokusunda EPA (20:5n-3) seviyesi, kontrol grubuyla kıyaslandığında, DMBA grubunda, antioksidan gruplardaki düşümlere göre daha önemli seviyede azalma ($p<0.001$) göstermiştir. Meme dokusundaki DHA (22:6 n-3) seviyesi, kontrol grubuna göre, DMBA grubunda artış göstermiş ($p<0.01$), fakat MN+DMBA grubundaki artışın daha önemli olduğu ($p<0.001$) belirlenmiştir.

Beyin dokusundaki bulgularımızda, DHA (22:6 n-3) seviyesi kontrol grubuyla kıyaslandığında DMBA ve SM+DMBA gruplarında azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.05$). Karaciğer dokusundaki EPA (20:5 n-3) seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gösterirken, MN grubunda anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Karaciğer dokusundaki DHA (22:6 n-3) seviyesi kontrol ile kıyaslandığında, DMBA grubunda artmasına rağmen ($p<0.01$), MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarındaki artışların istatistiksel açıdan daha önemli olduğu ($p<0.001$) tespit edilmiştir. Böbrek dokusundaki EPA (20:5 n-3) seviyesi, kontrol ile kıyaslandığında, DMBA grubunda artış göstermiş ($p<0.05$), fakat antioksidan gruplardaki artışların daha önemli seviyede olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$; $p<0.001$).

Böbrek dokusundaki DHA seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda artış göstermiş ($p<0.05$), fakat MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarındaki artışların istatistiksel açıdan daha önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Karmali vd. (1984)'nin verilerine göre, eikosapentaenoik asit (20:5 omega-3 EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6 omega-3 DHA)'in meme tümörünün ağırlığında ve hacminde önemli bir azalmayı sağladığı düşünülürse, bu veriler, meme, karaciğer ve böbrek dokusundaki bulgularımızla paralellik göstermektedir. Ayrıca böbrek dokusuna ait DHA ile ilgili bulgularımız, Bahşi (2008)'in dokosaheksaenoik asit (22:6 n-3) seviyesinin DMBA grubunda arttığı bulgusuyla uyumluluk içindedir.

Ayrıca karaciğer dokusuna ait EPA seviyesi ile ilgili bulgumuz, Bahşi (2008)'in karaciğer dokusundaki eikosapentaenoik asidin (20:5 n-3) DMBA ve DMBA+ α -LA grubunda azaldığı bulgusuyla kısmen benzerlik gösterirken; DHA seviyesi ile ilgili bulgumuz Bahşi (2008)'in karaciğer dokusundaki dokosaheksaenoik asidin (22:6 n-3) DMBA, DMBA+ α -LA ve DMBA+R gruplarında arttığı bulgusuyla tamamen uyumluluk göstermektedir.

7,12-DMBA verilen sıçanların karaciğer dokusunda, resveratrol ve α -lipoik asidin biyokimyasal etkileri incelenmiştir.

Yağ asidi bileşimleri üzerine yapılan analizler, kontrole göre, palmitik asit (16:0) ve palmitoleik asit (16:1 n-9) seviyelerinin DMBA ve antioksidan grupların tümünde azaldığı; stearik asidin (18:0) DMBA ile DMBA+ α -LA gruplarında arttığı; oleik asidin (18:1 n-9) DMBA grubunda azaldığı; linoleik asidin (18:2 n-6) DMBA ile DMBA+R gruplarında azaldığı; α -linolenik asit (18:3 n-3) miktarının ise bütün gruplarda azaldığı belirlenmiştir (Bahşi, 2008).

Karaciğer dokusundaki bulgularımız, kontrol grubu ile kıyaslandığında, palmitik asit (16:0) seviyesinin DMBA ve MN+DMBA gruplarında belirgin şekilde arttığı ($p<0.01$); palmitoleik asidin (16:1 n-7), MN ve MN+DMBA gruplarında anlamlı şekilde arttığı ($p<0.05$); stearik asidin (18:0)DMBA grubunda anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$); oleik asidin (18:1 n-9) özellikle SM+DMBA grubunda arttığı; linoleik asidin (18:2 n-6) MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında belirgin olarak azaldığı ($p<0.01$); α -linolenik asit (18:3 n-3) miktarının ise MN+DMBA grubunda önemli derecede azaldığı ($p<0.001$) belirlenmiştir. Karaciğer dokusundaki bulgularımız Bahşi (2008)'in bulgularıyla karşılaştırıldığında palmitik, palmitoleik, stearik ve oleik asit seviyelerinde zıtlıklar görülürken; linoleik ve alfa-linolenik asit seviyelerinde ise benzerlikler gözlenmektedir.

Scherma vd. (2017), ω -3 ve ω -6 PUFA'ların DMBA enjekte edilmiş farelerin murin submandibular bezlerinde erken tümör oluşumu olaylarının düzenlenmesi üzerine farklı yeni etkiler gösterdiği sonucuna varmışlardır. Kontrol grubundaki hayvanlara göre, doymamış ω -7 ve ω -9 yağ asitleri ile doymuş yağ asitlerinin DMBA grubundaki hayvanlarda önemli derecede daha az olduğunu belirlemişlerdir.

Bunun aksine, tüm DMBA-faregruplarında ω -3 ve ω -6 PUFA'ların çoğunun kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Ortalama yüzdelere bakıldığında dokosapentaenoik asit (DPA, 22:5 n-3)'ün kontrole göre, *Carthamus tinctorius*+DMBA grubunda önemli bir artış gösterdiği belirlenmiştir.

Meme dokusuna ait bulgularımızda, DPA (22:5 n-3) seviyesi, kontrol grubuna göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde artış göstermesine rağmen ($p<0.05$), MN+DMBA grubundaki artışın istatistiksel olarak daha önemli seviyede olduğu ($p<0.001$) belirlenmiştir. Karaciğer dokusuna ait bulgularımızda DPA seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda belirgin seviyede azalma göstermesine rağmen ($p<0.01$), SM+DMBA grubunda önemli derecede artış ($p<0.001$) göstermiştir. Böbrek dokusuna ait bulgularımızda ise, DPA seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda istatistiksel anlamlılık göstermezken ($p>0.05$), SM+DMBA grubunda önemli derecede artış göstermiştir ($p<0.001$). Bu sonuçlara göre meme, karaciğer ve böbrek dokusuna ait bulgularımız, Scherma vd. (2017)'nin DPA seviyesinin, kontrole göre, *Carthamus tinctorius*+DMBA grubunda önemli bir artış gösterdiği bulgusu ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca karaciğer dokusuna ait DPA bulgularımız, Bahşi (2008), karaciğer dokusundaki dokosapentaenoik asidin (22:5 n-6, 22:5 n-3), antioksidan ve DMBA gruplarında arttığı bulgusuyla kısmen uyumluluk göstermektedir.

Bialek vd. (2016), çeşitli zaman periyotlarında ve farklı dozlarda uygulanan konjuge linoleik asitin DMBA uygulanan ve uygulanmayan ratların serumlarındaki yağ asidi profili ve meme kanseri riskinin nasıl etkilendiğini araştırmışlardır. Konjuge linoleik asit verilen grupların tümünde, bu yağ asitlerinin meme bezlerindeki kanser indüksiyonunu inhibe ettiği bulunmuştur.

Li vd. (2018), n-3 çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) diyeti alan gebe farelerin dişi yavruları üzerindeki meme kanseri riskine etkisini araştırmıştır. Gebelik ve emzirme dönemindeki farelere aspir yağı, balık yağı ve keten tohumu yağı açısından zengin yüksek yağlı bir diyet verilmiştir. DMBA ile indüklenen yavrulardaki tümör insidanslarının kontrol grubuna göre, yüksek yağ gruplarında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, n-3 PUFA açısından zengin yüksek yağlı bir diyet alan anne ratların, ileriki yaşamlarında dişi yavrularının meme tümörü riski üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

3.4.2. Vitamin Değişimleri

Çalışmamızda vitamin analizleri HPLC ile yapıldı. Analizler sonucunda K2, δ - tokoferol, D2, D3, α -tokoferol, ergosterol, K1, kolesterol, stigmasterol, β -sitosterol, retinol seviyelerinin meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularında farklı değişimler gösterdiği bulundu.

7,12-DMBA verilen ratların karaciğer dokusunda, resveratrol ve α -lipoik asidin vitamin düzeyleri üzerine yapılan analizleri sonucunda, kontrol grubuna göre kolesterolün, DMBA grubunda düştüğü; D2 vitamin seviyesinin DMBA+ α -LA ve DMBA+R gruplarında düştüğü; α -tokoferol seviyesinin antioksidan gruplarda azaldığı; K1 vitamininin DMBA ve antioksidan gruplarda yükseldiği; retinol seviyesinin antioksidan gruplarda yükseldiği; K2 vitamininin DMBA ve DMBA+ α -LA gruplarında düştüğü belirlenmiştir (Bahşi, 2008).

Bulgularımızda, karaciğer dokusunda kontrol grubuna kıyasla, kolesterolün bütün gruplarda azaldığını; D2 ve D3 vitamin seviyelerinin antioksidan grupların çoğunda önemli seviyede azaldığını; α -tokoferol seviyesinin MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında önemli seviyede arttığını; K1 vitamininin bütün gruplarda azaldığını; K2 vitamininin DMBA grubunda belirgin olarak arttığını; retinol seviyesinin DMBA ve MN+DMBA gruplarında arttığını görmekteyiz. Bulgularımız Bahşi (2008)'nin karaciğer dokusuna ait vitamin bulgularıyla kıyaslandığında bazı benzerlikler ve farklılıklar olduğunu görmekteyiz.

Böbrek dokusunda, vitamin düzeyleri üzerine yapılan analizler, kontrol grubuna göre kolesterolün, tüm gruplarda artış gösterdiği; α -tokoferol düzeyinin DMBA ve DMBA+ α -LA grubunda artış gösterdiği; Retinol düzeyinin DMBA ve DMBA+R gruplarında yükseldiği; K1 ve K2 vitamin düzeylerinin DMBA grubunda arttığı; δ -tokoferol'ün DMBA+R grubunda düştüğü, DMBA grubunda yükseldiği; D2 vitamin düzeyinin DMBA ve DMBA+R gruplarında yükseldiği, D3 vitamin düzeyinin ise bu gruplarda azaldığı tespit edilmiştir (Bahşi, 2008).

Bulgularımızda, böbrek dokusunda, kontrol grubuna kıyasla, kolesterolün MN ve SM gruplarında azaldığını; K1 vitamin seviyesinin MN ve SM gruplarında önemli düzeyde arttığını; K2 vitamin seviyesinin bütün gruplarda azaldığını; α -tokoferol'ün SM grubunda düştüğü ve SM+DMBA grubunda yükseldiğini; δ -tokoferol'ün SM+DMBA grubunda düştüğünü; D2 vitamininin MN grubunda arttığını; D3 vitamininin DMBA grubunda arttığını ve retinol'ün MN+DMBA grubunda arttığını, SM grubunda ise azaldığını görmekteyiz. Bulgularımız Bahşi (2008)'in böbrek dokusuna ait bulgularıyla kıyaslandığında bazı benzerlikler ve farklılıklar olduğunu görmekteyiz.

Zinser vd. (2003), 1,25-dihidroksi-vitamin-D3'ün (D3'ün aktif molekülü), 7,12-DMBA ile olan model çalışmalarında in vivo ve in vitro meme kanserinin hücrel gelişimini önlediğini bildirmiştir. D vitamini eksikliği meme kanseri hastalarında yaygındır ve bazı kanıtlar düşük D vitamininin, hastalık gelişimi veya ilerlemesi riskini arttırdığını göstermektedir. D vitamini, meme hücrelerinde, kanseri önleme ile ilgili eylemleri tetiklemektedir. Meme kanserli kadınlarda D vitamini eksikliğinin giderilmesi önerilmektedir (Welsh, 2018).Bulgularımızda meme dokusunda, kontrol grubuna göre, D2 vitamininin SM grubunda arttığı ($p<0.01$); D3 vitamininin SM+DMBA grubunda azaldığı ($p<0.01$) belirlendi. Beyin dokusunda, kontrol grubuna kıyasla, D2 vitamininin MN grubunda arttığı ($p<0.01$); D3 vitamininin SM+DMBA grubunda önemli derecede arttığı ($p<0.001$) tespit edildi.

Karaciğer dokusunda, kontrol grubuna kıyasla, D2 ve D3 vitaminlerinin bütün gruplarda azaldığı bulundu ($p<0.001$; $p<0.05$). Böbrek dokusunda, kontrol grubuna göre, D2 vitamininin MN grubunda arttığı ($p<0.01$); D3 vitamininin ise DMBA grubunda arttığı ($p<0.01$) belirlendi.

Lamson ve Plaza (2003), kimyasal olarak sentezlenen K3 vitamininin (2-metil-1,4-naftokinon), meme kanseri dahil olmak üzere çeşitli karsinomlara karşı güçlü bir antikanser etkiye sahip olduğunu bildirmiştir. Bulgularımızda meme dokusunda, kontrol grubuna kıyasla, K2 vitamininin MN ve SM gruplarında önemli derecede arttığı ($p<0.001$; $p<0.05$); K1 vitamininin, bütün gruplarda azaldığı ($p<0.001$) belirlendi. Beyin dokusunda, kontrol grubuna göre, K2 vitamininin MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında önemli derecede artış gösterdiği ($p<0.05$); K1 vitamininin DMBA ve SM gruplarında belirgin şekilde azaldığı ($p<0.001$) tespit edildi. Karaciğer dokusunda, kontrol grubuna göre, K2 vitamininin, DMBA grubunda artış gösterdiği ($p<0.01$); K1 vitamininin ise bütün gruplarda azaldığı ($p<0.001$) belirlendi. Böbrek dokusunda, kontrol grubuna göre, K2 vitamininin, bütün gruplarda azaldığı ($p<0.001$); K1 vitamininin ise bütün gruplarda arttığı tespit edildi.

He vd. (2018), retinolün, insan meme kanseri hücre hatlarının çoğalması, hücre büyümesi ve farklılaşmasının düzenlenmesinde rol oynadığını belirtmiştir. Meme kanseri sağkalımı ile vitamin A takviyesi arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

A vitamininin en önemli öncül maddesi olan β -karoten'in diyetle alımı ile meme kanseri genel sağkalımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bulgularımızda meme dokusunda kontrol grubuna kıyasla, retinolün antioksidan grupların çoğunda arttığı ($p<0.01$; $p<0.05$) belirlenmiştir. Beyin dokusunda, kontrol grubuna göre, retinolün SM grubunda arttığı ($p<0.01$) bulunmuştur. Karaciğer dokusunda, kontrole göre, retinolün DMBA, MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında arttığı ($p<0.01$; $p<0.05$) tespit edilmiştir. Böbrek dokusunda ise, kontrole göre, retinolün MN+DMBA grubunda arttığı, SM grubunda azaldığı ($p<0.001$) bulunmuştur.

α -tokoferol süksinat, antitümör özellikler gösteren E vitamininin bir lipofilik esteridir. Bir lipit nanopartikülüne yüklenen E vitamininin bir analogu α -tokoferol süksinat ile doksorubisin kombinasyonunun, meme kanseri hücre hatları olan MDA-MB-231 ve 4T1 üzerine sitotoksikite çalışmaları yapılmıştır. Bu iki hücre hattı üzerinde E vitamininin doksorubisin ile olan sinerjik etkisinde, yüksek sitotoksikite gözlemlenmiştir (Fernandes vd., 2018).

Anbuselvam vd. (2007), DMBA ile indüklenen kanserli hayvanlarda, kontroldeki hayvanlara kıyasla, glutatyon, askorbik asit ve α -tokoferol gibi enzimik olmayan antioksidanların azaldığını belirtmiştir. Meme kanseri hücrelerinde yapılan çalışmalar göstermiştir ki α -, γ - ve δ -tokotrienol ve δ -tokoferol, meme kanseri riskini azaltabilen güçlü antiproliferatif ve proapoptotik etkilere sahiptir. Tokotrienoller ve tokoferollerin bu etkilerinden dolayı, vitamin E diyeti ile birlikte meme kanserinin önlenmesi mümkün olabilmektedir (Schwenke, 2002).

Bulgularımıza göre, meme dokusunda kontrol grubuna göre, δ -tokoferol seviyesi DMBA, MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında önemli derecede azalma ($p<0.001$; $p<0.01$) gösterirken; α -tokoferol seviyesi DMBA, MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında belirgin seviyelerde artış ($p<0.001$; $p<0.01$) göstermiştir.

Beyin dokusunda kontrol grubuna göre, δ -tokoferol seviyesi grupların çoğunda azalma ($p<0.01$; $p<0.05$) gösterirken; α -tokoferol seviyesi özellikle MN ve MN+DMBA gruplarında artış ($p<0.001$) göstermiştir. Karaciğer dokusunda, kontrol grubuna kıyasla δ -tokoferol seviyesi MN+DMBA grubunda azalma gösterirken ($p<0.001$); α -tokoferol seviyesi MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında artış ($p<0.001$) göstermiştir. Böbrek dokusunda, kontrol grubuna göre, δ -tokoferol seviyesi antioksidan grupların tümünde azalma ($p<0.001$; $p<0.05$) gösterirken; α -tokoferol seviyesi SM grubunda azalma, SM+DMBA grubunda artış ($p<0.01$) göstermiştir.

Yapılan çalışmalar ergosterolün mikromolar seviyelerinin insan meme kanseri ve çeşitli diğer tümör hücre hatlarına karşı sitotoksik etki gösterdiğini belirtmiştir (Ma vd., 2013; Pluchino vd., 2015). Sitotoksik olmayan seviyelerdeki ergosterolün, oldukça etkili bir şekilde hücrel karsinogeneze müdahale ettiği bulunmuştur (Pluchino vd., 2015). Bulgularımızda, meme dokusunda kontrol grubuna göre, ergosterol seviyesinin SM grubunda önemli seviyede artış gösterdiği ($p<0.001$) bulunmuştur.

Beyin dokusunda, kontrol grubuna göre, ergosterol seviyesinin DMBA grubunda anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$), MN grubunda anlamlı şekilde arttığı ($p<0.05$) gözlenmiştir. Karaciğer dokusunda, kontrol grubuna kıyasla, ergosterol seviyesinin DMBA ve antioksidan grupların çoğunda düştüğü ($p<0.001$; $p<0.05$) tespit edilmiştir. Böbrek dokusunda, kontrol grubuna göre, ergosterol seviyesinin DMBA grubunda azaldığı ($p<0.05$) ve antioksidan grupların çoğunda arttığı ($p<0.001$; $p<0.05$) belirlenmiştir.

Kolesterol biyosentezinin klinik önemine bakıldığında, daha kısa sağkalım ile bağlantılı olan büyük seviyede meme kanserlerinde görüldüğü doğrulanmıştır. Mamosferlerin oluşumu (insan meme tümörleri), de novo kolesterol senteziyle ilişkili proteinlerin ekspresyonunda artışa sebep olmuştur. Kolesterol biyosentez yollarının kimyasal inhibisyonunun ise, mamosfer oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir. Kolesterol biyosentez genlerinin yüksek düzeydeki ekspresyonunun, bazal meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ehmsen vd., 2019). Bulgularımızda, meme dokusunda kontrol grubuna kıyasla, kolesterol seviyesinin bütün gruplarda önemli derecede arttığı ($p<0.001$; $p<0.01$) bulunmuştur. Beyin dokusunda kontrol grubuna göre, kolesterol seviyesinin MN grubunda arttığı ve diğer bütün gruplarda azaldığı ($p<0.001$) tespit edilmiştir. Karaciğer dokusunda, kontrol grubuna göre, kolesterol seviyesinin bütün gruplarda azaldığı ($p<0.001$; $p<0.05$) bulunmuştur. Böbrek dokusunda, kontrol grubuna kıyasla, kolesterol seviyesinin bütün gruplarda azaldığı ($p<0.001$; $p<0.05$) belirlenmiştir.

3.4.3. Enzimatik (CAT, GST, SOD) ve enzimatik olmayan (GSH) antioksidanlar ile MDA Değişimleri

Antioksidan enzimlerden, süperoksit dismutaz ve katalaz, hücrel savunmada serbest radikal hasarına karşı anahtar rol oynamaktadır.

Sitoplazmik süperoksit dismutaz ve katalaz, karsinojen metabolizması boyunca üretilen serbest radikallerden hücreyi koruyan enzimlerdir (Karnam vd., 2017).

Endojen antioksidanlardan, enzim olmayan ve enzim antioksidan savunma sistemleri (örneğin, indirgenmiş glutatyon, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz) hücrelerdeki serbest radikalleri temizleyerek doku hasarını önler veya sınırlar (Schumacker , 2015; Ramirez-Exposito vd., 2017). Süperoksit dismutaz, serbest radikalleri metabolize eder ve süperoksit anyonlarını H_2O_2 'ye dönüştürür, böylece hücreleri lipid peroksidasyonundan korur (Ramirez-Exposito vd., 2017). Katalaz, H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye dönüştürür (Coughlin, 2018).

E vitamini ve C vitamini gibi diyet alımlarından gelen eksojen antioksidanlar, meme kanseri riskini veya hastalığın yavaş ilerlemesini azaltabilecek oksidatif stresin azaltılmasında rol oynayabilmektedir (Skouroliaou vd., 2018).

Hamdy vd. (2016), bir flavanone glikozit olan Hesperidin (HES) ile *Cyperus esculentus* yumruları (Tiger Nut)'nın DMBA'nın kanserojenliğini azaltma etkinliğini değerlendirmişlerdir. Serumdaki MDA seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DMBA ve DMBA+TN gruplarında anlamlı derecede artış gözlenmiştir. DMBA ile karşılaştırıldığında ise, DMBA+HES grubunda önemli derecede azalma görülmüştür. Serum SOD, CAT, GSH-Px aktiviteleri ve GSH seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman DMBA ve DMBA+TN gruplarında anlamlı derecede azalma; DMBA grubuyla karşılaştırıldığında ise DMBA+HES grubunda önemli derecede artma tespit edilmiştir.

TBARS, LPO'dan üretilmektedir ve LPO, oksidatif stresin önemli bir sonucudur ve meme dokusunda yaygın olarak araştırılmıştır (Mundhe vd., 2015).

Mundhe vd. (2015), dişi Sprague-Dawley ratlarda nordihidroguaiaretik asitin (NDGA), DMBA kaynaklı meme kanserindeki anti-tümör potansiyelini araştırmışlardır. Bu çalışmada MDA düzeyi meme kanserinde normal kontrol ratlarına göre anlamlı olarak artmıştır. Aksine, NDGA uygulanması, meme kanseri ratları ile kıyaslandığı zaman, tedavi öncesi gruptaki peroksidasyonu önemli ölçüde azaltmıştır. Antioksidan enzimlerden katalaz ile GSH ve SOD aktivitesi, normal kontrol hayvanları ile kıyaslandığında meme kanserli kontrol hayvanlarının meme dokusunda önemli derecede azalmıştır. Dahası, 5 günlük NDGA'nın ön muamelesi, meme kanserli ratlarla karşılaştırıldığı zaman bu enzimlerin aktivitelerinde kayda değer şekilde iyileşme görülmüştür.

Çoğu tıbbi bitkide alkaloid olarak bulunan berberinin, dişi Sprague Dawley ratlarda DMBA kaynaklı meme kanserine karşı koruyucu etkisi incelenmiştir. DMBA uygulanan gruplarda belirgin derecede lipid peroksidasyonu artmış, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların aktiviteleri ise azalmıştır.

Berberin'in pre ve post- tedavisi DMBA kaynaklı lipid peroksidasyonundaki yükselmelere karşı dikkate değer koruma sağlamış, enzimatik (SOD ve CAT) ve enzimatik olmayan (Vit-C ve GSH) antioksidanların aktivitelerini ise rejenere etmiştir (Karnam vd., 2017).

Gan vd. (2019), *Zingiber officinale* (zencefil)'nin fenolik bileşiği olan zingeron'un MCF-7 meme kanseri hücrelerinde ve DMBA uygulanmış meme kanserli Sprague-Dawley ratlardaki antikanser etkilerini araştırmışlardır. Meme dokusundaki ve plazmadaki analiz sonuçlarına göre, lipid peroksidasyonunu belirten TBARS ve LOOH, kontrole göre DMBA grubunda artmış, DMBA'ya göre ise DMBA+ZO ve ZO gruplarında azalmıştır. E ve C vitaminleriyle, SOD, CAT, GPX, GSH düzeyleri kontrol ile karşılaştırıldığında DMBA+ZO ve ZO gruplarındaki azalma önemsiz iken, DMBA grubunda oldukça önemli oranda düşüş gözlenmiştir. Özetle DMBA-indüklü ratlar normal hayvanlarla karşılaştırıldığında, lipid peroksidasyonu belirgin şekilde yükselmiş ve antioksidanların aktiviteleri azalmıştır.

Oysaki tümör taşıyan hayvanlarla karşılaştırıldığı zaman, lipid peroksidasyonunda dikkate değer azalma ve antioksidanlarda belirgin artış gözlenmiştir.

Arulkumaran vd. (2006), *Semecarpus anacardium* ve *Phyllanthus emblica* ekstraktlarının DMBA ile indüklenmiş meme karsinomlu rat modellerindeki sinerjistik antikanser etkisini incelemişlerdir. DMBA ile uyarılan tedavi edilmemiş meme bezlerinde, lipid peroksidasyon seviyesinde artış ve mitokondriyal enzim aktiviteleri (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz) ile enzimik olmayan antioksidanlarda (glutatyon, C ve E vitaminleri) anormal değişiklikler gözlenmiştir. DMBA uygulanmış ratların mitokondriyal enzim (süksinat dehidrogenaz, malat dehidrogenaz, α -ketoglutarat dehidrogenaz ve izositrat dehidrogenaz) faaliyetlerinde düşüş gözlenmiştir. Buna karşılık, bu iki bitkinin kombinasyonu ile tedavi edilen ratlarda, normal bir lipid peroksit seviyesi ve antioksidan savunma gözlenmiştir.

Batcioglu vd. (2005), E vitamini+Selenyum ve melatoninin, fare beyinlerinde DMBA ile uyarılmış değişikliklere karşı süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx), katalaz (CAT) ve karbonik anhidraz (CA) aktiviteleri ile malondialdehit (MDA) seviyelerine olan koruyucu etkisini araştırmışlardır. DMBA ile muamele edilen grupta kontrole göre, GSHPx, CAT ve CA aktivitelerinde anlamlı derecede azalma ve MDA seviyesinde artış olduğunu belirtmişlerdir. E vitamini+Selenyum, SOD hariç, tamamen ya da kısmen enzim inhibisyonunu onarmıştır. E vitamini+Selenyum ile tedavi edilen grupta lipid peroksidasyonu azalmıştır. Melatonin; SOD, GSHPx ve CAT için daha iyi bir koruma sağlarken, CA etkinliği için kısmi bir koruma sağlamıştır.

Melatonin ile tedavi edilen grupta, MDA olarak ifade edilen lipid peroksidasyonuna karşı koruma, Vitamin E+Se ile sağlanan korumanın biraz altında bulunmuştur. Sonuçlar, Vitamin E+Se ve melatonin her ikisinin de, fare beyininde 7,12-DMBA kaynaklı oksidatif strese karşı kemopreventif etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Gürocak vd. (2012), ratların karaciğer dokusunda DMBA ile uyarılan karsinogenez sonrası, zoledronik asit ile kayısının MDA ve GSH seviyeleri üzerine etkilerini araştırmıştır. Sonuçta zoledronik asit ile kayısının GSH'ı arttırdığını, MDA'yı ise azalttığını ($p<0.05$) gözlemlemişlerdir.

El Kholly vd. (2013), 7,12-DMBA ile indüklenen hepatik toksisiteye karşı şerbetçiotu, biberiye ve kedi pençesi bitkilerinin iyileştirici etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlar DMBA grubunda, karaciğer malondialdehit (MDA) ve hidrojen peroksit seviyelerinde (H_2O_2) artış olduğunu; indirgenmiş glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon-S-transferaz (GST) aktivitelerinde ise önemli bir düşüş olduğunu göstermiştir.

Bano vd. (2018), Meme kanseri hastalarında plazmadaki glutatyon S-transferaz (GST) seviyesini incelemişlerdir.

Sonuçlar sağlıklı bireylere kıyasla meme kanseri hastalarında, GST enzim seviyesinde düşüş olduğunu ortaya koymuş, bu düşüş nedeniyle genel protein seviyesinin de azaldığı bulunmuştur. Kadam vd. (2013), meme kanseri hastalarında oksidatif stresin artmasından dolayı GST düzeyinde önemli bir düşüş kaydetmiştir.

Bahşi ve Yılmaz (2015), α -lipoik asit ve resveratrolün, sıçanlarda 7,12-DMBA ile indüklenen kanser modeline olan etkisini incelemiştir. MDA miktarının, DMBA grubunda arttığını, fakat DMBA+R grubunda azaldığını tespit etmişlerdir. DMBA grubundaki MDA seviyesinin yüksek olmasının, DMBA'nın reaktif radikal molekülleri oluşturarak oksidatif stresi arttırmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.

a) Malondialdehit Değişimleri

Çalışmamızda meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularındaki MDA seviyeleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Bulgularımıza göre, meme dokusunun MDA seviyesine baktığımızda, kontrole kıyasla, DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.001$) görülürken, bazı antioksidan gruplarda istatistiksel açıdan önemli azalmalar ($p<0.01$; $p<0.05$) tespit edilmiştir.

Beyin dokusunun MDA seviyesi incelendiğinde, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı derecede artma ($p<0.05$) belirlenirken, antioksidan grupların bazısında önemli azalmalar ($p<0.01$; $p<0.001$) belirlenmiştir.

Karaciğer dokusunun MDA seviyesi incelendiğinde, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı derecede artma ($p<0.001$) gözlenirken, SM ve SM+DMBA gruplarında önemli azalmalar ($p<0.001$; $p<0.05$) tespit edilmiştir.

Böbrek dokusunun MDA seviyesine bakıldığında, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı düzeyde artma ($p<0.05$) görülürken, antioksidan grupların tümünde önemli derecede azalma ($p<0.001$) belirlenmiştir.

Dolaşımdaki malondialdehitin meme kanserinin ileri evrelerinde, erken evrelere göre daha yüksek miktarda bulunduğu bildirilmiştir (Zarrini vd., 2016). Kontrol hastalarına göre meme kanseri hastalarında, peroksidasyonun bir ürünü ve oksidatif stresin belirteci olan malondialdehitin daha yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (Coughlin, 2018).

Bulgularımızda meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularında, kontrol grubuna göre, lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA seviyesinin, DMBA gruplarında artış göstermesi oksidatif stres ile ilgilidir. Oksidatif stres, meme kanserinin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (Jezierska-Drutel vd., 2013). Ayrıca bulgularımızda, MDA seviyesinin, kontrol grubuna göre antioksidan gruplarda azalma göstermesi sumak ve menengiç'in oksidatif strese karşı hücre savunmasında rol oynadığını göstermektedir.

b) Glutasyon Değişimleri

Çalışmamızda indirgenmiş glutasyon (GSH) düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Meme dokusundaki glutasyon seviyesi kontrol ile kıyaslandığında, DMBA grubunda anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) gösterirken; antioksidan gruplarda önemli derecede artmalar ($p<0.01$; $p<0.001$) göstermiştir.

Beyin dokusundaki glutasyon düzeyi, kontrole kıyasla, DMBA grubunda belirgin seviyede azalma ($p<0.01$) gösterirken; SM+DMBA grubunda da önemli derecede azalma ($p<0.001$) göstermiştir.

Karaciğer dokusundaki glutasyon seviyesi, kontrole kıyasla, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.001$) göstermiştir. Buna karşın, antioksidan grupların bazılarında istatistiksel farklılık gözlenmezken ($p>0.05$), bazılarında ise istatistiksel açıdan anlamlı düşmeler ($p<0.05$; $p<0.01$) tespit edilmiştir.

Böbrek dokusundaki glutasyon seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde düşme ($p<0.05$) göstermiştir. Özellikle MN+DMBA grubunda önemli derecede yükselme ($p<0.001$) görülürken, diğer antioksidan gruplarda da belirgin derecede yükselmeler ($p<0.01$) gözlenmiştir.

GSH eksikliği veya GSH/glutasyon disülfid (GSSG) oranındaki bir azalma, kanserin ilerlemesinde ortaya çıkan oksidatif strese karşı artan bir duyarlılığa neden olurken, çoğu kanser hücrelerinde yüksek GSH seviyeleri antioksidan kapasiteyi ve oksidatif strese karşı direnci arttırmaktadır (Traverso vd., 2013).

Bulgularımızda, meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularındaki glutasyon düzeyleri, kontrol grubuna göre, DMBA gruplarında azalmalar göstermiştir. Bu bağlamda, kanser gruplarında GSH seviyesinin azalması, oksidatif stres oluştuğunun bir göstergesi olabilir.

c) Glutasyon S Transferaz Değişimleri

Çalışmamızda GST düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Meme dokusundaki GST seviyesi, kontrol ile karşılaştırıldığında, DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.01$) gösterirken; antioksidan gruplarda artma ve azalmalar ($p<0.05$; $p<0.01$) belirlenmiştir.

Beyin dokusundaki GST seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.001$) gösterirken; antioksidan grupların çoğunda istatistiksel farklılıkların olmadığı ($p>0.05$) belirlenmiştir.

Karaciğer dokusundaki GST seviyesi, kontrole kıyasla, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.01$) gösterirken; antioksidan gruplarda artış ve azalışlar gözlenmiştir.

Böbrek dokusu GST seviyesi incelendiğinde, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde yükselme ($p<0.05$) görülmüştür. Antioksidan grupların bazılarında istatistiksel farklılıklar görülmezken ($p>0.05$), MN grubunda anlamlı şekilde yükselme ($p<0.05$) görülmüştür.

GST'ler, kanserojen ve reaktif oksijen türlerinin detoksifikasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (Shokrzadeh vd., 2019). Dong vd. (2019), GSTP1 protein seviyesinin, insan meme kanseri hücre hattı MCF-7'de çok düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bulgularımızda, beyin ve karaciğer dokusunda, kontrole kıyasla, DMBA gruplarında GST seviyesinin düşüş göstermesi literatür ile uyumluluk göstermektedir. Meme ve böbrek dokularında ise, kontrol gruplarına göre, DMBA gruplarında yükselmeler kaydedilmiştir. Bu bağlamda, GST'nin bazı dokularda artış göstermesi bazı dokularda ise azalması dokuların detoksifikasyon mekanizmaları ile ilgili olabilir.

d) Katalaz Değişimleri

Çalışmamızda katalaz düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Meme dokusundaki katalaz seviyesi kontrol ile kıyaslandığında, DMBA grubunda önemli derecede azalış ($p<0.01$) gösterirken; antioksidan gruplarda önemli derecede artışlar ($p<0.01$; $p<0.001$) belirlenmiştir.

Beyin dokusundaki katalaz seviyesi kontrole göre, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.01$) göstermiştir. Antioksidan grupların tümünde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar ($p<0.05$; $p<0.01$) gözlenirken, özellikle SM+DMBA grubunda önemli derecede düşme ($p<0.001$) görülmüştür.

Karaciğer dokusundaki katalaz seviyesi kontrol ile kıyaslandığı zaman, DMBA grubunda belirgin derecede artış ($p<0.01$) gözlenirken; MN ve MN+DMBA gruplarında önemli derecede artışlar ($p<0.001$) belirlenmiştir.

Böbrek dokusu katalaz seviyesi kontrole göre, DMBA grubunda belirgin derecede düşme ($p<0.01$) gösterirken; antioksidan grupların çoğunda önemli derecede yükselmeler ($p<0.001$) tespit edilmiştir.

Katalaz oksidatif strese karşı hücre savunmasında önemli bir rol oynar. Katalaz, kökeni aynı olan normal dokularla kıyaslandığında, tümör dokularında sıklıkla azalmaktadır. Bu bağlamda normal sağlıklı olan dokulara göre, insan meme karsinomu hücre hattı olan MCF-7 hücrelerinde katalaz aktivitesinin ciddi bir şekilde azaldığı bildirilmiştir (Glorieux vd., 2018).

Bulgularımızda katalaz seviyesinin meme, beyin ve böbrek dokularında, kontrol grubuna kıyasla, DMBA gruplarında azaldığını görmekteyiz. Bu bağlamda, antioksidan bir enzim olan ve hücre savunmasında rol oynayan katalazın kanser gruplarında aktivitesinin düşmesi, literatür çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

e) Süperoksit Dismutaz Değişimleri

Çalışmamızda SOD düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Meme dokusu SOD seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde artma ($p<0.05$) göstermiştir. Aynı şekilde MN+DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.001$) ve diğer antioksidan gruplarda da anlamlı düzeyde artışlar ($p<0.05$; $p<0.01$) gözlenmiştir.

Beyin Dokusu SOD seviyesi, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı şekilde azalma ($p<0.05$) göstermiştir. MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında ise önemli derecede düşme ($p<0.01$) tespit edilmiştir.

Karaciğer dokusu SOD seviyesi, kontrole kıyasla, DMBA grubunda önemli derecede artma ($p<0.01$) gösterirken; antioksidan gruplarda artma ve azalmalar ($p<0.05$; $p<0.01$) belirlenmiştir.

Böbrek dokusu SOD seviyesi, kontrole kıyasla, DMBA grubunda önemli derecede düşme ($p<0.001$) gösterirken; antioksidan gruplarda artma ve azalmalar ($p<0.05$; $p<0.01$) tespit edilmiştir.

Enzimatik antioksidanlardan olan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin meme kanserindeki rolünü araştıran bir çalışmada, meformin'in ROS seviyelerini anlamlı derecede azalttığı ve SOD izoformlarını upregüle ettiği bulunmuştur (Sharma ve Kumar, 2018). Bulgularımızda, SOD seviyesinin kontrol grubuna kıyasla, beyin ve böbrek dokularının DMBA gruplarında azaldığı görülmektedir. Meme dokusunun antioksidan gruplarında ise, kontrole göre önemli derecede artışlar tespit edilmiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

3.4.4. Protein Değişimleri

Bulgularımıza göre, meme dokusunun total protein analiz sonuçları incelendiğinde, kontrole kıyasla, DMBA grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalış ($p<0.05$); MN+DMBA grubunda önemli derecede artış ($p<0.001$), diğer antioksidan gruplarda ise belirgin artışlar gözlemlenmiştir ($p<0.05$; $p<0.01$).

Beyin dokusu total protein seviyelerine bakıldığında, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı düzeyde azalış ($p<0.05$) gözlenirken; diğer gruplardaki değişimlerin istatistiksel anlamlılık göstermediği ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Karaciğer dokusu total protein seviyeleri incelendiğinde, kontrole kıyasla, DMBA grubunda önemli derecede azalma ($p<0.001$) görülürken; antioksidan grupların çoğunda da anlamlı azalmalar ($p<0.001$) belirlenmiştir.

Böbrek dokusu total protein analiz sonuçları incelendiğinde, kontrole göre, DMBA grubunda anlamlı düzeyde yükselme ($p<0.05$) görülürken; diğer antioksidan grupların çoğunda önemli derecede artışlar ($p<0.01$; $p<0.001$) belirlenmiştir.

Özdemir vd. (2007), Ratların kanında organoselenyum bileşiklerinin DMBA-kaynaklı biyokimyasal değişikliklere karşı düzenleyici etkilerini araştırmışlardır. DMBA uygulaması, total protein, albümin ve globülin seviyelerinde düşüğe neden olurken; organoselenyum bileşiklerinin ise total protein ve albümin seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını belirtmişlerdir.

El Kholly vd. (2013), 7,12-DMBA ile indüklenen hepatik toksisiteye karşı şerbetçiotu, biberiye ve kedi pençesi bitkilerinin iyileştirici etkilerini araştırmışlardır. DMBA grubunda, serum total proteinlerinde, toplam albümin, globulin ve karaciğer toplam proteininde önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Öte yandan DMBA uygulanmış ratlara bu bitkilerin takviyesi ile serum albümin ve globüline ek olarak, serum ve hepatik total proteininde kayda değer şekilde iyileşme görülmüştür.

Bulgularımızda, meme, beyin, karaciğer dokularındaki protein seviyesi, kontrol grubuna kıyasla DMBA gruplarında azalma; meme ve böbrek dokularının antioksidan gruplarında ise artış göstermiştir. Bu bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

3.5. Moleküler Değişimler

Azalmış Bax protein ekspresyonu, meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli karsinomalarda negatif bir prognostik faktördür (Sturm vd., 2000). Bulgularımızda, Bax ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre, DMBA grubunda istatistiksel olarak önemli seviyede düşüş göstermiştir ($p<0.05$). Bax ekspresyon düzeyi, DMBA grubu ile kıyaslandığında ise bazı antioksidan gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı yükselmeler belirlenmiştir ($p<0.05$).

Bcl-2, erken evredeki meme kanserlerinin bütün tipleri için, olumlu prognozun bağımsız bir belirteçidir (Dawson vd., 2010). Bcl-2 protein ekspresyonumeme kanserinde pozitif bir prognostik faktördür. Bcl-2 pozitifliği olan hastalarda (Bcl-2 +) daha iyi sağ kalım görülmesi, östrojen reseptör pozitifliği (ER+) ile olan ilişkisiyle açıklanmaktadır. Dahası, Bcl-2 protein ekspresyonu üçlü negatif meme kanseri alt grubunda da pozitif bir prognostik belirteçtir (Bouchalova vd., 2014). Bulgularımızda, Bcl-2 ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre, DMBA grubunda istatistiksel olarak önemli derecede yükselme ($p<0.05$) göstermiştir. Bcl-2 ekspresyon düzeyi, DMBA ile kıyaslandığında ise, antioksidan grupların çoğunda önemli azalmalar tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Apoptozun düzenlenmesinde görevli kaspazlardan biri olan kaspaz-9, başlatıcı (apikal) kaspazlar grubunda yer almaktadır (Boatright vd., 2003). Kaspaz-9'un aşırı sentezlenmesi ve aktivasyonu apoptozise yol açar. Kanser terapisi tedavilerinin çoğunluğu kaspaz-9 aktivasyonu yoluyla apoptozu başlattığından, kaspaz-9 ifadesinin düzenlenmesi, nörodejeneratif veya habis hastalıklarda apoptozu kontrol etmek için yeni yollar tasarlarırken kullanılabilir (Druškovičvd., 2006).

Bulgularımızda, kaspaz-9 ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre, DMBA grubunda önemli derecede düşme ($p<0.05$) göstermiştir. Kaspaz-9 ekspresyon düzeyi, DMBA ile kıyaslandığında ise, bazı antioksidan gruplarda anlamlı yükselmeler gözlenmiştir ($p<0.05$).

HER2, hücrel çoğalma, farklılaşma, göç ve apoptozisi içeren tirozin kinaz aktivitesiyle ilgili bir transmembran reseptörünü kodlayan proto-onkogendir. HER2/neu ya da c-erbB-2 olarak da bilinen epidermal büyüme faktörü reseptörü 2, olası bir prognostik belirteç olarak dikkat çekmektedir. İnsan meme kanserlerinin %15-30'unda gen amplifikasyonundan dolayı aşırı derecede sentezlenmektedir (Dittrich vd., 2014). Birinci derecede meme kanserlerinde HER2'nin aşırı ekspresyonu agresif tümör, tedaviye direnç ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Mustacchi vd., 2015). Bulgularımızda, HER2 ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre, DMBA grubunda önemli derecede yükselme ($p<0.05$) göstermiştir. HER2 ekspresyon düzeyi, DMBA grubu ile kıyaslandığında ise, antioksidan grupların çoğunda azalmalar belirlenmiştir ($p<0.05$).

Meme karsinomlarının yaklaşık %23'ünde, özellikle de hormon reseptörü negatif yüksek dereceli karsinomalarda p53 değişiklikleri tespit edilmiştir (Wang vd., 2016). Aşırı derecede p53 protein üretimi meme kanserinde kötü prognoz için bir belirteçtir. Meme kanseri üzerine yapılan araştırmalarda p53 ekspresyonu ile yüksek proliferasyon indeksi, yüksek tümör derecesi, ER ve PR yokluğu arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Bu parametrelerin kısa ömür ile bağlantılı olması, p53 pozitifliğinin kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Sirvent vd., 2001). Bulgularımızda p53 ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre, DMBA grubunda önemli derecede düşme ($p<0.05$) göstermiştir. p53 ekspresyon düzeyi, DMBA ile kıyaslandığında ise, antioksidan grupların çoğunda önemli yükselmeler tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Meme kanserlerinde ras onkogenlerinde en sık rastlanan mutasyon aşırı ekspresyondur. H ras'ın artmış ekspresyonu lenf nodu metastazlarında ve ileri histolojik dereceye sahip tümörlerde görülmüştür (Whittaker vd., 1986). İnsan tümörlerinin %30'unda Ras/Raf/MEK/ERK sinyal iletim yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur. Bu iletim yolağı görüldüğü gibi Ras aktivasyonu ile başlamaktadır (Kolch, 2000). Bulgularımızda, Ras ekspresyon düzeyi kontrol grubuna göre, DMBA grubunda istatistiksel farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). Ras ekspresyon düzeyi, DMBA grubu ile kıyaslandığında ise, sadece MN grubunda anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p<0.05$).

Pistacia vera L. türünün hekzan, etil asetat, metanol ve sulu ekstraktlarının sitotoksik etkileri meme adenokarsinomuna (MCF-7) karşı RT-PCR yöntemi ile değerlendirilmiştir. Etil asetat ekstraktının MCF-7 hücrelerinde Bax ekspresyonunu artırdığı, anti-apoptotik Bcl-2 ekspresyonunu ise azalttığı gözlemlenmiştir (Seifaddinipour vd., 2018). Bu sonuçlar, bulgularımızda, DMBA grubuna göre, Bax ekspresyon düzeyinin, bazı antioksidan gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı artışlar ve Bcl-2 ekspresyon düzeyinin ise antioksidan grupların çoğunda önemli azalmalar göstermesi sonucuyla uyumluluk içindedir.

Meme kanserinde Bax proteininin daha düşük ekspresyonu, tümör hücrelerinin apoptozdan kaçınma potansiyelini gösterebilir (Pluta vd., 2011). Bulgularımızda, apoptotik bir aktivatör olan Bax ekspresyon düzeyinin kontrol grubuna göre, DMBA grubunda istatistiksel olarak önemli seviyede düşüş göstermesi, tümör hücrelerinin apoptozdan kaçma potansiyeli ile ilgili olabilir. Krajewski vd. (1995), metastatik meme kanserli ve düşük Bax ekspresyonu olan hastaların kemoterapiye daha az yanıt verdiğini ve genel sağkalımın daha kısa olduğunu tespit etmiştir.

Pistacia atlantica subspecies *kurdica*'dan elde edilen sakız ağacı reçinesinin çeşitli kanser hücre hatlarına karşı antikanser etkileri değerlendirilmiş, Bax'ın up-regülasyonu, Bcl-2 ve kaspaz-9'un ise down-regülasyonu ile gösterilen mitokondriyal bir yolla apoptotik etkilerinin gerçekleştiği belirtilmiştir (Rahman, 2018). Bulgularımızda, DMBA grubuna göre, Bax ekspresyon düzeyinin, bazı antioksidan gruplarda anlamlı artışlar göstermesi Bax'ın apoptotik etkisini göstermektedir. Bcl-2 ekspresyon düzeyinin ise, DMBA grubuna kıyasla, antioksidan grupların çoğunda önemli azalmalar göstermesi Bcl-2'nin anti-apoptotik etkisi ile ilgilidir. Bu bağlamda Bax ve Bcl-2 proteinlerinin ekspresyon düzeyleri ile ilgili bulgularımız Rahman (2018)'in bulgularıyla paralellik göstermektedir.

B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2), bir antiapoptoz proteini ve önemli bir klinik meme kanseri prognostik belirleyicisidir (Eom vd., 2016). Meme tümör dokularında Bcl-2'nin aşırı ekspresyonunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Sierra vd., 2000; Dursun, 2015). Meme kanserinde Bcl-2 pozitif ekspresyonu olan hastalar, genel sağkalım ve nüksüz sağkalım göz önüne alındığında daha iyi bir prognoza sahiptir (Kim vd., 2012).

Bcl-2 pozitif ekspresyonu, hormon tedavisi veya kemoterapi ile tedavi edilen metastatik ve erken meme kanserinde alınan daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir (Tsutsui vd., 2006; Gasparini vd., 1995). Bu bağlamda bulgularımızda, Bcl-2 ekspresyon düzeyinin, kontrol grubuna göre, DMBA grubunda önemli derecede yükselme göstermesi literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Rhus verniciflua ekstraktının, MCF-7 hücreleri üzerindeki antikanser etkisi western blotlama yöntemi ile değerlendirilmiştir. Bu ekstrakt, G1 alt evresinde apoptozu indükleyerek doza bağlı bir şekilde MCF-7 hücrelerinin büyümesini inhibe etmiştir. *R. verniciflua* ekstraktı apoptotik hücrelerin sayısını da önemli ölçüde arttırmış ve p53 ekspresyonunu doza bağlı bir şekilde yükseltmiştir. Ayrıca MCF-7 hücrelerine bu ekstraktın muamelesi, Kaspaz-9 gibi apoptoz ile ilişkili faktörlerin seviyelerini ve Bax: Bcl-2 oranını arttırmıştır. Bulgular bu ekstraktın MCF-7 hücreleri üzerindeki proapoptotik etkisine p53 ve intrinsik mitokondriyal kaskadının aracılık ettiğini göstermiştir (Kim vd., 2019). Bulgularımızda, p53 ve Kaspaz-9 ekspresyon düzeylerinin, DMBA ile kıyaslandığında, antioksidan grupların çoğunda önemli artışlar göstermesi, Kim vd. (2019)'un bulgularıyla uyumluluk içindedir.

Rhus coriaria'nın üç farklı meme kanseri hücre dizisi üzerindeki antikanser etkisini araştırılmıştır.

R. coriaria etanolik ekstraktı bu hücre hatlarının proliferasyonunu zamana ve konsantrasyona bağlı olarak inhibe etmiş ve mutant p53'ü azaltmıştır. *R. coriaria*'nın otofajik hücre ölümü ve senesensi indükleyerek güçlü bir anti-meme kanseri aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur (El Hasasna vd., 2015). P53 mutasyonunun meme kanserinde saptanması, in situ'dan invazif karsinomaya geçişte bir tümör belirteci olarak kullanılabilir. In situ duktal karsinomlarda p53'ün mutasyonu gözlenmemekte, meme karsinogenezinin erken evrelerinde ise p53 mutasyona uğramaktadır (Cattoretti vd., 1998). Bulgularımızda, sumak sulu ekstraktı p53 ekspresyon düzeyini, DMBA grubuna göre arttırmıştır. Bu bulgumuz p53'ün tümör baskılayıcı özelliğini ve hücre döngüsünü düzenleyici işlevini gösterebilir.

Kaspaz-9, DNA hasarı durumunda sitokrom c ve diğer pro-apoptotik faktörlerin mitokondriden salınması ve apoptozom oluşumunu takiben bölünüp aktive olmaktadır (Ferguson vd., 2003). Kaspaz-9, apoptoz etkinleştirici/başlatıcı kaspaz grubunda yer almaktadır (Saraçlıgil, 2015). Bulgularımızda, Kaspaz-9 ekspresyon düzeyi, DMBA ile kıyaslandığında, MN ve SM gruplarında anlamlı yükselmeler gözlenmiştir. Bu bulgumuz, MN ve SM sulu ekstraktlarının Kaspaz-9'u etkinleştirerek apoptoza aracılık ettiğini göstermektedir.

Pistacia atlantica ekstraktının T-47D meme karsinomu hücrelerine karşı, p53 gen ekspresyonu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu ekstraktın, T-47D hücrelerinin proliferasyonu üzerinde önemli bir büyüme inhibitörü olduğu ve p53 gen ekspresyon seviyesini belirgin şekilde azalttığı gözlemlenmiştir (Rezaie vd., 2008). Bulgularımızdaki p53 ekspresyon düzeyi, kontrol grubuna göre, SM+DMBA grubunda istatistiksel yönden anlamlı bir azalma göstermiştir. Bu bulgumuz, Rezaie vd. (2008)'in verileriyle uyumluluk içindedir.

P53 geni, karsinogenlerin neden olduğu DNA'daki hasarı gidermek için aktif hale geçmekte ve hücre apoptoza gitmektedir. Birçok tümörde ve meme kanserinde, p53 genindeki allelerin kaybı ve nokta mutasyonları gösterilmiştir. Meme kanserinde, malign histopatoloji ile 17p'nin kaybı arasında yakın bir bağlantı vardır (Lane, 1992; Norberg vd., 1996; Cattoretti vd., 1998; Sirvent vd., 2001). Bulgularımızda, p53 ekspresyon düzeyi, DMBA ile kıyaslandığında, antioksidan grupların çoğunda önemli yükselmeler tespit edilmiştir. Bu bağlamda, MN+DMBA grubunda p53 ekspresyon düzeyinin, DMBA grubuna göre artması, menengiç bitkisinin, DMBA'nın neden olduğu DNA'daki hasarı gidermek için p53'ü aktif hale geçirip, hücreyi apoptoza yönlendirdiği düşünülebilir.

Yapılan çalışmalarda bir izoflavon olan genistein, insan meme kanseri hücrelerinde HER2'yi down-regüle etmiş (Sakla vd., 2007) ve rat meme tümörlerinde pubertal genistein maruziyetinin ardından HER2'nin azaldığı gözlemlenmiştir (Peng vd., 2010).

De Assis vd. (2011), prepubertal dönemde genistein diyeti uygulanan farelerde, HER2 protein seviyesini western blot ile tespit etmiş ve meme tümörlerinde HER2 ekspresyon seviyesinin düştüğünü belirlemişlerdir.

Bulgularımızda, HER2 ekspresyon düzeyi, DMBA grubu ile kıyaslandığında, antioksidan grupların çoğunda azalmalar belirlenmiştir. Bu bağlamda, HER2 ekspresyon seviyesine ait bulgularımızın literatür ile paralellik gösterdiğini görmekteyiz.

Trastuzumab(Herceptin) 'ın *Nicotiana benthamiana*'dan saflaştırılması sağlandıktan sonra, HER2 reseptörü için bu bitki kaynaklı trastuzumab'ın özgülüğü herceptin ile karşılaştırılmış ve western immüno blot yöntemiyle doğrulanmıştır. Yapılan analizler, bitki kaynaklı trastuzumab ile herceptin'in HER2'yi aşırı eksprese eden meme kanseri hücreleri (SK-BR-3) üzerinde benzer, in vitro antiproliferatif etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Grohs vd., 2010). Bulgularımızda DMBA grubuna göre, HER2 ekspresyon düzeyinin SM, MN ve MN+DMBA gruplarında azalma göstermesi, sumak ve menengiç'in sulu ekstraktlarının antiproliferatif etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

Rhus verniciflua ekstraktının, MCF-7 insan meme kanseri hücreleri üzerindeki antikanser etkisini, AMP ile aktive edilen protein kinaz sinyal yolağı vasıtasıyla gerçekleştirdiği bulunmuş ve bu ekstraktın Bax'ın ekspresyonu ile p53'ün fosforilasyonunu arttırdığı belirlenmiştir (Lee vd., 2014). Bulgularımızda, DMBA grubuna göre, antioksidan grupların Bax ve p53 ekspresyonunu artırması, sumak ve menengiç'in sulu ekstraktlarının apoptozise aracılık ettiğini gösterebilir.

Zingiber officinale (zencefil)'nin fenolik bileşiği olan zingeron'un MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine antikanser özelliği incelenmiştir. Western blot analiz sonuçlarına göre, kontrol grubunda Bcl-2 ekspresyonu artmış, Bax ekspresyonu ise azalmıştır. Aksine zingeron (5, 10 ve 15 µM) uygulanan hücrelerde antiapoptotik proteinlerde düşüş, proapoptotik proteinlerin ekspresyonunda artış gözlenmiştir (Gan vd., 2019).

Bulgularımızda Bax ekspresyon düzeyinin, DMBA grubu ile kıyaslandığında, bazı antioksidan gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı yükselmeler göstermesi; Bcl-2 ekspresyon düzeyinin ise, antioksidan grupların çoğunda önemli azalmalar göstermesi Gan vd. (2019)'un bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Meme kanserlerinde ras onkogenlerinde en sık rastlanan mutasyon aşırı ekspresyondur. H ras'ın artmış ekspresyonu lenf nodu metastazlarında ve ileri histolojik dereceye sahip tümörlerde görülmüştür (Whittaker vd., 1986). *Mangifera zeylanica*'dan (Anacardiaceae) elde edilen chloromangifer-amide bileşiği, MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanseri hücrelerinde, Ras sinyal genlerinin tümünün down-regülasyonunu sağlamıştır (Ediriweera vd., 2016).Bulgularımızda Ras ekspresyon düzeyi, DMBA grubu ile kıyaslandığında ise, sadece MN grubunda anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Bu bulgumuz Ediriweera vd. (2016)'nin bulgusuyla paralellik göstermektedir.

3.6. Histopatolojik Değişimler

Bulgularımıza göre DMBA grubunda; 6 tane invaziv duktal karsinom, 2 tane İnsitu karsinom, 2 tane de intraduktal hiperplazi gözlenmiştir. Sumak+DMBA grubunda 2 tane invaziv duktal karsinom, 1 tane İnsitu karsinom, 1 tane de duktal adenokarsinom tespit edilmiştir. Menengiç+DMBA grubunda ise 3 tane invaziv duktal karsinom, 2 tane İnsitu karsinom belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre en yüksek oranda karsinom DMBA grubunda gözlenirken, Sumak+DMBA grubunda Menengiç+DMBA grubuna göre daha az karsinom gözlendiği bulunmuştur. Dolayısıyla sumak bitkisinin antikanserojen özelliğinin menengiç'ten daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Zingiber officinale (zencefil)'nin fenolik bileşiği olan zingeron'un MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine antikanser özelliği incelenmiştir. Meme dokusunun histopatolojik değerlendirmesi kontrol ve DMBA indüklü ratlarda yapılmıştır. DMBA-indüklü kanser taşıyan hayvanların duktal epiteliyal dokusundaki değişimler invaziv duktal adenokarsinoma olduğunu göstermiştir. Zingeron ile tedavi edilmiş tümör taşıyan hayvanlarda, daha iyi bir duktal yapı, tümördeki dejenerasyonla açıklanmıştır. Kontrol ve sadece zingeron uygulanan ratlarda ise düzenli duktal epiteliyal yapı gözlenmiştir (Gan vd., 2019).

Karnam vd. (2017), berberinin ratlarda DMBA kaynaklı meme kanserine karşı koruyucu etkisini araştırmışlardır. Deney ve kontrol gruplarında meme dokusundan alınan kesitlerin histolojik analizlerini gerçekleştirmişlerdir. Kanser taşıyan ratların meme dokusu kesitlerinde, lobüler alveoler hiperplazi ile proliferatif lezyonlar görülmüştür. Öte yandan DMBA uygulanan grupta mitoz, perisantral nekroz ve pleomorfizm gözlenmiştir.

Berberin ile önceden tedavi edilen hayvanlarda, lobüler alveoler hasar azalmış ve normale yakın bir yapı görülmüştür; berberinle sonradan tedavi edilen hayvanlarda ise lobüler alveolar hasardaki azalma daha hafif gözlenmiştir.

Minari vd. (2016), *Mucuna pruriens*'in sulu yaprak ekstraktının DMBA-kaynaklı meme kanserli dişi albino ratlardaki antiproliferatif potansiyelini araştırmışlardır. Meme dokusunun histolojik kesitlerine bakıldığında, pozitif kontrol grubu ratlarda normal hücreli seröz bezler görülmüştür. DMBA-indüklü meme kanserli negatif kontrol grubu ratlarda, stromal fibrozis ile çevrelenen serömüköz bezlerin atrofisi görülmüştür. DMBA+50 mg *M. pruriens* uygulanan ratlarda seröz ve müsinoz bezlerin hiperplazisi; DMBA+100 mg *M. pruriens* uygulanan ratlarda yağ dokusu ve periduktal stromal fibrozis ile çevrelenen bezlerin atrofisi; DMBA+200 mg *M. pruriens* uygulanan ratlarda stromal fibrozis ile çevrelenen serömüköz bezlerin atrofisi; DMBA+300 mg *M. pruriens* uygulanan ratlarda ise yağ dokusu ile çevrelenen bezlerin atrofisi gözlemlenmiştir.

Dişi albino farelerin meme dokularında, DMBA-kaynaklı hücre proliferasyonu üzerine *Annona muricata*'nın kemopreventif etkisi araştırılmıştır.

Fare meme dokularının histolojik kesitleri incelenmiştir. Pozitif kontrol grubunda normal epidermal doku, ter bezleri, yağ bezleri, alveoler kanal ve terminal bronşiol gözlenmiştir. DMBA ile indüklenen grupta lobüler alveoler hiperplazi görülmüştür. DMBA+ *A. muricata*'nın 50 mg etanolik ekstraktı uygulanan grupta proliferatif yağ bezleri ve lobüler alveoler hiperplazi; DMBA+ *A. muricata*'nın 100 mg etanolik ekstraktı uygulanan grupta lobüler alveoler hiperplazi; DMBA+ *A. muricata*'nın 200 mg etanolik ekstraktı uygulanan grupta lobüler alveoler hiperplazi, fibrokistik değişim ve DMBA-kaynaklı fibroadenomatoid hiperplazi saptanmıştır (Minari ve Okeke, 2014).



4. SONUÇLAR

Sonuç olarak, *Pistacia terebinthus* L. subsp. *palaestina* (Boiss.) Engler. (Çedene, menengiç) ve *Rhus coriaria* L. (Sumak) sulu ekstraktlarının, DMBA uygulanmış dişi sıçanlarda meme kanserine karşı etkili olabileceğini söyleyebiliriz. Bunu destekleyen moleküler bulgularımıza baktığımızda, DMBA grubundaki kanserli sıçanlara kıyasla, proapoptotik bir protein olan Bax ekspresyon düzeyinin antioksidan grupların çoğunda arttığını; antiapoptotik bir protein olan Bcl-2 ekspresyon düzeyinin sumak ve menengiç gruplarında azaldığını; apoptoz etkinleştirici bir protein olan kaspaz-9 ekspresyon düzeyinin sumak ve menengiç gruplarında arttığını; bir proto-onkogen olan HER2 ekspresyon düzeyinin antioksidan grupların çoğunda azaldığını; bir tümör baskılayıcı gen olan p53 ekspresyon düzeyinin antioksidan grupların çoğunda arttığını; mutasyonlarla onkogenik özellik kazanabilen Ras protein ekspresyon düzeyinin ise menengiç grubunda azaldığını görmekteyiz.

Çalışmamızda DMBA, MN+DMBA ve SM+DMBA gruplarında bulunan 15'er sıçana 80 mg/kg 7,12-Dimetilbenz [a] antrasen uygulanmıştır.16 haftalık süre sonundaki sağkalım oranlarına baktığımızda DMBA grubunda 15 sıçandan 4'ünün öldüğünü; MN+DMBA grubunda 15 sıçandan 3'ünün öldüğünü; SM+DMBA grubunda ise 15 sıçandan 1'inin öldüğünü görmekteyiz. Bu açıdan sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının meme kanserli sıçanlarda sağkalım oranlarını arttırdığını söyleyebiliriz.

Histopatolojik bulgularımıza baktığımızda, DMBA grubunda hayatta kalan 11 sıçandan 8'inde karsinom; MN+DMBA grubunda hayatta kalan 12 sıçandan 5'inde karsinom; SM+DMBA grubunda ise hayatta kalan 14 sıçandan 4'ünde karsinom görmekteyiz. Bu bağlamda oransal olarak bu grupların karsinomlarına baktığımızda, en yüksek karsinom oranının DMBA grubunda olduğunu görmekteyiz. SM+DMBA grubundaki karsinom oranının ise, MN+DMBA grubundaki karsinom oranından daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu açıdan sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının, sıçanların meme kanserine yakalanma oranını düşürmüştür diyebiliriz. Ayrıca meme kanserli sıçanlarda sumak bitkisinin menengiç bitkisine göre daha etkili olduğunu söyleyebiliriz.

Biyokimyasal bulgularımıza baktığımızda, meme, beyin, karaciğer ve böbrek dokularında, kontrol grubuna göre, lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan MDA seviyesinin, DMBA gruplarında artış gösterdiğini; antioksidan gruplarda azalma gösterdiğini görmekteyiz. Bu sonuçlar, sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının meme kanserinde oksidatif strese karşı rol oynayabileceğini göstermektedir. Meme, beyin, karaciğer dokularındaki protein seviyesine baktığımızda ise, kontrol grubuna kıyasla DMBA gruplarında azalma, meme ve böbrek dokularının antioksidan gruplarında ise artış gözlenmiştir.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, sumak ve menengiç sulu ekstraktlarının diyetle eklenmesiyle meme kanserli hastalarda olumlu etkilerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu bitki ekstraktlarının tıbbi olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- Aebi, H. (1984). Catalase Invitro. *Methods In Enzymology*. 105, 121-126.
- Abbas, S., Chang-Claude, J., Linseisen, J. (2009). Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *International journal of cancer*, 124, 250-255.
- Abu-Reidah, I. M., Ali-Shtayeh, M. S., Jamous, R. M., Arráez-Román, D., Segura-Carretero, A. (2015). HPLC–DAD–ESI-MS/MS screening of bioactive components from *Rhus coriaria* L.(Sumac) fruits. *Food chemistry*, 166, 179-191.
- Abu-Shanab, B., Adwan, G., Abu-Safiya, D., Adwan, K., Abu-Shanab, M. (2005). Antibacterial activity of *Rhus coriaria* L. Extracts growing in Palestine. *J Islamic Uni. Gaza (Natural Sciences Series)*. 13,147-153.
- American Cancer Society. (2012). Cancer Facts and Figures.
- Anbuselvam C., Vijayavel K., Balasubramanian M.P. (2007). Protective effect of *Operculina turpethum* against 7,12-dimethylbenz(a)anthracene induced oxidative stress with reference to breast cancer in experimental rats. *Chemico Biological Interactions*. 168, 229 - 36.
- Anwer, T., Sharma, M., Khan, G., Iqbal, M., Ali, M. S., Alam, M. S., Safhi, M.M., Gupta, N. (2013). *Rhus coriaria* ameliorates insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) rats. *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research*. 70,861-867.
- Arulkumar, S., Ramprasath, V.R., Shanthi, P., Sachdanandam, P. (2006). Restorative effect of Kalpaamruthaa, an indigenous preparation, on oxidative damage in mammary gland mitochondrial fraction in experimental mammary carcinoma. *Molecular and cellular biochemistry*, 291, 77-82.
- Athamneh, K.N. (2016). Anti-Breast cancer effect of *Rhus Coriaria* extract. *Theses*. Paper 331. United Arab Emirates University Scholarworks@UAEU.
- Aydıntuğ, S. (2004). Meme Kanserinde Erken Tanı, *Sürekli Eğitim Tıp Dergisi*, Ankara, 13, 226.
- Bahşi, M. (2008). 7,12-DMBA Uygulanan Yaşlı Sıçanların Doku ve Serumlarında Resveratrol ve α -Lipoik Asit'in Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri. Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, *Doktora Tezi*, Biyoloji Anabilim Dalı.
- Bahşi, M., Yılmaz, Ö. (2015). Effects of α -lipoic acid and resveratrol on rats cancer model induced by 7, 12-DMBA. *Biological Diversity and Conservation*. 8, 1-6.
- Bano, A., Tahir, H. M., Sherawat, H., Mutlib, M., Arshad, M., Qazi, M. A., Naseem, S., Rabia Ishaq, R., Liaqat, I. (2018). Levels of Monooxygenases and Glutathione S-Transferases in Breast Cancer Patients. *Punjab University Journal of Zoology*, 33, 199-203.
- Batcioglu, K., Karagözler, A. A., Ozturk, I. C., Genc, M., Bay, A., Ozturk, F., Aydogdu, N. (2005). Comparison of chemopreventive effects of Vitamin E plus selenium versus melatonin in 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mouse brain damage. *Cancer Detection and Prevention*, 29, 54–58.
- Beers, R.F., and Sizer, I.W. (1952). A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.*, 195: 133-140
- Bell, J.G., Cowey, C.B., Adron, J.W. and Shanks, A.M. (1985). Some effects of vitamin E and selenium deprivation on tissue enzyme levels and indices of tissue peroxidation in rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *British Journal of Nutrition*, 53: 149–157.
- Białek, A., Zagrodzki, P., Tokarz, A. (2016). Chemometric analysis of the interactions among different parameters describing health conditions, breast cancer risk and fatty acids profile in serum of rats supplemented with conjugated linoleic acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*, 106, 1-10.
- Blois, M.S. (1958). Antioxidant determination by the use of a stable free radical, *Nature*, 181, 1199-1200.

- Boatright, K.M., Renatus, M., Scott, F.L., Sperandio, S., Shin, H., Pedersen, I.M., Ricci, J.E., Edris, W.A., Sutherland, D.P., Green, D.R., Salvesen, G.S. (2003). A unified model for apical caspase activation. *Mol Cell*. 11, 529-41.
- Bouchalova, K., Kharashvili, G., Bouchal, J., Vrbkova, J., Megova, M., Hlobilkova, A. (2014). Triple negative breast cancer - BCL2 in prognosis and prediction. Review. *Current drug targets*. 15, 1166-75.
- Bougnoux, P., Chajes, V., Lanson, M., Hacene, K., Body, G., Couet, C., Le Floch, O. (1992). Prognostic significance of tumor phosphatidylcholine stearic acid level in breast carcinoma. *Breast Cancer Res. Treat.* 20, 185-194.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68, 394-424.
- Cabioğlu, N. (2012). Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF)-Meme Hastalıkları Kitabı. *Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Bölüm 1: Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi*. 3-13.
- Cancer Genome Atlas Network (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490, 61.
- Cattoretti, G., Rilke, F., Andreda, S., Mato, L.D.A., Delia, D. (1998). p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer*. 41.178-183.
- Cleator, S., Heller, W., Coombes, R.C. (2007). Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol*. 8(3),235-44.
- Chakraborty, A., Ferk, F., Simić, T., Brantner, A., Dušinská, M., Kundi, M., Hoelzl, C., Nersesyan, A., Knasmüller, S. (2009). DNA-protective effects of sumach (*Rhus coriaria* L.), a common spice: results of human and animal studies. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 661, 10-17.
- Christie, W.W. (1990). *Gas chromatography and lipids*, The Oil Pres, Glaskow.
- Christie, W.W. (1992). Preparation of fatty acid methyl esters. *Inform*. 3, 1031–1034.
- Çakılcıoğlu, U., Türkoğlu, İ., Kürşat, M. (2007). Harput (Elazığ) Ve Çevresinin Etnobotanik Özellikleri. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları*.
- Coşkun, G., Özgür, H., 2011. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20: 145-158.
- Coughlin, S. S. (2018). Oxidative Stress, Antioxidants, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer Initiation and Progression. *Journal of environment and health sciences*, 4, 55-57.
- Davis, P.H. (1967). Flora Of Turkey and the East Aegean Islands. *University of Edinburg*. Cilt:2.
- Dawson, S.J., Makretsov, N., Blows, F.M., Driver, K.E, Provenzano, E., Le Quesne, J., Baglietto, L., Severi, G., Giles, G.G., McLean, C.A., Callagy, G., Green, A.R., Ellis, I., Gelmon, K., Turashvili, G., Leung, S., Aparicio, S., Huntsman, D., Caldas, C., Pharoah, P. (2010). BCL2 in breast cancer: a favourable prognostic marker across molecular subtypes and independent of adjuvant therapy received. *British Journal of cancer*. 103, 668-75.
- De Assis, S., Warri, A., Benitez, C., Helferich, W., Hilakivi-Clarke, L. (2011). Protective effects of prepubertal genistein exposure on mammary tumorigenesis are dependent on BRCA1 expression. *Cancer Prevention Research*. 4, 1436-1448.
- De La Puente-Yagüe, M., Cuadrado-Cenzual, M. A., Ciudad-Cabañas, M. J., Hernández-Cabria, M., Collado-Yurrita, L. (2018). Vitamin D: And its role in breast cancer. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 34, 423-427.
- Demir, E., Yılmaz, Ö. (2014). Streptozotosin ile Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanlarda acı badem yağının serum ve eritrositlerdeki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 18, 13-21.

- Dickson, R.B, Lippman, M.E. (1997). Cancer of the breast. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Fifth Edition, Ed: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1541-1557.
- Dittrich, A., Gautrey, H., Browell, D., Tyson-Capper, A. (2014). The HER2 signaling network in breast cancer-like a spider in its web. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 19, 253–70.
- Dong, X., Yang, Y., Zhou, Y., Bi, X., Zhao, N., Zhang, Z., Li, L., Hang, Q., Zhang, R., Chen, D., Cao, P., Yin, Z., Luo, L. (2019). Glutathione S-transferases P1 protects breast cancer cell from adriamycin-induced cell death through promoting autophagy. *Cell Death & Differentiation*, 26, 2086-2099.
- Druškovič, M., Šuput, D., Milisav, I. (2006). Overexpression of Caspase-9 Triggers Its Activation and Apoptosis in Vitro. *Croat Med J*. 47, 832–840.
- Dursun, H.M. (2015). TGF- β , Hesperidin ve Kuersetinin MCF-7 Hücresinin uPA Aktivitesi Üzerine Ve PAI-1 Ekspresyonuna Etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
- Eberlin, L.S., Ferreira, C.R., Dill, A.L., Ifa, D.R., Cooks, G. (2011). Desorption electrospray ionization mass spectrometry for lipid characterization and biological tissue imaging. *Biochem Biophys Acta*. 1811, 946-60.
- Ediriweera, M. K., Tennekoon, K. H., Adhikari, A., Samarakoon, S. R., Thabrew, I., De Silva, E. D. (2016). New halogenated constituents from *Mangifera zeylanica* Hook. f. and their potential anti-cancer effects in breast and ovarian cancer cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 189, 165-174.
- Ehmsen, S., Pedersen, M. H., Wang, G., Terp, M. G., Arslanagic, A., Hood, B. L., Conrads, T.P., Leth-Larsen, R., Ditzel, H.J. (2019). Increased Cholesterol Biosynthesis Is a Key Characteristic of Breast Cancer Stem Cells Influencing Patient Outcome. *Cell reports*, 27, 3927-3938.
- El Banna, N., Hatem, E., Heneman-Masurel, A., Léger, T., Baille, D., Vernis, L., Garcia, C., Martineau, S., Dupuy, C., Vagner, S., Camadro, J.M., Huang, M.E. (2019). Redox modifications of cysteine-containing proteins, cell cycle arrest and translation inhibition: Involvement in vitamin C-induced breast cancer cell death. *Redox biology*, 26, 101290.
- El Hasasna, H., Athamneh, K., Al Samri, H., Karuvantevida, N., Al Dhaheri, Y., Hisaindee, S., Ramadan, G., Al Tamimi, N., AbuQamar, S., Eid, A., Iratni, R. (2015). *Rhus coriaria* induces senescence and autophagic cell death in breast cancer cells through a mechanism involving p38 and ERK1/2 activation. *Scientific Reports*. 5, 13013.
- El Hasasna, H., Saleh, A., Al Samri, H., Athamneh, K., Attoub, S., Arafat, K., Benhalilou, N., Alyan, S., Viallet, J., Dhaheri, Y.A., Eid, A., Iratni, R. (2016). *Rhus coriaria* suppresses angiogenesis, metastasis and tumor growth of breast cancer through inhibition of STAT3, NF κ B and nitric oxide pathways. *Scientific Reports*. 6, 21144.
- El Kholy, W., Serag, H., Zakaria, A., El Metwaly, A. (2013). The Potency of some natural products on dimethyl benz (a) antheracene (DMBA) induced hepatotoxicity in rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 53, 1036– 1048.
- Elman, G.I. (1959). Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Bioc.*, 70-77.
- Eom, Y. H., Kim, H. S., Lee, A., Song, B. J., & Chae, B. J. (2016). BCL2 as a subtype-specific prognostic marker for breast cancer. *Journal of breast cancer*. 19, 252-260.
- Erdoğan, Ş., Ergin, M., Tuncer, İ. (2003). Meme Karsinomunda c-erbB-2 Onkogeninin Yeri. 12, 157.
- Erhan, Y., Kumar, V., Cotran, R.S., Robins, S.L. (Ed). (2013). *Temel Patoloji*. 9. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 623-635.
- Ersöz, M. (2007). İnsan Meme Kanseri (MCF 7) ve Fare Fibroblast (L-929) Hücre Kültürlerinde Poliakrilik Asidin Toksisitesinin İncelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı. *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul: Yıldız Teknik Üniversitesi.
- Evans, T.R.J, Rowlands, M.G., Law, M., Coombes, R.C. (1994). Intratumoral oestrone sulphatase activity as a prognostic marker in human breast carcinoma. *Br J Cancer*, 69, 555-561.
- Feng, M., Feng, C., Yu, Z., Fu, Q., Ma, Z., Wang, F., Wang, F., Yu, L. (2015). Histopathological alterations during breast carcinogenesis in a rat model induced by 7, 12-Dimethylbenz (a)

- anthracene and estrogen-progestogen combinations. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8, 346-357.
- Ferguson, H. A., Marietta, P. M., Van Den Berg, C. L. (2003). UV-induced apoptosis is mediated independent of caspase-9 in MCF-7 cells A MODEL FOR CYTOCHROME c RESISTANCE. *Journal of Biological Chemistry*, 278, 45793-45800.
- Fernandes, R. S., Silva, J. O., Seabra, H. A., Oliveira, M. S., Carregal, V. M., Vilela, J. M. C., Andrade, M.S., Townsend, D.M., Colletti, P.M., Leite, E.A., Cardoso, V.N., Ferreira, L.A.M., Rubello, D., Barros, A.L.B. (2018). α -Tocopherol succinate loaded nano-structured lipid carriers improves antitumor activity of doxorubicin in breast cancer models in vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1348-1354.
- Fornier, M., Esteva, M., Seidman, A.D. (2000). Trastuzumab in combination with chemotherapy for the treatment of metastatic breast carcinoma. *Semin Oncol*, 27, 38.
- Gan, H., Zhang, Y., Zhou, Q., Zheng, L., Xie, X., Veeraraghavan, V. P., Mohan, S. K. (2019). Zingerone induced caspase-dependent apoptosis in MCF-7 cells and prevents 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary carcinogenesis in experimental rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, e22387.
- Garland, C., Garland, F., Gorham, E., Lipkin, M., Newmark, H., Mohr, S.B., Holick, M.F. (2006). The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*. 96, 252-61.
- Gasparini, G., Barbareschi, M., Doglioni, C., Palma, P. D., Mauri, F. A., Boracchi, P., Bevilacqua, P., Caffo, O., Morelli, L., Verderio, P. (1995). Expression of bcl-2 protein predicts efficacy of adjuvant treatments in operable node-positive breast cancer. *Clinical cancer research*, 1, 189-198.
- Ge, Y., Chen, Z., Kang, Z. B., Cluette-Brown, J., Laposata, M., Kang, J. X. (2002). Effects of adenoviral gene transfer of C. elegans n-3 fatty acid desaturase on the lipid profile and growth of human breast cancer cells. *Anticancer Research*, 22, 537-544.
- Gelmann, E.P. (1998). Oncogenes in human breast Cancer. In *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant Diseases*. Vol I. Ed: Bland KI, Copeland EM. WB Saunders Company, USA, 499-517.
- Germano, M.P., Pasqualo, R.D., Angelo, V., Catania, S., Silvari, V., Costa, C. (2002). Evaluation of Extracts and Isolated Fraction from Capparis spinosa L. Buds as an Antioxidant Source. *J. Agric. Food Chem.* 50, 1168-1171.
- GLOBOCAN. (2018). Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer. (gco.iarc.fr).
- Glorieux, C., Sandoval, J. M., Dejeans, N., Nonckreman, S., Bahloula, K., Poirel, H. A., Calderon, P. B. (2018). Evaluation of potential mechanisms controlling the catalase expression in breast cancer cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 10.
- Gradašević-Gubaljević, J., Srabović, N., Jevrić-Čaušević, A., Softić, A., Rifatbegović, A., Mujanović-Mustedanagić, J., Dautović, E., Smajlović, A., Mujagić, Z. (2018). Serum levels of oxidative stress marker malondialdehyde in breast cancer patients in relation to pathohistological factors, estrogen receptors, menopausal status, and age. *Journal of Health Sciences*. 8, 154-161.
- Grohs, B. M., Niu, Y., Veldhuis, L. J., Trabelsi, S., Garabagi, F., Hassell, J. A., Mc Lean, M.D., Hall, J. C. (2010). Plant-produced trastuzumab inhibits the growth of HER2 positive cancer cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 58, 10056-10063.
- Guerrero-Beltrán, C. E., Calderón-Oliver, M., Tapia, E., Medina-Campos, O. N., Sánchez-González, D. J., Martínez-Martínez, C. M., Ortiz-Vega, K.M., Franco, M., Pedraza-Chaverri, J. (2010). Sulforaphane protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicology letters*, 192(3), 278-285.
- Gürocak, Ş., Karabulut, A.B., Otlu, Ö., Özgör, D., Karadağ, N. (2012). Dmba İle İndüklenen Rat Karaciğer Dokusunda Radyasyon, Kayısı ve Zoledronik Asidin Etkisinin Araştırılması, *24th National Biochemistry Congress*. Konya, 37.
- Hammamieh, R., Jett, M. (2008). Potential roles for inhibitors of arachidonic acid metabolism in prevention and treatment of breast cancer. *Future Lipidology*, 3, 265-271.

- Hamdy, S. M., Sayed, O. N., Latif, A. K. M. A., Abdel-Aziz, A. M., Amin, A. M. (2016). Hesperidin and tiger nut reduced carcinogenicity of DMBA in female rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 83, 718-724.
- Hara, A., Radin, N.S. (1978). Lipid extraction of tissues with a low-toxicity solvent. *Analytical Biochemistry*, 90, 420-426.
- Hasija, K., Bagga, H.K. (2005). Alterations of serum cholesterol and serum lipoprotein in breast cancer of women. *Indian J. Clin. Biochem.*20, 61-66.
- He, J., Gu, Y., Zhang, S. (2018). Vitamin A and Breast Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer*, 18, 1389-1400.
- Hilvo, M., Denkert, C., Lehtinen, L., Muller, B., Brockmoller, S., Seppanen-Laakso, T., Budczies, J., Bucher, E., Yetukuri, L., Castillo, S., Berg, E., Nygren, H., Sysi-Aho, M., Griffin, J.L., Fiehn, O., Loibl, S., Richter-Ehrenstein, C., Radke, C., Hyötyläinen, T., Kallioniemi, O., Iljin, K., Oresic, M. (2011). Novel theranostic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression. *Cancer Res.*71, 3236-3245.
- Hughes-Fulford, M., Li, C.F., Boonyaratanakornkit, J., Sayyah, S. (2006). Arachidonic acid activates phosphatidylinositol 3-kinase signaling and induces gene expression in prostate cancer. *Cancer Res.* 66, 1427-1433.
- İçen, M.S., Karakuş, F., Tosun, E., Yılmaz, K. (2015). Antiproliferative Potential of Pistacia terebinthus L. on Breast Cancer Cell Lines. *Conference: Gazi Pharma Symposium Series*.
- Jezierska-Drutel, A., Rosenzweig, S.A., Neumann, C.A. (2013). Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. *Adv Cancer Res* 119, 107-125.
- Kadam, C.Y., Abhang, S.A. (2013). Evaluation of serum levels of reduced glutathione, glutathione-transferase and nitric oxide in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy. *Ijrcrar.*,5, 51-57.
- Karataş, F., Karatepe, M., Baysar, A. (2002). *Anal Biochem*, 311, 76-79.
- Kavak, D., Altıok, E., Bayraktar, O., Ülkü, S. (2010). *Pistacia terebinthus* extract: As a potential antioxidant, antimicrobial and possible β -glucuronidase inhibitor. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic.* 64, 167-171.
- Kawashima, M., Iwamoto, N., Kawaguchi-Sakita, N., Sugimoto, M., Ueno, T., Mikami, Y., Terasawa, K., Sato, T.A., Tanaka, K., Shimizu, K., Toi, M., 2013. High-resolution imaging mass spectrometry reveals detailed spatial distribution of phosphatidylinositols in human breast cancer. *Cancer Sci.*, 104, 1372-9.
- Karmali, R.A., Marsh, J., Fuchs, C. (1984). Effect of Omega-3 Fatty Acids on Growth of a Rat Mammary Tumor. *Journal of the National Cancer Institute*, 73, 457-461.
- Karnam, K.C., Ellutla, M., Bodduluru, L. N., Kasala, E. R., Uppulapu, S. K., Kalyankumarraju, M., Lahkar, M. (2017). Preventive effect of berberine against DMBA-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 207-214.
- Kim, H.S., Moon, H. G., Han, W., Yom, C. K., Kim, W. H., Kim, J. H., Noh, D. Y. (2012). COX2 overexpression is a prognostic marker for Stage III breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 132, 51-59.
- Kim, J.Y., Park, K., Jung, H.H., Lee, E., Cho, E.Y., Lee, K.H., Bae, S.Y., Lee, S.K., Kim, S.W., Lee, J.E., Nam, S.J., Ahn, J.S., Im, Y.H., Park, Y.H. (2016). Association between mutation and expression of TP53 as a potential prognostic marker of triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat.* 48,1338-50.
- Kim, M.S., Lee, C.W., Kim, J. H., Lee, J.C., An, W.G. (2019). Extract of *Rhus verniciflua* Stokes Induces p53-Mediated Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 9.
- Kitamura, T., Itoh, M., Noda, T., Matsuura, M., Wakabayashi, K. (2004). Combined effects of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selective inhibitors on intestinal tumorigenesis in adenomatous polyposis coli gene knockout mice. *Int. J. Cancer.*109, 576-580.

- Kolch, W. (2000). Meaningful relationships: The regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J.* 351, 289-305.
- Kosar, M., Bozan, B., Temelli, F., Baser, K.H.C. (2007). Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria L.*) extracts. *Food Chemistry*.103, 952-959.
- Krajewski, S., Blomqvist, C., Franssila, K., Krajewska, M., Wasenius, V. M., Niskanen, E., Nordling, S., Reed, J. C. (1995). Reduced expression of proapoptotic gene BAX is associated with poor response rates to combination chemotherapy and shorter survival in women with metastatic breast adenocarcinoma. *Cancer research*, 55, 4471-4478.
- Kulisic-Bilusic, T., Schmöller, I., Schnäbele, K., Siracusa, L., and Ruberto, G. (2012). The anticarcinogenic potential of essential oil and aqueous infusion from caper (*Capparis spinosa L.*) *Food Chemistry*. 132, 261–267.
- Laemmli, U.K. (1970). Cleavage of Structural Proteins During The Assembly of The Head of Bacteriophage T4, *Nature*, 227, 680-685.
- Lamson, D.W., Plaza, S.M. (2003). The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 8, 303-318.
- Lane, D.P. (1992). P53; guardian of the genome. *Nature*. 358, 15-16.
- Lee, E.J., Oh, S.Y., Sung, M.K., 2012. Luteolin exerts anti-tumor activity through the suppression of epidermal growth factor receptor-mediated pathway in MDA-MB-231 ER-negative breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*. 50, 4136-4143.
- Lee, J. O., Moon, J. W., Lee, S. K., Kim, S. M., Kim, N., Ko, S. G., Kim H.S., Park, S. H., 2014. *Rhus verniciflua* Extract Modulates Survival of MCF-7 Breast Cancer Cells through the Modulation of AMPK-Pathway. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37, 794-801.
- Li, J.M., Li, K.L., Gao, J.L., Guo, X.F., Lu, M.Q., Li, Z.H., Li, D. (2018). Maternal exposure to an n-3 polyunsaturated fatty acid diet decreases mammary cancer risk of female offspring in adulthood. *Food & function*, 9(11), 5768-5777.
- Lintig, F.C., Dreilinger, A.D., Varki, N.M., Wallace, A.M., Casteel, D.E., Boss, G.R. (2000). Ras activation in human breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 62, 51-62.
- Lopez-Cervantes, J., Sanchez-Machado, D.I. and Rios-Vazquez, N.J. (2006). High performance liquid chromatography method for the simultaneous quantification of retinol, alpha-tocopherol, and cholesterol in shrimp waste hydrolysate. *Journal of Chromatography A*, 1105, 135–139.
- Lowry, O.H., Rosenbrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J. (1951). Protein measurement with the Folin-phenol reagent. *The Journal of Biochemistry*, 193, 265-277.
- Lykkesfeldt, J. (2007). Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clin Chim Acta*. 380, 50-8.
- Ma, L., Chen, H., Dong, P., Lu, X. (2013). Anti-inflammatory and anticancer activities of extracts and compounds from the mushroom *Inonotus obliquus*. *Food Chemistry*, 139, 503-508.
- Menard, S., Tagliabue, E., Campiglio, M., Pupa, S.M. (2000). Role of HER2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol*,182(2): 150.
- Minari, J. B., Ogar, G. O., Bello, A. J. (2016). Antiproliferative potential of aqueous leaf extract of *Mucuna pruriens* on DMBA-induced breast cancer in female albino rats. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 17, 331-343.
- Minari, J. B., Okeke, U. (2014). Chemopreventive effect of *Annona muricata* on DMBA-induced cell proliferation in the breast tissues of female albino mice. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 15, 327-334.
- Mizushima, N., Levine, B. (2010). Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol*. 12,823-830.
- Mohammadi, S., Kouhsari, S. M., Feshani, A. M. (2010). Antidiabetic properties of the ethanolic extract of *Rhus coriaria* fruits in rats. *Daru: journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 18, 270-275.

- Mosesson, Y., Yarden, Y. (2004). Oncogenic growth factor receptors: implications for signal transduction therapy. *Semin Cancer Biol.* 14, 262-270.
- Mundhe, N.A., Kumar, P., Ahmed, S., Jamdade, V., Mundhe, S., Lahkar, M. (2015). Nordihydroguaiaretic acid ameliorates cisplatin induced nephrotoxicity and potentiates its anti-tumor activity in DMBA induced breast cancer in female Sprague–Dawley rats. *International Immunopharmacology*.28,634–642.
- Mustacchi, G., Biganzoli, L., Pronzato, P., Montemurro, F., Dambrosio, M., Minelli, M., Molteni, L., Scaltriti, L. 2015. HER2-positive metastatic breast cancer: a changing scenario. *Crit Rev Oncol Hematol.* 95, 78-87.
- Mutch, D.G., Di Saia, P. J. (2012). Genes and Cancer. Genetic Counseling and Clinical Management. In *Clinical Gynecologic Oncology: Eighth Edition*. 561-596. Elsevier Inc.
- National Breast Cancer Foundation Inc. (2020). <https://www.nationalbreastcancer.org/other-types-of-breast-cancer>. 01.02.2020.
- Nasar-Abbas, S. M., Halkman, A. K. (2004). Antimicrobial effect of water extract of sumac (*Rhus coriaria* L.) on the growth of some food borne bacteria including pathogens. *International Journal of Food Microbiology*.97,63–69.
- Norberg, T., Jansson, T., Sjogren, S., Martensson, C., Adereasson, I. (1996). Overview on human breast cancer with focus on prognostic and predictive factors with special attention on the tumour suppressor gene p53. *Acta Oncologica.* 35,96-102.
- Ohkawa, H., Ohishi, N. and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*.95, 351-358.
- Özdemir, I., Selamoglu, Z., Ates, B., Gok, Y., Yilmaz, I. (2007). Modulation of DMBA-induced biochemical changes by organoselenium compounds in blood of rats. *Indian J Biochem Biophys.* 44, 257-9.
- Panchenko, L.F., Brusov, O.S., Gerasimov, A.M. and Loktaeva, T.D. (1975). Intramitochondrial localization and release of rat liver superoxide dismutase. *Febs Letters*, 55, 84–87.
- Panico, A., Cardile, V., Santagati, N. A., Messina, R. (2009). Antioxidant and protective effects of Sumac Leaves on Chondrocytes. *Journal of Medicinal Plants Research*.3,855–861.
- Panis, C., Victorino, V. J., Herrera, A. C. S. A., Cecchini, A. L., Simão, A. N. C., Tomita, L. Y., Cecchini, R. (2016). Can breast tumors affect the oxidative status of the surrounding environment? A comparative analysis among cancerous breast, mammary adjacent tissue, and plasma. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016, 9.
- Pasquini, L., Petrucci, R., Riccioni, A., Petronelli, U. (2006). Sensitivity and Resistance of Human Cancer Cells to TRAIL. Mechanisms and Therapeutical Perspectives. *Cancer Therapy.* 4, 47-72.
- Pinho, R.A., Andrades, M.E., Oliveira M.R., Pirola, A.C., Zago M.S., Silveira, P.C.L., Dal-Pizzol, F., Moreira, J.C.F. (2006). Imbalance in SOD/CAT activities in rat skeletal muscles submitted to treadmill training exercise, *Cell Biology International*, 30, 848-853.
- Pluchino, L. A., Liu, A. K. Y., Wang, H. C. R. (2015). Reactive oxygen species-mediated breast cell carcinogenesis enhanced by multiple carcinogens and intervened by dietary ergosterol and mimosine. *Free Radical Biology and Medicine*, 80, 12-26.
- Pluta, P., Smolewski, P., Pluta, A., Cebula-Obrzut, B., Wierzbowska, A., Nejc, D., Robak, T., Kordek, R., Gottwald, L., Piekarski, J., Jeziorski, A. (2011). Significance of Bax expression in breast cancer patients. *Polish Journal of Surgery.* 83, 549-553.
- Pourahmad, J., Eskandari, M. R., Shakibaei, R., Kamalinejad, M. (2010). A search for hepatoprotective activity of aqueous extract of *Rhus coriaria* L. against oxidative stress cytotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 854-858.
- Qiu, Y., Zhou, B., Su, M., Baxter, S., Zheng, X., Zhao, X., Yen, Y., Jia, W. (2013). Mass spectrometry-based quantitative metabolomics revealed a distinct lipid profile in breast cancer patients. *International journal of molecular sciences*, 14, 8047-8061.
- Rahman, H. S. (2018). Phytochemical analysis and antioxidant and anticancer activities of mastic gum resin from *Pistacia atlantica* subspecies *kurdica*. *OncoTargets and therapy*, 11, 4559-4572.

- Ramírez-Expósito, M. J., Urbano-Polo, N., Dueñas, B., Navarro-Cecilia, J., Ramírez-Tortosa, C., Martín-Salvago, M. D., Martínez-Martos, J. M. (2017). Redox status in the sentinel lymph node of women with breast cancer. *Upsala journal of medical sciences*, 122, 207-216.
- Rayne, S., Mazza, G. (2007). Biological activities of extracts from sumac (*Rhus* spp.): A review. *Plant. Food. Hum. Nut.* 62,165–175.
- Rennó, A. L., Alves-Júnior, M., Schwab, N. V., Eberlin, M. N., Schenka, A. A., Sussulini, A. (2017). Lipid mapping by desorption electrospray ionization mass spectrometry in a murine breast DMBA carcinogenesis model. *International Journal of Mass Spectrometry*, 418, 86-91.
- Rezaie, P.F., Fouladdel, S., Kamrani, Y.Y., Asgari, T., Amin, G.R., Gaffari, S.M., Azizi, E. (2008). Pistacia atlantica extract effects on p53, MEN1 and CCND1 expression in breast carcinoma T-47D cells in comparison to Doxorubicin. *The Febs Journal*. 275, 99- 437.
- Rosen, P.R. (2001). Rosen's breast pathology. 2nd ed. *Philadelphia, PA*: Lippincott Williams and Wilkins.
- Peng, J.H., Zhu, J.D., Mi, M.T., Li, F.J., Cai, L., Dong, J.Z., Zhang, H.X., Zhao, Y., Xue, R.L. (2010). Prepubertal genistein exposure affects erbB2/Akt signal and reduces rat mammary tumorigenesis. *Eur J Cancer Prev.* 19, 110-119.
- Pethe, V., Shekhar, P.V. (1999). Estrogen inducibility of c-Ha-ras transcription in breast cancer cells. Identification of functional estrogen-responsive transcriptional regulatory elements in exon 1./intron 1 of the cHa ras gene. *J. Biol Chem.*274, 30969-30978.
- Pluta, P., Smolewski, P., Pluta, A., Cebula-Obrzut, B., Wierzbowska, A., Nejc, D., Robak, T., Kordek, R., Gottwald, L., Piekarski, J., Jeziorski, A. (2011). Significance of Bax expression in breast cancer patients. *Pol Przegl Chir.* 83, 549-53
- Sakla, M.S., Shenouda, N.S., Ansell, P.J., MacDonald, R.S., Lubahn, D.B. (2007). Genistein affects HER2 protein concentration, activation, and promoter regulation in BT-474 human breast cancer cells. *Endocrine.* 32, 69-78.
- Sánchez-Machado, D.I., López-Hernández, J. and Paseiro-Losada, P. (2002). High performance liquid chromatographic determination of alpha-tocopherol in macro algae. *Journal of Chromatography A*, 976, 277–284.
- Saraçlıgil, B. (2015). D Vitamininin Mcf-7 Meme Kanseri Hücresi Metabolizması Üzerine Etkisi. *Tıpta Uzmanlık Tezi*. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
- Sayek, İ. (2001). *Genel Cerrahi*, Güneş Kitapevi. 41-43.
- Scherma, M. E., Madduduli, G., Silva, R. A., Garay, M. I., Repossi, G., Brunotto, M., Pasqualini, M. E. (2017). The effects of ω -6 and ω -3 fatty-acids on early stages of mice DMBA submandibular glands tumorigenesis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 125, 48-55.
- Schmidt, C.M., Wang, Y., Wiesnauer, C. (2003). Novel combination of cyclooxygenase-2 and MEK inhibitors in human hepatocellular carcinoma provides a synergistic increase in apoptosis. *J. Gastrointest. Surg.* 7, 1024-1033.
- Schroeder, C. P., Yang, P., Newman, R. A., Lotan, R. (2004). Eicosanoid metabolism in squamous cell carcinoma cell lines derived from primary and metastatic head and neck cancer and its modulation by celecoxib. *Cancer biology & therapy*, 3, 847-852.
- Schumacker, P.T. (2015). Reactive oxygen species in cancer: a dance with the devil. *Cancer Cell.*27, 156–157.
- Schwenke, D.C. (2002). Does lack of tocopherols and tocotrienols put women at increased risk of breast cancer. *Journal of Nutritional Biochemistry.*13, 2–20.
- Shabbir, A. (2012). *Rhus coriaria* linn, a plant of medicinal, nutritional and industrial importance: A review. *J Anim. Plant Sci.* 22,505-512.
- Shah, F. D., Shukla, S. N., Shah, P. M., Patel, H. R., & Patel, P. S. (2008). Significance of alterations in plasma lipid profile levels in breast cancer. *Integrative cancer therapies.* 7, 33-41.

- Sharma, P., Kumar, S. (2018). Metformin inhibits human breast cancer cell growth by promoting apoptosis via a ROS-independent pathway involving mitochondrial dysfunction: Pivotal role of superoxide dismutase (SOD). *Cellular Oncology*, 41, 637-650.
- Sheokand, S., Navik, U., Bansal, A. K. (2019). Nanocrystalline solid dispersions (NSD) of hesperetin (HRN) for prevention of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA)-induced breast cancer in Sprague-Dawley (SD) rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 128, 240-249.
- Shokrzadeh, M., Ahangar, N., Mohammadpour, A., Golmohammadzadeh, G. (2019). A Review of GENETIC Polymorphism of GSTs (Glutathione-s Transferase) Genes in Breast Cancer. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 1-12.
- Sierra, A., Castellsague, X., Escobedo, A., Lloveras, B., Garcia-Ramirez, M. (2000). Bcl-2 with loss of apoptosis allows accumulation of genetic alteration: a pathway to metastatic progression in human breast cancer. *Int J Cancer*. 89, 142-147.
- Sirvent, J.J., Fortuno, M.A., Olona, M., Orti, A. (2001). Prognostic value of p53 protein expression and clinicopathological factors in infiltrating ductal carcinoma of the breast. *A study of 192 patients Histol Histopathol*. 16, 99-106.
- Skouroliakou, M., Grosomanidis, D., Massara, P., Kostara, C., Papandreou, P., Ntountaniotis, D., Xepapadakis, G. (2018). Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *European journal of nutrition*, 57, 2133-2145.
- Song, Z., Shao, C., Feng, C., Lu, Y., Gao, Y., Dong, C. (2016). Association of glutathione S-transferase T1, M1, and P1 polymorphisms in the breast cancer risk: a meta-analysis. *Therapeutics and clinical risk management*, 12, 763-769.
- Sturm, I., Papadopoulos, S., Hillebrand, T., Benter, T., Lück, H. J., Wolff, G., Dörken, B., Daniel, P. T. (2000). Impaired BAX protein expression in breast cancer: mutational analysis of the BAX and the p53 gene. *International journal of cancer*, 87, 517-521.
- Tesoriere, L., Butera D, Gentile C, Livrae MA. (2007). Bioactive Components of Caper (*Capparis spinosa* L.) from Sicily and antioxidant Effects in a Red Meat Simulated Gastric Digestion. *J Agric Food Chem*. 55, 8465-8471.
- Theillet, C., Liderecu, R., Escot, C., Hutzell, P., Brunet, M., Gest, J., Schlom, J., Callahan, R. (1986). Loss of a cHaras-1 allele and aggressive human primary breast carcinomas. *Cancer Res*. 46, 4776-4781.
- Topçu, G., Ay, M., Bilici, A., Sarıkürkcü, C., Öztürk, M., Ulubelen, A. (2007). A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry*, 103, 816-822.
- Toyokuni, S., Okamoto, K., Yodoi, J., Hiai, H. (1995). Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS letters*, 358, 1-3.
- Traverso, N., Ricciarelli, R., Nitti, M., Marengo, B., Furfaro, A. L., Pronzato, M. A., Marinari, U.M., Domenicotti, C. (2013). Role of glutathione in cancer progression and chemoresistance. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 972913.
- Tsutsui, S., Yasuda, K., Suzuki, K., Takeuchi, H., Nishizaki, T., Higashi, H., Era, S. (2006). Bcl-2 protein expression is associated with p27 and p53 protein expressions and MIB-1 counts in breast cancer. *BMC cancer*. 6, 187.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Daire Başkanlığı (2016). Türkiye Kanser Kontrol Programı, 1. Baskı, Ankara.
- Türkoğlu, S. (2011). *Pistacia terebinthus*, *Salvia multicaulis*, *Morus alba*'nın Antioksidan Kapasitelerinin Belirlenmesive Oksidatif Stres Oluşturulmuş Ratlarda BazıBiyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri. *Doktora tezi*. Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim dalı.
- Tvrzicka, E., Vecka, M., Stankova, B. and Zak, A. (2002). Analysis of fatty acids in plasma lipoproteins by gas chromatography flame ionisation detection Quantative aspects. *Analytica Chimica Acta*, 465, 337-350.
- Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Projesi. (2004). T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, Başkent Üniversitesi.

URL-1,2020.<http://www.genecards.org> , 15.1.2020

- Var, G. (2016). Sol Meme Kanserli Hastaların Radyoterapisinde Derin İnciriyum Tekniği İle Kalp-Akciğer Dozlarının Ve Klinik Pnömoni Oranının Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*. Trakya Üniversitesi, Edirne.
- Verzele, M., Delahaye, P. and Van Damme, F. (1985). Determination of the tanning capacity of tannic acids by high-performance liquid chromatography, *J. Chromatogr.* 362, 363-372.
- Volpi, A., Nanni, O., De Paola, F., Granato, A.M., Mangia, A., Monti, F. (2003). HER2 expression and cell proliferation: prognostic markers in patients with node-negative breast cancer. *Journal of clinical oncology*,21(14), 2708-2712.
- Wang, D., de-la-Paz, O. I. V., Zhai, J. X., Liu, D. W. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Tumor Biology*, 34, 3509-3517.
- Wang X, Stolla M, Ring BZ, Yang Q, Laughlin TS, Rothberg PG, Skinner K, G Hicks D. (2016). p53 alteration in morphologically normal/benign breast tissue in patients with triple-negative high-grade breast carcinomas: breast p53 signature? *Human pathology*. 55, 196-201.
- Welsh, J. (2018). Vitamin D and breast cancer: Past and present. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 177, 15-20.
- Whittaker, J.L., Walker, R.A., Varley, J.M. (1986). Differential expression of cellular oncogenes in benign and malignant human breast tissue. *Int J Cancer*. 38, 651-655.
- Wu, C., Dill, A.L., Eberlin, L.S., Cooks, R.G., Ifa, D.R. (2013). Mass spectrometry imaging under ambient conditions. *Mass Spectrom Rev.* 32, 218-43.
- Wulaningsih, W., Sagoo, H., Hamza, M., Melvin, J., Holmberg, L., Garmo, H., Malmström H, Lambe M, Hammar N, Walldius G, Jungner I, Van Hemelrijck M. (2016). Serum calcium and the risk of breast Cancer: findings from the Swedish AMORIS study and a meta-analysis of prospective studies. *International journal of molecular sciences*, 17, 1487.
- Yazlıhan, N., Yılmaz, H.H. (2007). Türkiye' de Meme Kanseri: Ekonomik Etkinlik ve Maliyet Etkililik.
- Yerlikaya, A., Dokudur, H., (2009). Protein yıkımının önemi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35, 93-99.
- Yılmaz, O., Keser, S., Tuzcu, M., Guvenc, M., Cetintas, B., Irtegun, S., Tastan, H., Sahin, K. (2009). A Practical HPLC Method to Measure Reduced (GSH) and Oxidized (GSSG) Glutathione Concentrations in Animal Tissues. *Journal of Animal And Veterinary Advances*. 8 (2), 343-347.
- Zargham, H., Zargham, R. (2008). Tannin extracted from Sumac inhibits vascular smooth muscle cell migration. *MJM*.11,119-123.
- Ziegler, R.G., Hoover, R.N., Pike, M.C., Hildesheim, A., Nomura, A.M., West, D.W., Wu-Williams, A.H., Kolonel. L.N., Horn-Ross, P.L., Rosenthal, J.F., Hyer, M.B. (1993). Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst.* 85, 1819-1827.
- Zinser, G. M., McEleney, K., & Welsh, J. (2003). Characterization of mammary tumor cell lines from wild type and vitamin D3 receptor knockout mice. *Molecular and cellular endocrinology*, 200, 67-80.

ÖZGEÇMİŞ

Figen ERDEM ERİŞİR

KİŞİSEL BİLGİLER

Doğum Yeri : Elazığ
Doğum Yılı : 1987
Uyruğu : T.C.
Adres : Merkez /ELAZIĞ
E-posta : figenerdem1453@gmail.com
Yabancı Diller : İngilizce (Yökdil: 70 / YDS: 70)

EĞİTİM BİLGİLERİ

Yüksek Lisans : “*Sideritis vulcanica* Hub. - Mor. (Lamiaceae) Türünün (Endemik) Taksonomik Yönden İncelenmesi” Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Botanik Anabilim Dalı, 2013.
Danışman: Prof. Dr. Harun EVREN
Lisans : Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 2007-2011
Lise : Elazığ Hıdır Sever Lisesi, Elazığ, 2004

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

- ✓ Spektrofotometre, ışık Mikroskobu, otoklav, santrifüj, etüv, homojenizatör gibi laboratuvar cihazları.
- ✓ Malondialdehit, glutasyon, total protein, süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon S transferaz, glutasyon redüktaz, DPPH gibi biyokimyasal parametrelerin spektrofotometrik ölçümleri.
- ✓ SPSS programı, MS Office programları

AKADEMİK FAALİYETLER

Makaleler:

1. **Erdem, F.**, Doğan, G., Kıran, Y., Evren, H. (2017). Morphological, anatomical, palynological and karyological characters of endemic *Sideritis vulcanica* Hub.-Mor. (Lamiaceae) from Turkey. *International Journal of Nature and Life Sciences*. 1, 1-11
2. Kirecci, O.A., Ozsahin, A.D., Yılmaz, O., **Erdem, F.**, Sarigul, H. (2017). Heavy metals (chromium, copper, lead, and aluminum) on some biochemical parameters in *Saccharomyces cerevisiae* culture medium. *Fresenius Environmental Bulletin*. 26, 2179-2189.
3. Özcan, G., Demir, E., Yılmaz, Ö., **Erdem Erişir, F.**, Zengin, H. (2019). Effect of vanillic acid against oxidative stress induced by glyphosate in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biological Diversity and Conservation*. 12, 34-43.

Bildiriler:

1. **Erdem Erişir, F.**, Yılmaz, Ö., 2019. Biochemical effects of sumac and terebinth on kidney tissue in 7,12-Dimethyl Benz[A]Anthracene (DMBA) induced breast cancer in rats. V. International Congress On Vocational & Technical Sciences. January 24-27, Cairo/EGYPT. (Sözlü Sunum).
2. Türk, G., Sönmez, M., Gür, S., Güngör, İ.H., Cinkara, S.D., Acısu, T.C., Arkalı, G., **Erişir, F.**, Yüce, A., Kaya, Ş.Ö., Yılmaz, Ö., 2019. Effect of C60 fullerene water soluble (FWS, C60HyFn) nanoparticles supplemented to ram semen during freeze- processing on

sperm viability, oxidative stress, amino acids and fatty acids. 4th ISANH Middle East Antioxidants World Congress-Oman, March 4-5, 2019.

3. **Erdem, F.**, Yılmaz, Ö., Özcan, G., 2017. Kültür ortamında glifosat toksikolojisine karşı vanilikasitin antioksidan ve biyokimyasal etkisi. International Conference on Multidisciplinary, Science, Engineering and Technology, (IMESET'17 Bitlis) Oct 27-29, Bitlis (Sözlü Sunum).
4. Özsağın, A.D., Kanbay, S., Yılmaz, O., **Erdem, F.**, 2017. Effect of the insecticide imidacloprid on some biochemical parameters in *Saccharomyces cerevisiae*. International Conference on Multidisciplinary, Science, Engineering and Technology (IMESET'17 Bitlis) Oct 27-29, Bitlis.
5. **Erdem, F.**, Ak, G., Zengin, H., Yılmaz, Ö., 2017. Antioxidant and biochemical effect of rosmarinic acid against glyphosate toxicology added to culture medium of *Saccharomyces cerevisiae*. Edirne XIII. Congress of Ecology and Environment With International Participation, UKECEK-2017, Edirne, Türkiye, 12 - 15 Eylül 2017.
6. Kireççi OA, Yılmaz Ö, Sarıgül H, **Erdem F**, Özsağın Kireççi AD, 2016. Farklı ağır metallerin (Cr, Cu, Pb, Al) *Saccharomyces cerevisiae* mayasında antioksidan enzimler üzerine etkileri. Ulusal Biyoloji Kongresi.

Projeler:

1. FÜBAP, FF.18.14: Deneysel Meme Kanseri Modelinde Sumak ve Menengiç'in HER 2, P53, Bcl-2, Bax, Kaspaz-9 ve Ras Proteinlerinin Ekspresyonu ile Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Terapötik Etkileri (Doktora Tezi Araştırma Projesi), 2020.
2. FÜBAP, FF.18.19: Bitki Büyüme Düzenleyicilerinin *Saccharomyces cerevisiae* Modellerinde Biyokimyasal Etkilerinin İncelenmesi, 2018.
3. FÜBAP, FF.17.24: 7,12 Dimetilbenz[a]antrasen ile Oluşturulan Karaciğer ve Böbrek Hasarında Curcumin ile Resveratrolün Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi, 2017.
4. FÜBAP, FF.16.20: Protein Sentezinde Kullanılan Amino Asitlerin, FID Dedektörlü Gaz Kromatografi ile Kantitatif Analizi, 2016.