

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA THYMUS VULGARIS
VE THYMBRA SPICATA EKSTRAKLARININ ANTİTÜMÖR
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

TARIK SALMAN

ORCID: 0000-0001-7911-6978

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

Moleküler Tıp Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

**İZMİR
NİSAN 2024**

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2013970078

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA THYMUS VULGARIS
VE THYMBRA SPICATA EKSTRAKLARININ ANTİTÜMÖR
AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

TARIK SALMAN

ORCID: 0000-0001-7911-6978

MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI

Moleküler Tıp Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hilal Koçdor

ORCID: 0000-0002-6935-3993

**İZMİR
NİSAN 2024**

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Meme Kanseri Hücre Hatlarında *Thymus Vulgaris* ve *Thymbra Spicata* Ekstraktlarının Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında telif hakları ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim

İmza

Adı/Soyadı: Tarık SALMAN

Tarih : 20.03.2024

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bir bilim insanı olarak bana etik ve bilimsel çalışma konusunda tüm bilgi ve deneyimini aktaran, farklı bakış açıları ile onkoloji alanında kendimi geliştirmeme yardımcı olan, her zaman desteğini veren, bir öğrencisi olmaktan ve beraber çalışmaktan her zaman şeref duyduğum değerli danışman hocam Prof. Dr. Hilal KOÇDOR'a

Tezimde kullanılan ekstrelerin hazırlanmasına destek olan Prof. Dr. Raziye ÖZTÜRK'e, ekstrelerin yapım aşamasında çok emeği olan Aylin ÖNER'e

Tezimde yer alan deneysel tüm çalışmalarımın bana destek olan arkadaşlarım Arzu YILDIRIM, Yağmur KAYA ve Ezel BİLDİK'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımda ve doktora eğitim sürecinin her anında desteğini esirgemeyen bana her zaman güç veren değerli eşim Doç. Dr. Yasemin SEVİM SALMAN'a çok teşekkür ederim.

Çalışmamıza verdikleri destekten İzmir Onkoloji Derneği'ne (İZOG) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Meme Embriyoloji:.....	4
2.2 Meme Anatomisi.....	5
2.3 Memenin Bileşenleri.....	5
2.4 Kan Dolaşımı	7
2.5 Lenfatik sistem.....	7
2.6 Meme Fizyolojisi	8
2.7 Meme Kanseri.....	9
2.8 Meme Kanserlerinin Sınıflandırılması	10
2.8.1. Moleküler Sınıflandırma	10
2.8.2. Histopatolojik Sınıflandırma	11
2.9 Meme Kanseri Etiyolojisi	12
2.9.1 Cinsiyet	12
2.9.2 Yaş	13
2.9.3 Kalıtsal Faktörler	13

2.9.4 Obezite	13
2.9.5 Alkol tüketimi	15
2.9.6. Sigara Kullanımı.....	16
2.9.7. Menarş ve Menopoz	16
2.9.8 Üreme öyküsü ve Emzirme.....	17
2.9.9 Fiziksel Aktivite ve Beslenme	17
2.9.10 Endojen Östrojen ve Hormonal tedavi	17
2.10. <i>Thymus vulgaris</i>	18
2.11. <i>Thymbra spicata</i>	18
2.12. Paklitaksel.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Araştırmanın Tipi	21
3.2 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı.....	21
3.3 Çalışma Materyali.....	21
3.4 Araştırmanın Değişkeni	21
3.5. Veri Toplama Araçları	22
3.5.1 Projede Kullanılan Cihazlar ve Kullanım Amaçları	22
3.5.2. Projede Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kullanım Amaçları	22
3.6. Uygulanacak Yöntemler	24
3.6.1. Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması	25
3.6.1.1. <i>Thymbra Spicata</i>	25
3.6.1.2. <i>Thymus Vulgaris</i>	25
3.6.2. Hücre Kültürü	25
3.6.2.1. Hücrelerin Kültürü İdamesi.....	26
3.6.2.2. Hücrelerin Pasajlanması	26

3.6.2.3. Hücrelerin Dondurulması.....	26
3.6.2.4. Hücrelerin Çözülmesi	27
3.6.2.5. Hücrelerin Sayılması	27
3.6.3. Hücre Canlılık Testi	27
3.6.3.1. Yöntemin Prensibi.....	27
3.6.3.1. Standard Kemoterapötik Ajan ve Bitki Ekstrelerin Hazırlanması	28
3.6.3.2. Deney prosedürü	28
3.6.4. Yara İyileşme Analizi (Wound Healing Assay)	29
3.6.4.1. Yöntemin Prensibi.....	29
3.6.4.2. Deney Prosedürü	30
3.6.5. Soft Agar Koloni Formasyon (Sferoid-3D) Analizi	30
3.6.5.1. Yöntemin Prensibi.....	30
3.6.5.2. Deney Prosedürü	30
3.6.5.2.1. Bottom Layer	30
3.6.5.2.1. Top Layer	30
3.6.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Tayini	31
3.6.6.1. Deney Prosedürü	31
3.6.7. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi.....	31
3.6.8. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	32
3.6.9. Etik Kurul Onayı.....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. Canlılık Analizi Bulguları.....	33
4.2. Yara İyileşme Analizi.....	34
4.3. Soft Agaroz Koloni Formasyon (3D-Sferoid) Analizi.....	36
4.4. Oksidatif Stres İndeksi Analizi	38

5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	53
EK1: ETİK KURUL ONAYI.....	53
EK2: TEZ İLE İLİŞKİLİ MAKALELER ve BİLDİRİLER	57
EK3: ARBİS ÖZGEÇMİŞ.....	72



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Meme kanserinin moleküler sınıflandırılması	11
Tablo 2. Araştırma Planı.....	21
Tablo 3. Projede Kullanılan Cihazlar ve Kullanım Amaçları	22
Tablo 4. Projede Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kullanım Amaçları	22
Tablo 5. MDA MB-231 ve BT-474	26
Tablo 6. <i>T. vulgaris</i> ve <i>T. spicata</i> hücre canlılık analizi well plate düzeni	29
Tablo 7. Paklitaksel hücre canlılık analizi well plate düzeni	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Meme Anatomisi.....	6
Şekil 2. Memenin arteriyel beslenmesi(sağ) ve koltuk altı lenf düğümlerinin beş ana gruba ayrılır(sol).....	8
Şekil 3. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipler ve Histolojik Derecelendirme (Kaynak 5d'dan modifiye edilmiştir.).....	12
Şekil 4. Meme Mikroçevresi ve Obezitede Meme Kanserinin Temel Etkenleri (Kaynak 64'ten modifiye edilmiştir.).....	14
Şekil 5. Leptinin Meme Kanserinde Metastatik Gelişimindeki rolü (Kaynak 65'ten modifiye edilmiştir.).....	15
Şekil 6. T. vulgaris (Kaynak 77'den alınmıştır.)	18
Şekil 7. T. spicata (Kaynak 81'den alınmıştır.).....	18
Şekil 8. Paklitaksel (PAC) Eki Mekanizması (Kaynak 84'ten modifiye edilmiştir.).....	20
Şekil 9. Uygulanacak Yöntemler	24
Şekil 10. MTT'nin Çalışma Prensipleri (Kaynak 91'den modifiye edilmiştir.)	28
Şekil 11. MDA MB-231 ve BT-474 Hücre Canlılık Analizi Sonuçları	33
Şekil 12. MDA MB-231 Hücre Hattında T. vulgaris Yara İyileşme Analizi.....	34
Şekil 13. BT-474 Hücre Hattında T. vulgaris Yara İyileşme Analizi	34
Şekil 14. MDA MB-231 Hücre Hattında T. vulgaris Yara İyileşme Analizi.....	35
Şekil 15. BT-474 Hücre Hattında T. vulgaris Yara İyileşme Analizi	35
Şekil 16. MDA MB-231 T. vulgaris 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı..	36
Şekil 17. BT-474 T. vulgaris 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı	36
Şekil 18. MDA MB-231 T. spicata 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı ...	37
Şekil 19. BT-474 T. spicata 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı	37
Şekil 20. MDA MB-231 T. vulgaris Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi	38

Şekil 21. BT-474 T. vulgaris Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi	39
Şekil 22. MDA MB-231 T. spicata Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi	40
Şekil 23. BT-474 T. spicata Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi	41



SİMGE VE KISALTMALAR

CL	Korpus Luteum
CRP	C-reaktif protein
DCIS	Duktal Karsinoma İn Situ
DHEAS	Dehidroepiandrostenedion
DMSO	Dimetil Sülfoksit
EMT	Epitelyal-Mezenkimal Geçiş
EO	Esansiyel Yağ
ER	Östrojen Reseptörü
ERK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
FBS	Fetal Sığır Serum
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormonun
GnRH	Gonadotropin Salgılayan Hormonun
HER2	Human Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IDC	İnvaziv Duktal Karsinoma
ILC	İnvaziv Lobüler Karsinoma
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
LCIS	Lobüler Karsinoma İn Situ
LH	Luteinize Edici Hormon
MMP	Matriks metalopeptidazlar
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PAC	Paklitaksel
PR	Progesteron Reseptörü
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TS

T. spicata

TV

T. vulgaris



**MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA
THYMUS VULGARIS VE THYMBRA SPICATA EKSTRAKLARININ
ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Tarık SALMAN

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ

Moleküler Tıp Anabilim Dalı

ÖZET

Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık tanı konulan kanser tipi olup dünya genelinde değerlendirildiğinde kanserin neden olduğu ölümlerde ise ikinci sırada yer alır. Her yıl tanı konulan hasta sayısının arttığı meme kanserinin tedavisinde de sürekli yeni gelişmeler olmaktadır. Özellikle hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, ilaç antikör konjugatları alanında önemli başarılar elde edilmiştir fakat hastaların yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini arttırmak için yeni moleküllere ihtiyaç vardır. Fitokimyasallar tarih boyunca kanser dahil pek çok hastalığın tedavisinde geleneksel tedavisinde yer almıştır. *Thymus vulgaris* (TV) ve *Thymbra spicata* (TS), Lamiaceae familyasına ait bitki türleridir. Antimikrobiyal, antiseptik, antiviral ve antifungal aktiviteler dahil olmak üzere çoklu biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptirler. TV ve TS ekstraktları, insan meme adenokarsinom hücre hatlarında, standard kemoterapötik ajan Paklitaksel (PAC) ile kombine edilerek sitotoksik ve metastaz ürendeki etkilerinin belirlenmesi ve varsa sinerjistik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda *T. vulgaris* ve *T. spicata*, insan meme adenokarsinom hücrelerinde etkin konsantrasyonlarda kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği gözlemlendi. Her iki ekstrenin de insan meme adenokarsinom hücre hatlarında invazyon ve migrasyonu önlemede başarılı olduğu ve sferoid oluşumlarını azalttığı tespit edildi. Çalışmamızda, TV ve TS ekstraktlarının standart tedavide kullanılan Paklitaksel ile arasında sinerjik etki olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bulguların *in vivo* çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, *Thymus vulgaris*, *Thymbra spicata*, antitumor etki

Sayfa Sayısı: 97

Danışman: Prof. Dr. Hilal KOÇDOR

**BREAST CANCER IS IN THE CELL LINES
INVESTIGATION OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF THYMUS
VULGARIS AND THYMBRA SPICATA EXTRACTS**

Doctorate Thesis

Tarık SALMAN

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCE INSTITUTE

Department of Molecular Medicine

ABSTRACT

Breast cancer is the most diagnosed type of cancer among women in the world and ranks second in deaths caused by cancer worldwide. There are constantly new developments in the treatment of breast cancer, where the number of patients diagnosed increases every year. Significant success has been achieved, especially in the field of targeted therapies, immunotherapy, and drug-antibody conjugates, but new molecules are needed to extend the lifespan of patients and improve the quality of life. Phytochemicals have been used in the traditional treatment of many diseases, including cancer, throughout history. *Thymus vulgaris* (TV) and *Thymbra spicata* (TS) are plant species belonging to the Lamiaceae family. They have multiple biological and pharmacological properties, including antimicrobial, antiseptic, antiviral and antifungal activities. It was aimed to combine TV and TS extracts with the standard chemotherapeutic agent Paclitaxel (PAC) in human breast adenocarcinoma cell lines to determine their cytotoxic and metastasis effects and to compare their synergistic effects, if any. In line with the findings, it was observed that *T. vulgaris* and *T. spicata* inhibited the proliferation of cancer cells at effective concentrations in human breast adenocarcinoma cell lines. It was determined that both extracts were successful in preventing invasion and migration and reduced spheroid formation in human breast adenocarcinoma cell lines. In our study, it was observed that TV and TS extracts had a synergistic effect with Paclitaxel used in standard treatment. We think that the findings should be supported by in vivo studies.

Key Words: Breast cancer, *Thymus vulgaris*, *Thymbra spicata*, antitumor effect

Page Number: 97

Advisor: Prof. Dr. Hilal KOCDOR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Kadınlarda tanı konulan kanserler arasında meme kanseri %24,5 oranı ile en fazla teşhis alan kanser olup, kadınlarda kansere bağlı ölümlerde %15.5 oranı ile birinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanserinin tedavisi temelde cerrahi, radyoterapi ve uygun ilaç (kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi) tedavilerinden oluşmaktadır (2). Meme kanseri günümüzde sadece histopatolojik değil moleküler bulgulara göre de sınıflandırılmakta ve tedavi planlamaları bu bilgiler doğrultusunda yapılmaktadır. Güncel olarak en temel sınıflandırma östrojen ve progesteron reseptörleri ile human epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) varlığına göre yapılmaktadır (3).

Bitkiler, yeni ilaç geliştirme için birincil kaynaklardır.. 1940'lardan beri, hastalıklarının tedavisi için FDA onaylı kimyasal ilaçların yaklaşık yarısı doğal ürünlerden türetilmiş veya bunlardan ilham alınmıştır (4). Bitki özleri, benzersiz kimyasal çeşitlilik mevcudiyeti nedeniyle yeni ilaç keşifleri için sınırsız fırsatlar sunmaktadır (5).

Bitkisel kökenli moleküllerin araştırılması ile geliştirilen ve kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar dört sınıfta incelenebilir. Bunlar taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), epipodofilotoksinler (etoposid ve teniposide), kamptosetin deriveleri (kamptosetin ve irinotekan) ve vinka alkaloidleri (vinblastin, vinkristin ve vindesin). Bunlardan taksanlar meme kanserinin tüm tiplerinde, tedavide en yaygın kullanılan kemoterapi ilaçlarıdır. Sadece tedavide değil, tedaviye bağlı yan etkilerin yönetiminde ve kanserin önlenmesi içinde bitkisel kökenli moleküller kullanılmakta ve araştırılmaya devam edilmektedir (6,7,8).

Dünyada yüzden fazla çeşidi olan *Thymus vulgaris* (*T. vulgaris*) (kekik) yiyecek olarak yaygın kullanıldığı kadar tıbbi amaçlarla da kullanılmaktadır. Özellikle esansiyel yağ formunda güçlü antioksidan özelliği sahip olup başta solunum yolu hastalıkları (amfizem, astım) ve enfeksiyonlarda kullanılmaktadır (9). Sitotoksik etkilerinin gösterilmesi sonrası *Thymus vulgaris* ile yapılan kanser alanındaki çalışmalar hız kazanmıştır (10,11,12). *Thymbra spicata* (*T. spicata*) (zahter) aromatik ve tıbbi amaçlarla kullanılan önemli oranda farmasötikal özellikleri olan bir bitkidir

(13). Ekstre ve esansiyel yağ olarak biyolojik ve farmakolojik özellikleri incelenmiştir (14). Antioksidan ve antimikrobiyal etkinliğinin gösterilmesi üzerine kanser alanında çalışmalarda son yıllarda artan bir şekilde araştırılmaktadır (15,15,17).

Meme kanserinin önlenmesine ve tedavisine yönelik çalışmalar kanser araştırmalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Son yıllarda erken tanı ve tedavisindeki önemli gelişmelerden dolayı meme kanseri hastalarında sağ kalım süreleri anlamlı bir şekilde uzamıştır. Fakat hala kadınlarda önemli bir mortalite nedenidir. Meme kanseri araştırmalarında; kemoprevansiyon, tedavi veya mevcut tedavilerle kombinasyon, tedavinin etkinliğini yaşam kalitesinde bozulma olmadan ve sağ kalıma katkı sağlayacak moleküllerle gerçekleştirilmesi önemlidir. Meme kanseri için moleküler ve histolojik özellikler dikkate alınarak yapılan farklı sınıflandırmalar mevcuttur. Meme kanseri olgularında, hormon reseptör durumu (östrojen reseptörü [ER]/progesteron reseptörü [PR]) ve HER2 ekspresyonunun artışı ve amplifikasyonu önem arz etmektedir (18).

Çalışmamızda *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata*'dan elde edilen ekstrelerin meme kanseri MDA-MB-231, BT-474 hücre hatlarında anti tümör etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu hücre hatlarının yukarıda bahsedilen hormon reseptörlerini taşıması veya yokluğu göz önüne alınarak çalışma planlanmış, elde ettiğimiz bitkilerin, total ekstrakt fraksiyonlarının kanser hücrelerine sitotoksitesini, invazyon, migrasyon, metastaz üzerindeki etkilerini ve standart kemoterapötiklerle etkileşimlerinde sitotoksik etkilerinin incelenerek araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmada *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata* ekstrelerinin meme kanser hücrelerinin gelişmesini engellemesi amacıyla kullanılması ve antikarsinojenik etkileri aracılığıyla tedavide başarı hedeflenmektedir. Bu projeyle *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata* ekstrelerinin meme kanseri hücreleri üzerine olan etkileri ilk kez araştırılmış olacaktır. Meme kanseri hücrelerindeki, *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata* ekstrelerinin kullanılması ile elde ettiğimiz verilerin de ileride *in vivo* çalışmalarımıza yol göstermesi hedeflenmiştir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda *T.vulgaris* ve *T.spicata* 'dan elde edilen ekstrelerin meme kanseri hücre hatlarında (MDA MB-231 ve BT-474) antitümör aktivitesinin incelenmesi

amaçlanmıştır. Ekstrelerin meme kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkisi, invazyon ve migrasyon üzerine etkisi, tümörögenez kapasitesi üzerine etkisi klinikte kullanılan standart kemoterapötik olan Paklitaksel ile karşılaştırılması, Paklitaksel ile kombinasyonu halinde etkileşimlerinin değerlendirilerek araştırılması hedeflendi. Kullanılacak ekstrelerin tek başına etkili olabileceği ya da Paklitaksel ile kombine halde kullanılması sonucunda sinerjik etki göstermesi ve daha düşük konsantrasyonlarda ve daha az toksisite ile etki gösterebileceği öngörüsünün, gösterilmesi hedeflendi.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

Çalışmamızda ülkemizde ve dünyada en fazla tanı alan kanserler arasında yer alan meme kanseri hücre hatları kullanıldı. Kullanılan hücre hatları, moleküler olarak “Üçlü Negatif ve Luminal B” meme kanseri modellerini yansıtmaktadır. MDA MB-231 ve BT-474 hücre hatları seçilerek deneysel aşamalar planlanmıştır. Çalışmamızın hipotezleri:

H1: *T. vulgaris* ve *T. spicata* ekstreleri etkin konsantrasyonlarda meme kanseri hücre hatlarında canlılığı azaltır.

H2: *T. vulgaris* ve *T. spicata* ekstreleri meme kanseri hücre hatlarında invazyon ve migrasyonu engeller.

H3: *T. vulgaris* ve *T. spicata* ekstreleri meme kanseri hücre hatlarında anti metastatik etki sergiler.

H4: *T. vulgaris* ve *T. spicata* ekstreleri ve standart kemoterapötik ajan Paklitaksel ile sinerjistik etki gösterir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Meme Embriyoloji:

İnsan meme dokusu, fetal yaşamın yaklaşık olarak 5. ve 6. haftalarında gelişmeye başlar. Tek bir ektodermal tomurcuktan ilerler ve meme hattının ventral tarafında, koltuk altından pelvise kadar uzanan kalınlaşmış ektoderm bantları olarak adlandırılan süt çizgilerinde gelişmeye başlar. Meme bezi, gebeliğin 9. haftasında süt çizgisinin pektoral bölgesinde gelişir. Bazal hücreler, bir bölümü meme başını oluşturmak için çoğalır. Yüzeyden skuamöz hücreler meme başına 12. haftada işlemeye başlar ve epitelyal hücreler meme kanalları olarak aşağı doğru büyürken, lobüler tomurcuklarda sonlanırken, mezenkimal hücreler meme başının düz kasına ve areola'ya diferansiyasyon gösterir. Bu özelleşmiş epitelyum, önce katı epitelyal sütunlardan oluşan ve daha sonra gebeliğin 20-24. haftalarında iç lümen geliştiren ve sonunda laktofer kanallarını oluşturacak şekilde kanallar halinde tomurcuklanır. Dallanmış epitelyal dokular, üçüncü trimesterde lobülo-alveoler yapılarına farklılaşır. Gebelik döneminin son haftalarında meme bezinin kütlelerinin devamlı olarak artmasıyla meme başı-areola kompleksi gelişir (19,20).

Pubertal dönem başladığında dolaşımdaki östrojen, kanal epitelyumu ve çevresindeki stromayı büyütür. Bu kanallar, toplama kanalları ve terminal kanal lobüler birimlerini oluşturur. Bunlar daha fazla meme lobülünden önce tomurcuk oluşturur. Kanalları çevreleyen doku, vaskülarite artar ve bağ dokusu hacmi ve elastikiyeti artar, yağ dokusunu değiştirir ve kanalların gelişimi için destek sağlar.

Gebelikte memede salgı yapan alveoller ortaya çıkar, luteal ve plasental cinsiyet hormonları ve prolaktin etkisi altında kanalların, lobüllerin ve alveollerin belirgin bir şekilde büyümesi gerçekleşir. İlk haftalarda östrojenin etkisiyle kanal oluşumu ve lobüler proliferasyon meydana gelir. İkinci ayda, meme büyük ölçüde büyür, meme başı ve areolar pigmentasyon artar.

Alveoller artık salgı hücreleri tarafından çevrelenen bir lümene sahiptir. Gebeliğin iki ve üçüncü ayında progesteron, lobüler oluşumun kanal oluşum aşamasının ilerlemesine ve belirgin bir prolaktin seviyesinin artmasını sağlar. Laktasyon dönemi sona erdiğinde, glandüler doku dinlenme durumuna geçer (19,20,21).

2.2 Meme Anatomisi

Memenin tabanı medialde sternal sınırdan, lateralde orta aksiller hatta kadar uzanır ve göğüs duvarının yüzeysel ve derin fasyası tarafından çevrelenir. Memenin büyük bir kısmı pektoralis majör kasının üzerinde yer alır ve mobilitesini sağlar (23,24).

Meme bezleri anterior ve lateral torasik duvarda lokalize konumdadır. 15-20 lobtan oluşmaktadır. Her meme içerisinde onlarca lobül bulunan oluşur. Lobüller, dallanmış tubuloalveoler bezlerden oluşur. Her lob büyük bir süt kanalına akar. Süt veren kanallar, süt veren sinüsün altına doğru genişleyerek areola ve daha sonra meme ucuna açılır. Memenin apeksindeki meme başını çevreleyen pigmentli alan areola olarak adlandırılır. Meme pektoral fasyanın önünde lokalizedir. Meme dokusu; cilt altı yağ dokusu cilt, stromal ve meme parankimi dokudan oluşur. Yüzeysel ve derin fasya bulunur. Cooper'ın asıcı bağları ile deriye bağlanır (23,24,25,26).

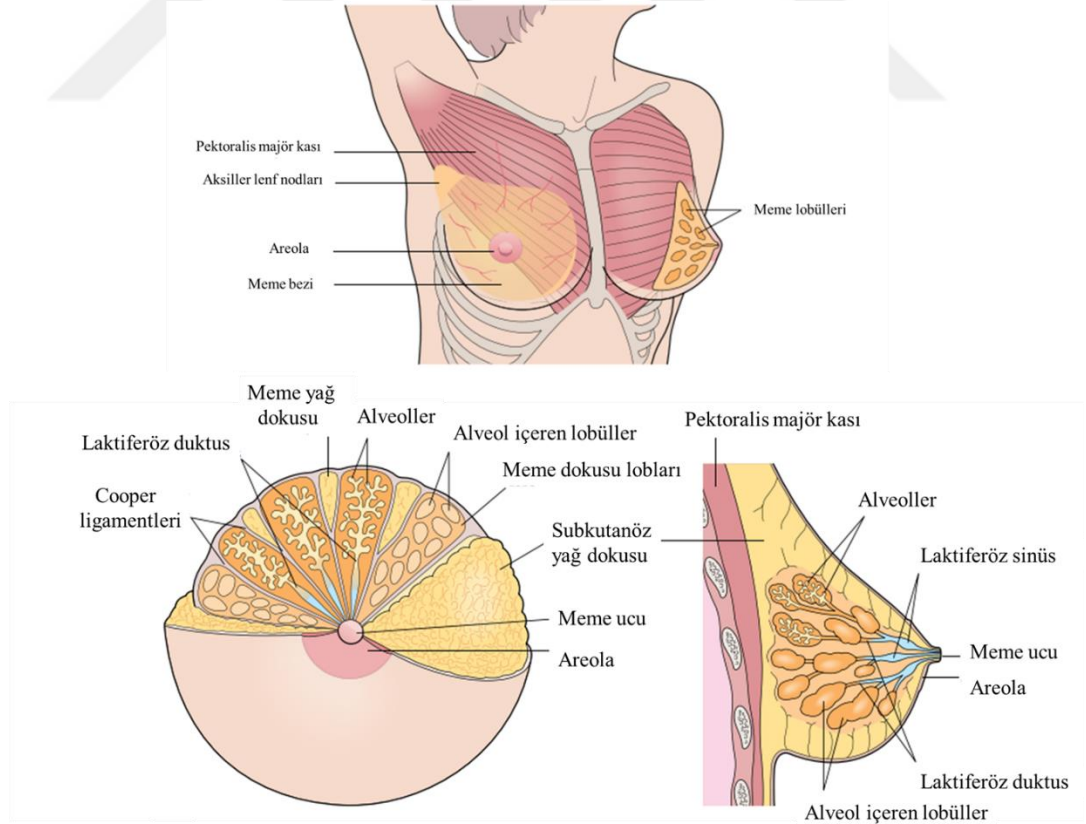
2.3 Memenin Bileşenleri

Dermis, memenin en yüzeysel tabakasıdır. Dermis yüzeysel fasya ile birleşir. Meme başı ve areoladan oluşur. Areola, meme ucunun etrafındaki koyu pembemsi kahverengi alandır. Yapısında yağ ve kıl bulunmaz. Bu bölge hamilelik ve emzirme döneminde değiştirilmiş yağ bezleri (Montgomery tüberkülleri) açısından zengindir. Montgomery tüberküllerini oluşturan yağ, ter ve yardımcı bezlerin birleşiminden oluşur. Meme ucu ve areolanın çatlamasını önleyen salgılar üretir. Areolar kas, bağ dokusu desteğiyle birlikte süt kanallarını çevreleyen uzunlamasına ve dairesel liflerle papillada devam eder. Kasılması, süt sinüslerindeki salgıların dışarı atılmasından sorumludur. Areolar kasın altında papillaya yaklaştıkça kaybolan ince bir yağ tabakası vardır (27,28).

Meme ucu, Areolanın merkezinde 4. interkostal boşlukta yer alan papiller silindirik bir çıkıntıdır. Derisi areolaya benzer ancak yapısında yağ bezleri yoktur. Meme ucundan geçen çok sayıda süt kanalı vardır. Meme ucu, uyarıldığında dikleşmesini sağlayan zengin innervasyonlu dairesel ve uzunlamasına düz kas lifleri içerir. Meme ucunda genellikle ter bezleri, yağ veya kıl yoktur. Süt kanallarının çıkışına karşılık gelen 10 ila 20 sinus boşluğu içerir. Meme ucunun yüzeyinin biraz altında bu sinüsler koni şeklindeki ampullalarla sonlanır (27,29).

Yüzeysel fasya, dermisin hemen altında bulunmakla birlikte derin fasya ile meme parankimini sarar (28).

Meme parankimi; fibröz stroma, glandüler epitel ve destekleyici yapılar ve yağ doku olmak üzere üç ana dokudan oluşur. Glandüler epitel, yetişkin kadın memesinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Ana süt kanalları iki kat küboidal epitel ile kaplıyken, küçük kanallar tek katlıdır. Duktal epitelin tüm yüzeyi, mioepitelyal hücrelerle çevrilidir. Bu hücreler sütü kanallar boyunca ileri itmeye yarar. Meme başı-areola kompleksinin altında genişleyen kanallar süt veren sinüsleri oluşturur ve daha sonra meme ucundaki 10-15 delikten çıkar. Fibröz stroma ve destekleyici yapıların en bilineni Cooper'ın asıcı bağlarıdır. Bu bağlar, meme boyunca ilerleyen ve dermise yapışan fibröz bağ dokusu bantlarıdır. Memenin geri kalan kısmını yağ dokusu oluşturur. Yağ dokunun glandüler dokuya oranı yaşla birlikte artar. Yağ doku memede maksimum düzeye menopoza sonrasında ulaşır. Derin fasya, pektoralis majör kasını sarar ve meme parankiminin içinde bulunur ve. Kaudalde derin abdominal fasya ile devam ederek kranialde klavikula kadar uzanır (30,31,32).



Şekil 1. Meme Anatomisi (Kaynak 33'ten modifiye edilmiştir.)

2.4 Kan Dolaşımı

Meme kanlanması; fizyolojik aktiviteye (gebelik ve emzirme dönemi vb.) ve meme parankimal hacmine bağlı olarak değişir. Memeye kan akışı öncelikle internal torasik arterin dalları, interkostal arterler ve lateral torasik arterden sağlanır . Yüzeysel olarak internal ve lateral torasik arterlerin arteriyel dalları meme boyunca dallanır ve meme parankiminin derinliklerine kadar uzanır. İnternal torasik arter memeyi besleyen en önemli arterdir. Kan akışının %60'ından fazlası internal meme arterinden çıkan perforatörlerden sağlanır (34).

Lateral torasik arter, süperolateral meme parankimini besler. Torakoakromiyal arter, subskapular arter ve torakodorsal arteri içeren subklavyen ve aksiller arterlerin dalları sıklıkla üst meme parankiminin bir kısmını besler (34,35).

2.5 Lenfatik sistem

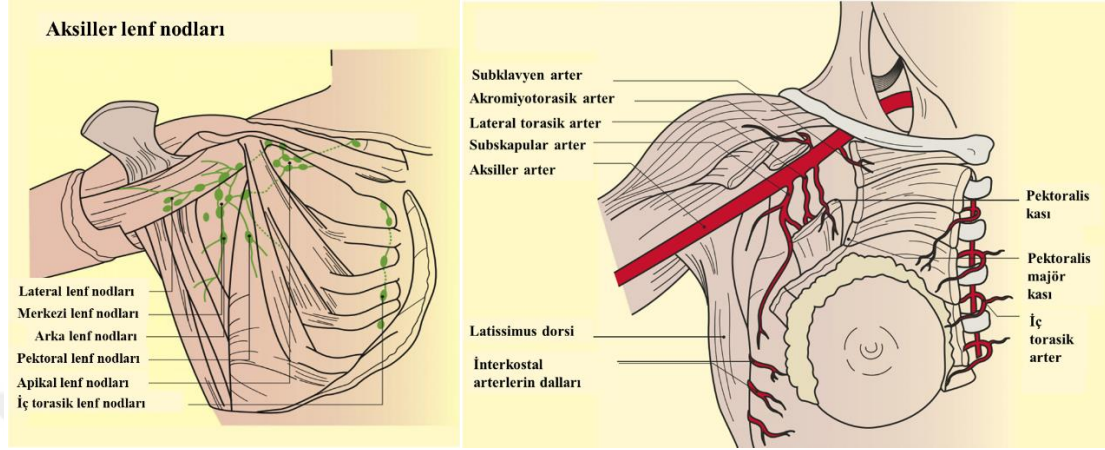
Kadın memesindeki lenfatik sistem, lenfatik damarlar ve lenf düğümlerini içeren karmaşık bir ağdan oluşur. Lenfatik damarlar memenin birincil drenaj alanı olan koltuk altı lenf düğümlerine doğru uzanır. Yoğun olarak subareolar bölgede bulunur (36,37,38).

Memede lenfatik pleksuslar memenin subareoler bölgesinde, laktifer kanallarının duvarlarında ve interlobüler bağ dokusunda bulunur. Lenfatik drenaj, mamma internaya, subareoler lenfatik pleksustan kontralateral memeye ve aksiller lenf nodlarına boşalır. Mamma interna lenf nodları, parietal plevra önünde lokalize konumdadır. Lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar nedeniyle kontralateral memeye geçiş olabilmektedir. Aksiller bölgede pektoral minör kasıyla arasındaki konuma göre gruplandırılan 20-40 aksiller lenf nodu bulunur. (39,40).

Memedeki lenfatik sistem, interstisyel sıvının meme dokusundan drenajını kolaylaştırarak atık ürünlerin, hücresel artıkların ve toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlar. Hem doku homeostazisini korur hem de meme içinde sıvı birikmesini önler. Meme dokusunu enfeksiyona ve iltihaplanmaya karşı korumak için lenfositler gibi immün sistem hücrelerini taşır.

Memedeki lenfatik sistemin özellikle meme kanserinde önemli klinik etkileri vardır. Lenfatik yayılım, meme kanseri hücrelerinin bölgesel lenf düğümlerine ve uzak bölgelere yayılmasının başlıca yollarından biridir. Lenf düğümlerinde tümör

hücrelerinin varlığı önemli bir prognostik faktördür. Memedeki lenfatik anatomi ve drenaj düzenini anlamak, doğru evreleme ve uygun tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir (41,42).



2.6 Meme Fizyolojisi

Meme gelişimi, pubertenin başlangıç aşamalarında artan hormonlar tarafından uyarılır. Pubertal dönemin başlangıcında hipotalamik-hipofiz eksenini östrojenin negatif geri bildirimine karşı daha az duyarlı hale gelir. Bu duyarsızlaştırma, hipotalamustan gonadotropin salgılayan hormonun (GnRH) artmasına yol açar. GnRH'deki bu artış, ön hipofizden folikül uyarıcı hormonun (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) salınmasını uyarır, bu da östrojen ve progesteron salınımında bir artışa yol açar, böylece diğer gelişimsel değişikliklerin yanı sıra meme gelişimini de uyarır. Östrojen ve progesteron bu dönemde meme büyümesinden ve gelişmesinden sorumlu olan ana hormonlardır. Östrojen, meme gelişimi ve bakımından sorumlu hormondur. Östrojen pubertal meme bezindeki dallanmanın kritik düzenleyicisidir. Duktal sistemin büyümesine ve ayrıca meme uçlarının olgunlaşmasına ve belirginleşmesine yol açarak duktal epitelyumun, mioepitelyal hücrelerin ve çevredeki stromanın çoğalmasına neden olur. Östrojen kadın vücudunda çoğunluğu ovaryum ve adrenal bezler tarafından üretilir. Östrojen, prepubertal büyüme, alveologenez ve geç gebelik sırasındaki laktasyon da dahil olmak üzere yağ yastığındaki kanalların ve terminal uç tomurcukların gelişimi için gereklidir.

Östrojen ovulasyondan sonra korpus luteum (CL) tarafından ve hamileliğin sekizinci haftasından sonra plasenta tarafından üretilir. Progesteron da overler tarafından üretilir, östrojenden farklı olarak terminal kanalların ve lobülo-alveoler yapıların gelişimini indükler. Luminal meme epitelindeki progesteron reseptör ekspresyonu, epitelyal hücre proliferasyonu için gereklidir ancak stroma için gerekli değildir. Hem östrojen hem de progesteron memedeki bağ ve yağ dokusunu artırarak, memenin yuvarlak formuna gelmesini sağlar. Prolaktin, ön hipofiz bezinin asidofilik hücreleri tarafından üretilir. Kanal gelişiminde östrojenle, lobülo-alveolar gelişimde ise progesteron ile birlikte çalışır. Prolaktin esas olarak tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) tarafından uyarılarak dopamin ile inhibe edilir, ancak aynı zamanda parakrin veya otokrin faktör gibi davranarak memedeki hücreler tarafından da üretilir. Oksitosin, hipotalamusta sentezlenen ve arka hipofiz bezi (nörohipofiz) tarafından salınan bir peptid hormonudur. Emzirme eylemi (emme refleksi) salınmasını uyarır. Oksitosin, miyoepitelyal hücrelerin kasılmasına neden olur, bu da sütü lobüllerden süt kanallarına doğru sıkıştırır (33,44,45).

2.7 Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık tanı alan kanser türüdür ve dünyada en sık teşhis edilen neoplastik hastalıklardan biridir. Her yıl 2,1 milyondan fazla kadını etkilemekte ve yarım milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Hayatları boyunca sekiz kadından birinin meme kanserine yakalandığı düşünülmektedir (46,47).

Epidemiyolojik çalışmalarla çok çeşitli risk faktörleri tanınmıştır. Meme kanseri görülme sıklığındaki etnik ve coğrafi farklılıklar, çevresel koşulların ve yaşam tarzının etkisini göstermektedir. Genetik olmayan bu faktörler şunları içerir: erken menopoz, alkol ve tütün, radyasyona maruz kalma, obezite, azalan fiziksel aktivite, kentleşme, hareketsiz yaşam tarzı, yüksek yağlı diyet, sık spontan düşükler, emzirme eksikliği, hormon replasman tedavisi, yaşlanma, coğrafi konum. konum, sosyo-ekonomik koşullar, üreme olayları, eksojen hormonlar, meme yoğunluğu ve ailede meme kanseri veya diğer kanser öyküsü (48).

Meme kanserine bağlı ölümün ana nedeni uzak bölgelerdeki tümör metastazlarıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda, bu patolojideki en önemli prognostik faktörlerden biri olan lenf nodu metastazı mevcuttur. Son zamanlarda spesifik lenfatik

belirteçlerin tanımlanması, metastatik süreçte lenfanjiyogenezin rolünün belirlenmesinde önemli bir aşamadır (49).

Meme kanseri çeşitli tarama ve tanı yöntemlerine sahiptir. Mammografi, özellikle semptomsuz kadınlar için erken evrede meme anormalliklerini tespit edebilen en yaygın kullanılan tarama aracıdır. Diğer tanı yöntemleri arasında klinik meme muayenesi, meme ultrasonu, MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve kanserin varlığını doğrulamak ve hormon reseptör durumu ile HER2/neu durumunu belirlemek için ince iğne aspirasyonu, çekirdek iğne biyopsisi veya cerrahi biyopsiler bulunur (50,51,52).

Meme kanserinin tedavisi, hastalığın evresi ve alt tipi ile hastanın genel sağlığı gibi birçok faktöre bağlıdır. Yaygın tedavi yöntemleri cerrahi (lumpektomi veya mastektomi gibi), radyasyon tedavisi, kemoterapi, hedefe yönelik tedavi (örneğin, HER2 hedefli ilaçlar), hormon tedavisi (hormon reseptör pozitif meme kanseri için) ve immünoterapidir. Tedavi planları genellikle bireyselleştirilir ve bu yaklaşımların kombinasyonunu içerebilir, kanser hücrelerini temizlemeyi veya yok etmeyi, nüksü önlemeyi ve meme görünümünü ve fonksiyonunu korumayı veya geri kazanmayı amaçlar (53).

2.8 Meme Kanserlerinin Sınıflandırılması

2.8.1. Moleküler Sınıflandırma

Meme kanseri, klinik sonuçların yanı sıra çeşitli tedavi yöntemlerine verdikleri yanıtlar açısından farklılıklar gösteren biyolojik olarak farklı birçok alt tipten oluşur. Progesteron reseptörlerinin (PR), Östrojen reseptörlerinin (ER) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (HER2) ifadesi, invaziv meme kanserinin sınıflandırılması için yaygın olarak kullanılır.

Meme kanseri klinikte;

1-Luminal A ve B (ER/PR+ veya her ikisi, HER2-);

2-Luminal olmayan (ER-, PR-, HER2+),

3-Bazal-like (ER/PR+ veya her ikisi, HER2-),

4-Üçlü negatif (ER-, PR-, HER2-) moleküler olarak, 4 alt tipe ayrılır (54).

Östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR) ve HER2'yi içeren belirteçlerin varlığına/yokluğu ve Ki67 ekspresyonlarına göre proliferatif indeksleri

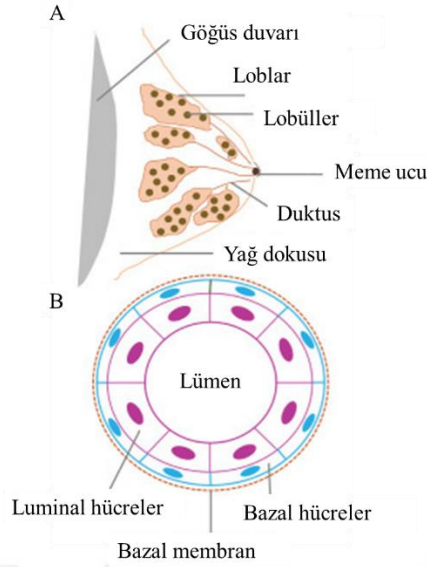
içerir (55). Meme kansinomlarının %70- 75'i hormon reseptörü pozitif olan alt tiplerden oluşur (54).

Tablo 1. Meme kanserinin moleküler sınıflandırılması

İntrinsik Subtipler	İmmünohistokimyasal Fenotip	Gen Profilleri
Luminal A	ER+ ve/veya PR+ $\geq 20\%$; HER2-, düşük Ki-67 ($<14\%$)	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin yüksek düzey ekspresyonu
Luminal B, HER2-	ER+ ve/veya PR+ $<20\%$; HER-, herhangi bir Ki-67 değeri	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu, Luminal A'ya göre daha yüksek proliferasyon indeksi
Luminal B, HER2+	ER+ ve/veya PR+ $<20\%$; HER2+/-, yüksek Ki-67 ($\geq 14\%$)	ER ve luminal epitel ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu, Luminal A'ya göre daha yüksek HER2 ilişkili gen proliferasyonu
Luminal Olmayan	ER-, PR-, HER2+	HER2 ilişkili genlerin yüksek düzey ekspresyonu, ER ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu
Bazal Benzeri/Üçlü Negatif	ER-, PR-, HER2-	Bazal epitel ve proliferasyon genlerinin yüksek düzey ekspresyonu, HER2 ve ER ilişkili genlerin düşük düzey ekspresyonu

2.8.2. Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanserleri, histolojik olarak duktal- lobüler kompartmanları içeren preinvazif ve invaziv alt tiplere ayrılırlar. Duktal ve lobüler alt tipler, sırasıyla duktal karsinoma in situ (DCIS), lobüler karsinoma in situ (LCIS), invaziv duktal karsinoma (IDC) ve invaziv lobüler karsinoma (ILC) olarak sınıflandırılırlar (55).



Moleküler alt tipler	Biyoelirteç	Görülme sıklığı (%)	Histolojik derece	Prognoz	Tedavi seçenekleri
Luminal A	ER+ Her2- PR+ Ki 67 Düşük	40-50	İyi diferansiye (Derece I)	İyi	Endokrin
Luminal B (HER2+)	ER+ Her2- PR+/- Ki 67 Düşük/Yüksek	20-30	Orta derecede diferansiye (Derece II)	Orta	Endokrin Kemoterapi Hedeflenmiş Tedavi
Luminal B (HER2-)	ER+ Her2- PR- Ki 67 Yüksek	20-30	Orta derecede diferansiye (Derece II)	Orta	Endokrin Kemoterapi
Her 2+	ER- Her2+ PR- Ki 67 Yüksek	15-20	Kötü diferansiye (Derece III)	Zayıf	Kemoterapi Hedeflenmiş Tedavi
Üçlü Negatif	ER- Her2- PR- Ki 67 Yüksek	10-20	Kötü diferansiye (Derece III)	Zayıf	Kemoterapi PARP inhibitörleri

ER: Östrojen reseptör, PR: Progesteron reseptör, HER2: İnsan epidermal büyüme faktörü 2

Şekil 3. Meme Kanseri Moleküler Alt Tipler ve Histolojik Derecelendirme (Kaynak 5d'dan modifiye edilmiştir.)

2.9 Meme Kanseri Etiyolojisi

Meme kanserinin etiyolojisi; Aile öyküsü, obezite, sigara, alkol tüketimi, erken menarş, geç menopo, hareketsiz yaşam tarzı, kısırlık ve hormon replasman tedavisi gibi birçok risk faktörünü içerir (57,58).

2.9.1 Cinsiyet

Kadınlarda meme kanseri erkekler ile karşılaştırıldığında 100 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (59). Kadınlarda daha sık görülmesinin ana nedeni; Yüksek östrojen ve progesteron maruziyetinden kaynaklıdır. Menopoz sonrası kadınlarda dolaşımdaki östrojen ve androjen miktarının meme kanseri riskiyle pozitif ilişkili olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de östrojen fazlalığı beraberinde androjen eksikliği, meme kanseri riskiyle ilişkilidir. Menopoz öncesi ve sonrası kadınlar, erkeklerle karşılaştırıldığında yaşamları boyunca seks hormonu seviyelerinde daha fazla değişim gerçekleşir ve bu da daha yüksek meme kanseri riski ile ilişkilidir (57).

2.9.2 Yaş

Meme kanseri orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda nispeten yaygın görülmektedir. 50 yaş ve üzeri kadınlar, yeni meme kanseri tanılarının yaklaşık %82'sini oluşturmaktadır. 30 - 40 yaşın altındaki hastalarda ise meme kanseri insidansı sırasıyla %0,6 ve %6,5'dir (60). Tanı yaşı ile sonuç prognozu arasında da bir ilişki vardır. 50'nin altında meme kanseri tanısı alan kadınların hayatta kalma oranları, 50 ile 70 yaşları arasında teşhis edilenlere göre daha düşüktür (57).

2.9.3 Kalıtsal Faktörler

Meme kanseri tanısı alanların bireylerin yaklaşık olarak %10'unun kalıtsal meme kanseri olduğu öngörülmektedir. Bunların yaklaşık %25'ine, tümör baskılayıcı genler BRCA1 ve BRCA 2'deki (BRCA1/2) kalıtsal varyantlar neden olmaktadır. HBOC, BRCA1 veya BRCA 2'deki germ hattı varyantlarının neden olduğu otozomal olarak dominant, kalıtsal bir bozukluktur (61).

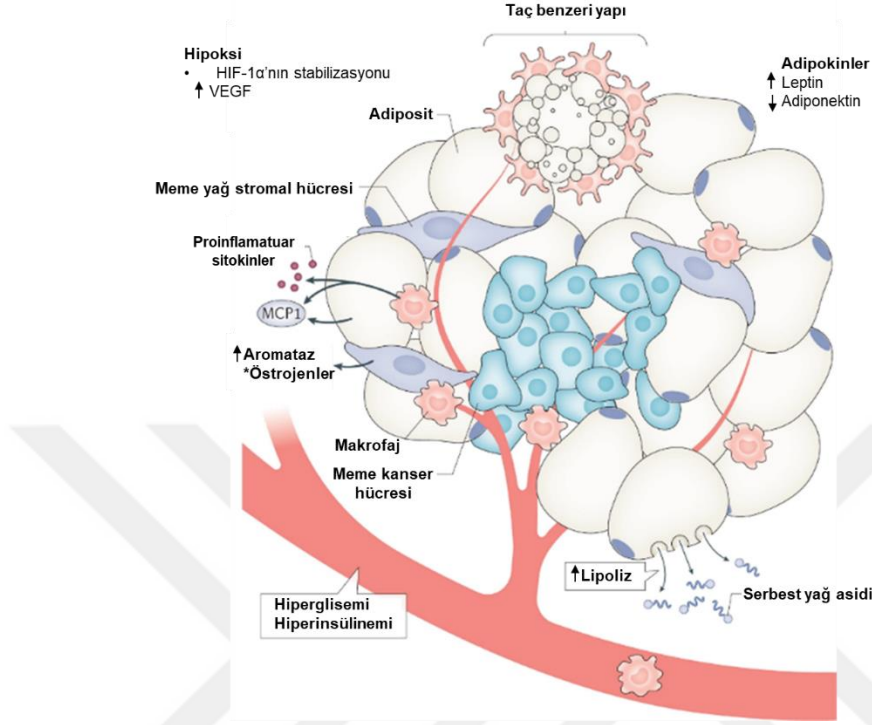
BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları otozomal dominant bir şekilde, kalıtsaldır. Ancak çift sarmallı DNA (dsDNA) kırılma onarımında rol oynayan tümör baskılayıcı genler olarak hücresel düzeyde resessiv olarak etki ederler. Kadınlarda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları bulunduranların yaşam süresi boyu meme kanserine yakalanma oranı %50-85'tir. BRCA1 mutasyonu taşıyan erkeklerde meme kanseri riski, daha yüksektir. Ancak bu risk; %5-10 olan BRCA2 taşıyıcılarına göre daha azdır (62).

5.000.000'den fazla kadınla yapılan geniş bir kohort çalışmasında; göre, ikinci derece akrabasında meme kanseri olan, ancak bu öyküye sahip birinci derece akrabası olmayanlarda; akrabasında karsinoma *in situ* olduğunda %20, meme kanseri olduğunda ise %30 daha fazla risk olduğu gösterilmiştir (63).

2.9.4 Obezite

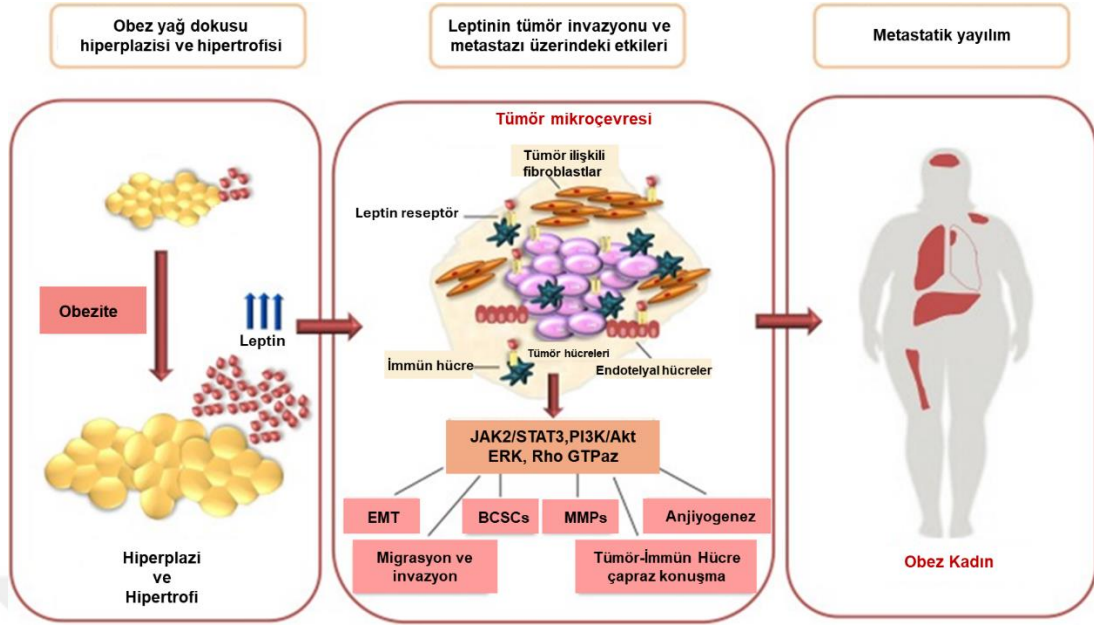
Obezite ve fazla kiloluluk, birçok kronik hastalık ve kanser için yaygın risk faktörüdür. Obezite ile bazı kronik hastalıkların ve kanserlerin ortaya çıkması arasındaki ilişki açıklığa kavuşturulmuştur. Yapılan bir çalışmada obez veya fazla kilolu kadınlarda 5 yıllık meme kanseri sağkalım oranının %55,6, normal kilolu kadınlarda ise %79,9 olduğu ortaya koyulmuştur. Bu çalışma, aynı zamanda meme

kanseri olan obez kadınların daha invaziv özellikli tümörlere sahip olduğunu da göstermiştir (64).



Şekil 4. Meme Mikroçevresi ve Obezitede Meme Kanserinin Temel Etkenleri (Kaynak 64'ten modifiye edilmiştir.)

Meme tümörleri; adipositler, adipoz stromal hücreler ve bağışıklık hücreleri de dahil olmak üzere meme yağ hücreleri ile sarılıdır. Obezite, yağ dokusunun genişlemesi ve artan adipokin salınımının yanı sıra, bağışıklık hücrelerinin toplanmasına ve inflammatuar aracılardan salınmasına yol açan adiposit fonksiyon bozukluğu ve hücre ölümü ile de ilişkilidir. Östrojen üreten adipoz stromal hücreler, aromataz ekspresyonunu artırarak tümör mikroçevresindeki değişikliklere yanıt verirler. Bu da östrojen seviyesinin artmasına neden olur. Artan doku biyokütlesi hipoksi ve anjiyogenez ile ilişkilidir (65).



Şekil 5. Leptinin Meme Kanseri Metastatik Gelişimindeki rolü (Kaynak 65'ten modifiye edilmiştir.)

Tümörden uzakta ve tümör mikroçevresinde bulunan adipositler, meme kanserinin ilerlemesine güçlü bir şekilde katkıda bulunan yüksek düzeyde leptin üretirler. Leptin, neoplastik hücreler, bağışıklık hücreleri, endotelial hücreler ve kanserle ilişkili fibroblastlar dahil, stromal bileşenlerde ifade edilen kendi reseptörüne bağlanır ve birden fazla sinyal yolunu aktive eder. Bu da hücre invazyon ve migrasyonunun artmasına neden olabilir (66).

2.9.5 Alkol tüketimi

Alkol, IARC tarafından meme kanseri riskiyle nedensel olarak ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Yetişkin kadınlarda günlük tüketilen her 10 gram alkol için meme kanseri riskinde %7-10 artış görülmektedir. Meme, diğer organlarla karşılaştırıldığında alkolün kanserojen etkilerine karşı daha duyarlı olduğu görülmektedir. Hafif alkol tüketimi, meme kanseri riski önemli ölçüde %4-15 oranında artmaktadır (67).

Etanolün hücre proliferasyonunu ve ligandla aktifleşen ER'nin transkripsiyonel aktivitesini uyardığı ve bu şekilde dolaşımdaki östrojen miktarını arttırdığı gözlenmiştir (68).

Alkol tüketimi ile meme kanseri riski arasındaki bağlantı, alkolün östrojen metabolizması üzerindeki etkisi ve kan östrojen düzeylerinde artışa neden olmasıyla ilişkili olabileceği yapılan çalışmalarla öne sürüldü. Menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riski ile hormon konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen kesitsel bir çalışma, östrojen düzeylerinin, alkol tüketen kadınlarda tüketmeyenlere göre artarken, Dehidroepiandrostenedion (DHEAS) ve seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) düzeyleri azalmıştır (57).

2.9.6. Sigara Kullanımı

Sigara, tüm kanserlerde olduğu gibi meme kanseri riskinin artmasıyla da ilişkili olduğu yapılan birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur. Yapılan bir meta-analize göre, meme kanseri riski, sigara içme öyküsü olan kadınlarda 1,10 (%95 GA 1,02-1,14) göreceli riskle daha yüksektir. 100.000'den fazla kadının katıldığı çalışmada, sigara içmenin, özellikle ergenlik döneminde sigara kullanmaya yeni başlayan kadınlarda meme kanseri riskinde %5'lik bir artışla sebep olduğu görülmüştür (69).

Tütünün içerdiği 4-aminobifenil ve benzopiren gibi birçok kimyasalın meme kanseri oluşumunu tetiklediği, yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, *in vivo* çalışmalara ve ilgili epidemiyolojik kanıtlara dayanarak, aktif sigara içiciliğinin ve pasif içiciliğin meme kanseri etiyolojisindeki rolüne ilişkin kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (70).

2.9.7. Menarş ve Menopoz

Menarş yaşı, iyi bilinen bir meme kanseri risk faktörü olup menarş yaşında her iki yıllık artış için meme kanseri riskinde %10'luk bir azalma olduğu gözlenmiştir (71, 72). Menopoz öncesi her yaş için risk neredeyse %3 oranında artar, dolayısıyla 45 yaş yerine 55 yaşında menopoza giren kadınlarda risk yaklaşık %30 daha yüksektir (73).

Admoun ve arkadaşları, geç başlangıçlı menopoza atfedilebilen göreceli meme kanseri riskinin menopoz öncesi her yılı için 1,029 kat (%95 CI 1,025-1,032) arttığını bildirdi. Erken menarşla ilişkilendirilebilen meme kanseri riski, menarşta daha genç olan her yıl için 1.050 kat (%95 CI 1.044-1.057) artmaktadır. Menarş yaşı ne kadar erken olursa, meme kanserine yakalanma riski de o kadar artmaktadır (57).

2.9.8 Üreme öyküsü ve Emzirme

Çok sayıda çalışma hem gebelik sayısındaki artışın hem de emzirmenin meme kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. En az altı ay olmak üzere emzirmenin meme kanseri riskini azalmasına sebep olduğu gösterilmiştir (57). Emzirme süresinin artmasıyla beraber, meme kanseri riski azalmaktadır (74).

Doğum yapmamış kadınlarla karşılaştırıldığında, ilk kez 20 yaşından önce doğum yapan annelerin meme kanseri riskinde %50 azalma olduğu saptanmıştır. Öte yandan ilk bebeğini 35 yaşından sonra doğuranlarda ise riskin yüzde 22 arttığı görülmüştür (74).

30 ülkedeki 47 epidemiyolojik araştırmadan elde edilen veriler, meme kanserli kadınların ortalama olarak daha az doğum yaptığını ve emzirme geçmişinin daha az veya daha kısa olduğunu ortaya çıkarmıştır (57).

2.9.9 Fiziksel Aktivite ve Beslenme

Fiziksel aktivite menstrüel döngü sayısını azaltabilir. Bir meta-analiz, kadınların düzenli egzersizin meme kanseri risk oranını yaklaşık %25 oranında azaltabileceğini ortaya koydu. Fiziksel aktivite, başta östrojenler olmak üzere dolaşımdaki steroid hormon seviyelerinin, leptin ve insülin gibi diğer önemli hormonların azalmasına yol açar. Fiziksel aktivite, C-reaktif protein (CRP) gibi kronik inflamasyon faktörlerinin düzeylerinin azalmasını sağlayarak meme kanseri riskini azaltır (75).

2.9.10 Endojen Östrojen ve Hormonal tedavi

Kadınlarda menopoz öncesi ve menopoz sonrası görülen daha yüksek östrojen seviyeleri, meme kanseri riskinin artmasına neden olduğu görülmüştür. Yapılan epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda, altı prospektif çalışmada, daha sonra meme kanseri gelişen 329 kadının serum estradiol konsantrasyonunun, daha sonra meme kanseri gelişmeyen kadınlara kıyasla daha yüksek kan estradiol konsantrasyonuna sahip olduğu bulundu. Bildirilen estradiol konsantrasyonu meme kanseri tanısı alanlarda %15 daha yüksek olduğu gözlemlendi (57).

Kombine östrojen ve progesteron replasman tedavisi gören, total histerektomi öyküsü olmayan menopoz sonrası kadınların meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir (76).

2.10. *Thymus vulgaris*



Şekil 6. *T. vulgaris* (Kaynak 77'den alınmıştır.)

Thymus vulgaris, *Lamiaceae* familyasına ait çiçekli bir bitkisidir (78). *Thymus vulgaris*, halk arasında kekik olarak bilinen, yüksek antioksidan ve antibakteriyel özellikler sağlaması nedeniyle yaygın olarak kullanılan şifalı bitkilerden biridir. Bu bitkinin sentezlediği en önemli bileşikler, sadece antioksidan özelliklere sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda hücre içi hayati maddelerin azalması ve bakteriyel enzim sistemlerinin bozulması ve ayrıca hücre zarı geçirgenliğinin artması sonucu mikroorganizmaları inhibe eden karvakrol ve timoldür (79).

T. vulgaris, oksijenli monoterpenler ve monoterpen hidrokarbonlar içerisinde barındırmaktadır. Spesifik olarak timol, p -simen, cis -sabinen, karvakrol, trans -karyofilen ve borneol, hidrat yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ayrıca *Thymus* spp. rosmarinik asit ve flavonoid türevlerini temsil eden fenolikleri de barındırır (80).

2.11. *Thymbra spicata*



Şekil 7. *T. spicata* (Kaynak 81'den alınmıştır.)

T. spicata *Lamiaceae* ailesine ait Akdeniz havzasında dağılıma sahip bir bitkidir. “Zahter” olarak da bilinen *Thymbra spicata*, antimikrobiyal ve antiseptik özellikleri nedeniyle geleneksel tıpta da kullanılmaktadır. Son yapılan çalışmalar, *T. spicata* yapraklarının antioksidan, hipokolesterolemik ve anti-steatotik aktiviteleri ile beraber anti-inflamasyon, anti-proliferatif ve pro-apoptotik gibi çeşitli özelliklerini de ortaya koymuştur. Fenolik asitler, fenolik monoterpenoidler ve flavonoidler dahil olmak üzere *T. spicata* birçok fenolik bileşiği yapısında bulundurur (82).

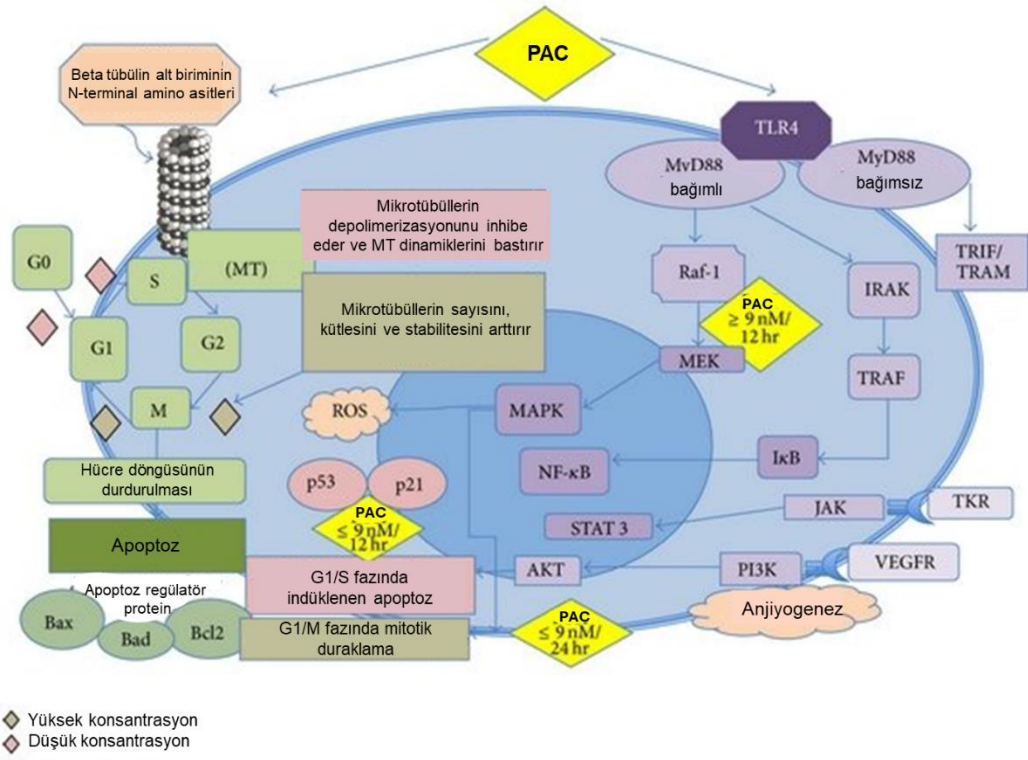
T. spicata, antioksidan ve antisteatotik, antihiperkolesterolemik, antitümöral, antiviral ve antimikrobiyal dahil farklı biyo-fonksiyonel ve biyolojik etkileri ortaya koyulmuştur (83).

2.12. Paklitaksel

Paklitaksel (PTX), *Taxus brevifolia*'nın kabuğundan ve iğnelerinden elde edilen bir trisiklik diterpenoid bileşiğidir. Kanıtlanmış antikanser mekanizması nedeniyle en başarılı ve yaygın kullanılan antikanser ilaçlardan biridir (84).

Paklitaksel, mikrotübüllerin toplanmasını teşvik eder, tübülün dimerlerinin aktivitesini artırır. Mikrotübüllerin stabilizasyonunu sağlayarak hücre döngüsünün ilerlemesini inhibe eder, mitozu önler ve proliferasyonu engeller (84,85,86).

Mikrotübüllerin artan stabilitesi, hücre döngüsü kontrol noktasını etkileyerek G2/M fazında hücre döngüsünün durmasına neden olur. Hücrenin mitozla ilerlemesi engelleyerek hücre replikasyonunun inhibisyonuna yol açar. G2/M fazında durma, apoptozu indükleyen hücresel sinyal yollarını aktive eder. Ayrıca hücredeki mitotik iğ oluşumunu bozarak çoğalma yeteneklerini azaltır (85,86,87).



Şekil 8. Paklitaksel (PAC) Eki Mekanizması (Kaynak 84'ten modifiye edilmiştir.)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Tanımlayıcı araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Planı

Sunulan doktora tezi, DEÜ, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında ve DEÜ, Fen Bilimleri Fakültesi, Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tablo 2. Araştırma Planı

Temmuz – Kasım 2021	Tez Çalışması için literatür Taraması
01.12.2021	Etik Kurul Onayı
Nisan 2022	Malzeme Temini
Mayıs-Haziran 2022	Bitki ekstraktlarının Hazırlanması
Temmuz-Eylül 2022	Hücre Kültür Çalışmaları
Eylül-Aralık 2022	Canlılık Analizleri
Ocak-Mart 2023	Migrasyon Analizi
Mart-Mayıs 2023	Soft Agaroz Koloni Formasyon Analizi (3D Sferoid) ve Oksidatif Stres İndeksinin Belirlenmesi
Mayıs-Haziran 2023	İstatistiksel Analizlerin Yapılması ve Yorumlanması
Temmuz-Aralık 2023	Tez Yazımı

3.3 Çalışma Materyali

Araştırmalar MDA MB-231 ve BT-474 meme kanseri hücre hattı üzerinde yapılmaktadır.

3.4 Araştırmanın Değişkeni

Bağımlı Değişken: Meme Kanseri Hücre Hatlarında % Canlılık Oranı.

Bağımsız Değişkenler: *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata* gruplarının konsantrasyonları.

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1 Projede Kullanılan Cihazlar ve Kullanım Amaçları

Projede Kullanılan cihazlar ve Kullanım Amaçları tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 3. Projede Kullanılan Cihazlar ve Kullanım Amaçları

Kullanılan Cihazlar	Marka-Katalog Numarası	Kullanım Amacı
Karbondioksitli İnlübatör	NÜVE- EC160	Hücre kültür çalışmaları
Su Banyosu	Thermo Fisher-TSGP10	Hücre kültür çalışmaları
Faz Kontrast Mikroskobu	Olympus CKX41	Hücre kültür çalışmaları
ELİSA Plak Okuyucu	Thermo Fisher	Hücre kültür çalışmaları
Otoklav	Hiramaya Hiclave	Sterilizasyon sağlanması
Pipetör	İsolab- 010.01.005	Hücre kültür çalışmaları
0.5 – 10 µl Mikropipet	ABT-L01-02-01	Hücre kültür çalışmaları
20 – 200 µl Mikropipet	ABT-L01-06-01	Hücre kültür çalışmaları
100 – 1000 µl Mikropipet	ABT-L01-08-01	Hücre kültür çalışmaları
Soğutmalı Santrifüj	Sigma 3-16K	Hücre kültür çalışmaları
ph Metre	Hanna- Hı 2211	Solüsyonların pH kontrolü
Ultrasonik Homojenizatör	Bandelin HD2200	Hücre lizati eldesi
Hassas Terazi	Kern	Kuru kimyasalların ve CA’nın tartımı
Evaporator	R-100, Buchi	Ekstrelerin hazırlaması
Ultrasonik Su Banyo	Elma elmasonic p	Ekstrelerin hazırlaması
Soxhlet Aparatı	Sartorius	Ekstrelerin hazırlaması
Isıtmalı Manyetik Karıştırıcı	VELP scientifica	Ekstrelerin hazırlaması

3.5.2. Projede Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kullanım Amaçları

Projede Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kullanım Amaçları tablo 4’te verilmiştir.

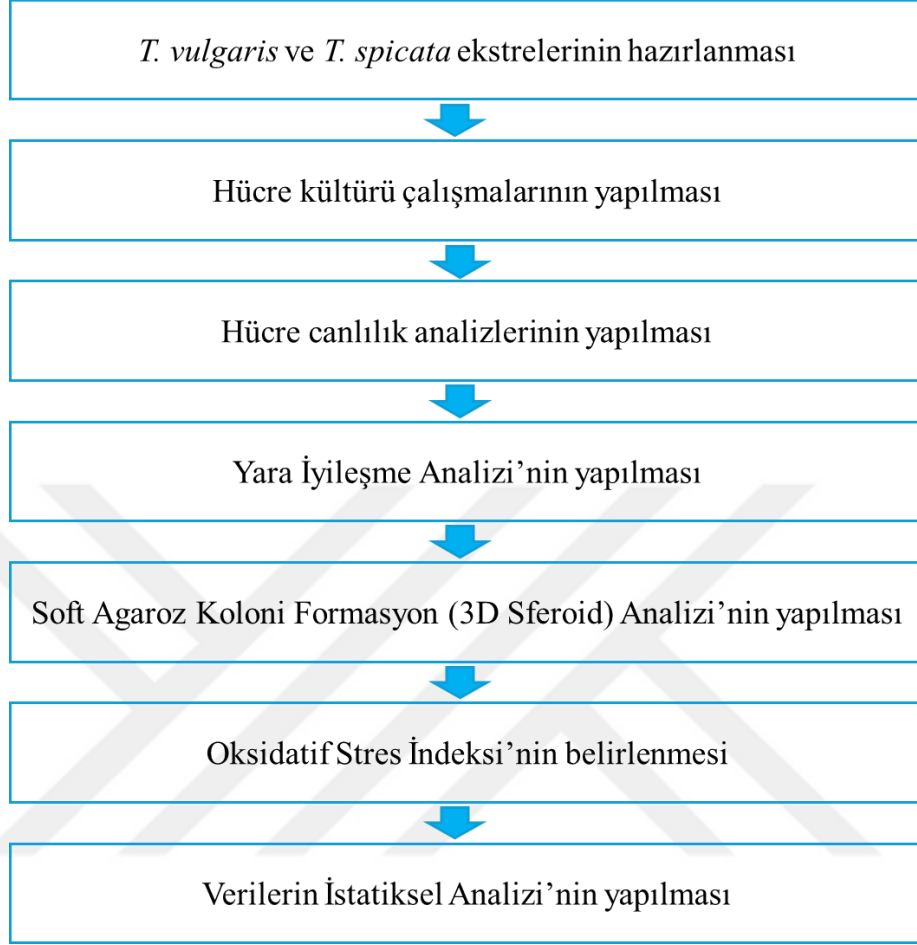
Tablo 4. Projede Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kullanım Amaçları

Kullanılan Malzemeler	Marka-Katalog Numarası	Kullanım Amacı
MDA MB 231	ATCC-HTB-26™	Hücre kültürü çalışmaları
BT-474	ATCC-HTB-20™	Hücre kültürü çalışmaları
DMEM-F12	Thermo Fisher-31330038	Hücre Kültür ortamı
RPMI-1640	Thermo Fisher-61870010	Hücre Kültür ortamı
Trypsin 0.25% EDTA	Thermo Fisher-25200056	Hücrelerin enzimatik olarak kaldırılması
FBS (Fetal Sığır Serum)	Thermo Fisher-10500064	Hücre kültür ortamının hazırlanması
Penisilin-streptomisin	Thermo Fisher-15140122	Hücre kültür ortamının hazırlanması
L Glutamin	Thermo Fisher-25030081	Hücre kültür ortamının hazırlanması
PBS 7.4 1X	Thermo Fisher-10010023	Yıkama işlemlerinin yapılması
6-well Clear Multiple Well Plates	Labselect-11110	Yara iyileşme analizi, 3D hücre kültürü

Tablo 4. (devam) Projede Kullanılan Sarf Malzemeler ve Kullanım Amaçları

96-well Clear Multiple Well Plates	Labselect-11510	Hücre canlılığı analizi, ELISA kit çalışmaları
25 cm ² Cell Culture Flask	Labselect-13112A	Hücre kültürü çalışmaları
75 cm ² Cell Culture Flask	Labselect-13212A	Hücre kültürü çalışmaları
5ml Serological Pipettes	Labselect-SP-003-5	Hücre kültürü çalışmaları
p10ml Serological Pipettes	Labselect-SP-003-10	Hücre kültürü çalışmaları
15ml Centrifuge Tubes	Labselect-CT-002-15B	Hücre kültürü çalışmaları
50ml Centrifuge Tubes	Labselect-CT-002-50B	Hücre kültürü çalışmaları
2.0ml Cryogenic Vial	Labselect- CV-002-200-EX	Hücrelerin dondurulması
Cell Scraper	ISOLAB-121.11.023	Hücrelerin mekanik olarak kaldırılması
1000µl Universal Pipette	LabSelect-T-001-1000	Hücre kültürü çalışmaları
200µl Universal Pipette	LabSelect-T-001-200	Hücre kültürü çalışmaları
10µl Universal Pipette	LabSelect-T-001-10	Hücre kültürü çalışmaları
AGAROSE, ULTRAPURE 100G	Thermo Fisher-16500100	3D hücre kültürünün oluşturulması
Total Antioxidant Status (TAS)	RelAssay-RL0017	Oksidatif Stres Analizinin yapılması
Total Oxidant Status (TOS)	RelAssay-RL0024	Oksidatif Stres Analizinin yapılması
MTT	-	Hücre canlılık analizlerinin yapılması
Trypan Blue Solution, 0.4%	Sigma-72-57-1	Hücre sayımının yapılması
Thoma Lamı		Hücre sayımının yapılması
Syringe filters, 25mm, 0.22µm,	Labselect-BS-PES25-22-S	Sterilizasyonun sağlanması
2ml enjektör	-	Hücre kültürü çalışmaları
Alkol %96	-	Steril Koşulların sağlanması
Otoklav Bandı	-	Steril Koşulların sağlanması
Alüminyum Folyo	-	Steril Koşulların sağlanması

3.6. Uygulanacak Yöntemler



Şekil 9. Uygulanacak Yöntemler

3.6.1. Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

3.6.1.1. *Thymbra Spicata*

Toplanan Toplanma yer ve zamanı yazılmalı *Thymbra Spicata*, iyice yıkanmış ve havayla kurutulmuştur. Kurutulan örnekler ekstrasyon sırasında homejenliğin sağlanması için öğütücü yardımıyla öğütüldü. Öğütülen örnekler, tartılarak soksletlere yerleştirildi ve içeriğindeki yağları uzaklaştırmak amacıyla heksan ile ekstrasyon işlemi yapıldı. T. Spicata örneği için hexan ekstresi alındı, evapore edildi. Elde edilen örnek, konsantrasyonu 1000 ppm olacak şekilde %10 DMSO ile çözüldü. Kalan hacim hücre ortamı ile tamamlandı. Örnek, -20°C’de saklandı.

3.6.1.2. *Thymus Vulgaris*

Toplanan Thymus Vulgaris, iyice yıkanmış ve havayla kurutulmuştur. Kurutulan örnekler ekstrasyon sırasında homejenliğin sağlanması için öğütücü yardımıyla öğütüldü. 3:1 oranında methanol-su çözeltisi hazırlanarak; sokslet cihazı yardımıyla öğütülen örnekler ekstrakte edildi. Elde edilen fraksiyon balona alındı ve methanol-su evapore edilerek ekstreden uzaklaştırıldı. Örnek, konsantrasyonu 1000 ppm olacak şekilde %5 DMSO ile çözüldü. Kalan hacim hücre ortamı ile tamamlandı. Örnek - 20°C’de saklandı.

3.6.2. Hücre Kültürü

Meme kanserinin farklı şekillerde sınıflandırılmaları mevcuttur. Reseptörlerin varlığına ve yokluğuna göre meme kanseri prognozu belirlenir. Çalışmamızda buna göre hücre hatları seçilmiştir. Seçilen hücre hatlarının özellikleri aşağıda, tabloda verilmiştir.

Tablo 5. MDA MB-231 ve BT-474 Hücre Hattı Özellikleri

Hücre Hattı	Primer Tümör	Hücresinin Orijini	Östrojen Reseptör	Progesteron Reseptör	ERBB2 Amplifikasyonu	Mutant P53
MDA MB-231	İnvaziv duktal karsinom	Metastaz (plevral efüzyon)	-	-	-	+
BT-474	İnvaziv duktal karsinom	Primer	+	+	+	+

3.6.2.1. Hücrelerin Kültürü İdamesi

MDA-MB-231 ve BT-474 hücreleri Prof. Dr. Hilal KOÇDOR'un ATCC den alınarak çoğaltılmış arşivinden temin edilmiştir. MDA-MB-231 hücreleri, DMEM'de, BT-474 hücreleri ise RPMI'da kültürlenmiştir. Her iki kültür ortamı da %10 fetal sıgır serumu (FBS) ve %1 penisilin-streptomisin-amfoterisin B süspansiyonu ile desteklenmiştir. Hücreler, %5 CO₂ altında 37 °C'de inkübe edilmiştir (88,89).

Hücre hatları -80°C'den çıkarıldığında ilk olarak 25 cm²'lik flasklara ekildi ve 37°C'de 5% CO₂ inkübe edildi. İki günde bir ortam değişimi yapıldı. Hücreler %80 konfluense ulaştıklarında 75cm²'lik hücre kültür kaplarına alınarak pasajlama işlemi yapıldı.

3.6.2.2. Hücrelerin Pasajlanması

Flask içindeki hücre kültür ortamı uzaklaştırıldı Tripsin-EDTA çözeltisi eklendi. 37 °C'de %5 CO₂ içeren inkübatörde hücreler bulundukları alandan ayrılana kadar inkübe edildi. Hücrelerin tamamen flask yüzeyinden ayrıldığının kontrolü mikroskop ile gerçekleştirildi. Tripsin-EDTA hacminin 2 katı kadar hücre kültür ortamı ilave edildi. Elde edilen hücre süspansiyon 15 ml tüpe alındı. 6 dk santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve peleti üzerine kültür ortamı ilave edildi, süspanse edildi. Eşit hacimlerde flasklara paylaştırıldı. 37 °C'de %5 CO₂ inkübasyona bırakıldı.

3.6.2.3. Hücrelerin Dondurulması

Hücreler Tripsin-EDTA ile flask tabanından ayrıldıktan sonra hücre süspansiyonu, 6 dk santrifüj edildi. Pelet üzerine dondurma ortamı eklenerek resüspanse edildi. Cryoviallere eşit hacimlerde dağıtıldı. Hücreler 2 saat -20 °C'de bekletildi, daha sonra -80 °C'de saklandı.

3.6.2.4. Hücrelerin Çözülmesi

Ortam su banyosunda optimum sıcaklığa getirildi (37 °C). 25 cm² hücre kültür kabına hücre hattının ismi, tarih, pasaj numarası, pasajı yapan kişinin adı yazıldı ve ortam eklendi. -80 °C'den çıkarılan hücreler, 37°C'de çözündürüldü ve ortam eklenen 25 cm²'lik kültür kabına eklendi. İnkübatörde (37°C'de %5CO₂) inkübasyona bırakıldı.

3.6.2.5. Hücrelerin Sayılması

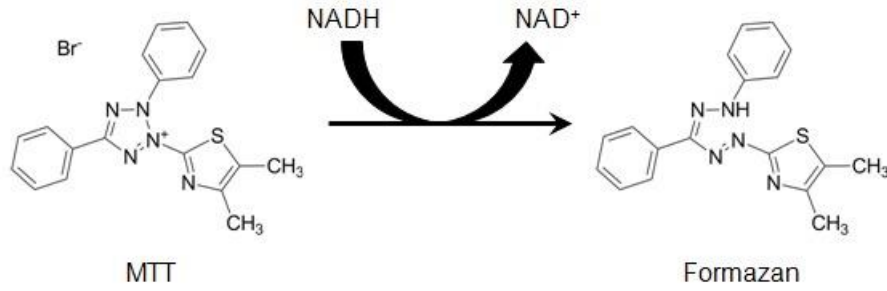
Hücre sayımının yapılacağı Thoma lamı; alkol ve distile su ile temizlendi. Süspanse hücre ve tripan mavisi 1:1 (10µl:10µl) oranında süspanse edildi ve elde edilen süspansiyondan 10 µl thoma lamına aktarıldı. Thoma lamının merkezi kare içerisindeki hücreler en az 3 kez sayıldı. Hücre süspansiyonunun 1ml'sindeki hücre sayısı; sayılan ortalama hücre sayısı x dilüsyon faktörü x 10⁴ formülü ile bulundu.

3.6.3. Hücre Canlılık Testi

3.6.3.1. Yöntemin Prensibi

Canlı hücreleri tespit etmek için çeşitli tetrazolyum bileşikleri kullanılmıştır. En sık kullanılan bileşikler: MTT, WST-1, MTS ve XTT. Bunlar iki temel kategoriye ayrılır: 1) pozitif yüklü olan ve canlı ökaryotik hücrelere kolayca nüfuz eden; MTT ve 2) negatif yüklü olan ve hücrelere kolayca nüfuz etmeyen MTS, XTT ve WST-1 gibi olanlar (90).

MTT reaktifi (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolyum bromür), mono-tetrazolyum tuzudur. MTT'nin azalması, çekirdek tetrazol halkasının bozulması ve formazan denilen suda çözünmeyen mor-mavi bir kristalin oluşmasına sebep olur (91).



Şekil 10. MTT'nin Çalışma Prensibi (Kaynak 91'den modifiye edilmiştir.)

3.6.3.1. Standard Kemoterapötik Ajan ve Bitki Ekstrelerin Hazırlanması

Paklitaksel ana stoğu stoğu 2000µM 'dür. Ana stoktan 200 µM, 20 µM, 2 µM ara stok elde edilmiştir. 2 µM (2000 nM) ara stoktan 1000 nM, 500 nM, 250 nM, 100 nM, 75 nM, 50 nM, 25 nM, 10 nM, 1 nM, 0,1 nM Paklitaksel konsantrasyonları elde edildi. MDA MB-231 hücre hattı için DMEM-F12; BT-474 hücre hattı için ise RPMI-1640 ortamı kullanıldı.

Hem *T. spicata* hem de *T. vulgaris*'in ana stoğu 1000 ppm'dir (1mg/ml). Her iki ekstrede 800 µg/ml, 600 µg/ml, 400 µg/ml, 200 µg/ml, 100 µg/ml ve 50 µg/ml olacak şekilde dilüe edildi, dilisyon sırasında MDA MB-231 hücre hattı için DMEM-F12; BT-474 hücre hattı için ise RPMI-1640 ortamı kullanıldı.

3.6.3.2. Deney prosedürü

Hücre canlılığının analiz edildiği MTT analizi; Paklitaksel, *T. vulgaris* ve *T. spicata* Ekstrelerinin hücreler ile muamelesi sonucunda inhibitör konsantrasyonu 50 (IC₅₀) dozunun belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Hücre Canlılık testi için; çalışmada kullanılan meme kanseri hücreleri tripsin ile flask yüzeyinden kaldırıldı. Hücre süspansiyonu tripan mavisi yardımıyla sayılarak 96'lı well plate'in her kuyucuğuna hücreler ekildi. Hücreler 37 °C, %5 CO₂ 'de inkübe edildi. İnkübasyonun ardından ortam çekildi. Tablo 6 ve 7'de gösterildiği gibi belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanan dozdeki ajanlar eklendi. 72 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon bitiminden sonra ortam çekilerek MTT solüsyonu eklendi. 4 saat inkübasyonun ardından oluşan formazan kristalleri, çözücü solüsyon

ile çözülerek, overnight inkübasyona bırakıldı. İnkübasyonun ardından 450 nm dalga boyunda ölçüm alındı.

Tablo 6. *T. vulgaris* ve *T. spicara* hücre canlılık analizi well plate düzeni

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
B	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
C	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
D	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
E	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
F	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
G	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml
H	Kontrol	Kontrol			5 µg/ml	10 µg/ml	25 µg/ml	50 µg/ml	100 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml	750 µg/ml

Tablo 7. Paklitaksel hücre canlılık analizi well plate düzeni

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
B	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
C	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
D	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
E	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
F	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
G	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM
H	Kontrol	Kontrol	0,1 nM	1 nM	10 nM	25 nM	50 nM	75 nM	100 nM	250 nM	500 nM	1000 nM

Kontrol grubu ve tedavi gruplarının absorbans değerleri karşılaştırılarak yüzde canlı hücre oranı belirlendi. %50 canlılık oranına karşılık gelen Paklitaksel (nM), *T. spicata* (µg/ml) ve *T. vulgaris* (µg/ml) konsantrasyonları IC₅₀ dozları olarak belirlendi.

3.6.4. Yara İyileşme Analizi (Wound Healing Assay)

3.6.4.1. Yöntemin Prensibi

Yara iyileştirme analizi, 2D olarak hücre migrasyonunu analiz etmek için geliştirilmiş standart bir *in vitro* tekniktir. Analiz, mekanik, termal veya kimyasal hasar yoluyla hücrelerin bölgeden uzaklaştırılmasıyla yara alanı (hücresiz bir alan) yaratılır. Hücresiz alanın oluşması, hücrelerin boşluğa göç etmesine neden olur. Göç süreci takip edilerek, migrasyon analizi yapılır (92).

3.6.4.2. Deney Prosedürü

6'lı well plate'in her kuyucuğunda 500.000 hücre bulunacak şekilde ekildi. %5 CO₂, 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon işleminden sonra ortam çekildi, PBS ile iki kez yıkama işlemi yapıldı. Steril plastik pipet ucu ile yara açıklığı oluşturuldu. İnhibitör konsantrasyonu belirlenen ajanlar kuyucuklara eklendi. Belirli saat aralıklarında ölçümler alındı (0, 6, 12 ve 24. Saatlerde yara açıklığının farklı bölgelerinde görüntüler kaydedildi). Image J ile değerlendirmeler yapıldı (93).

3.6.5. Soft Agar Koloni Formasyon (Sferoid-3D) Analizi

3.6.5.1. Yöntemin Prensibi

Ankrajdan bağımsız büyüme, hücrelerin katı bir yüzey üzerinde bağımsız olarak büyüme yeteneğidir ve karsinogenezin ayırt edici özelliği olarak kabul edilir (94). Soft agar koloni oluşumu analizi, malign tümör hücrelerinin tümörijenik potansiyelini saptamak için hücrelerin ankrajdan bağımsız büyüme yeteneğini değerlendirmek için iyi bilinen bir yöntemdir.

3.6.5.2. Deney Prosedürü

3.6.5.2.1. Bottom Layer

Hücrelerin eklenmediği katman Bottom layer olarak adlandırılır. Bottom layer oluşturmak için agaroz ve distile su çözeltisi hazırlandı. Mikrodalga yardımıyla kaynatıldı. %15 FBS içeren DMEM-F12 ile süspanse edildi. Elde edilen süspansiyon, 6'lı well plate'e her kuyucuğuna 2,5 ml eklenerek donmaya bırakıldı.

3.6.5.2.1. Top Layer

Agaroz ve hücre süspansiyonunu içeren katman top layer olarak adlandırılır. Distile su ve agaroz çözeltisi mikrodalga yardımıyla kaynamaya bırakıldı. Sayımı yapılan hücreler ile eşit hacimde agaroz çözeltisi süspanse edildi. 2,5 ml bottom layer üzerine ilave eklendi. Katılaşması beklendi. Belirlenen konsantrasyonlardaki tedavi grupları top layer üzerine 2 ml eklendi. İnkübasyona bırakıldı. 3, 7, 10, 14. Günlerde invertedmikroskop altında koloniler sayılıp görüntüler alındı.

3.6.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Tayini

Oksidatif stres, prooksidanlar ve antioksidanların arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir. Düşük miktarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) varlığı yararlı olabilmekle beraber fazlası zararlıdır. Oksidatif stres kanser başta olmak üzere bir çok hastalığa yol açabilir (95).

3.6.6.1. Deney Prosedürü

Total Antioksidan ve Total Oksidan seviyelerinin belirlenmesi için ilk olarak hücreler lize edilir. Bunun için ilk olarak hücreler 25 cm² flasklara ekildi. 37°C , %5 CO₂ inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, ortam çekilir. İnhibitör konsantrasyonları belirlenen ajanlar 10 ml olacak şekilde ilave edildi. Hücreler 72 saatlik inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon ardından, ortamlar aspire edilerek PBS ile yıkandı. Hücreler, enzim eklemeden hücre kazıyıcı ile kaldırılması sağlandı. PBS eklendi. 6 dk santrifüj edildi. Süpernatant uzaklaştırıldı. Pelet PBS ile süspanse edildi. Süspansiyon, 20 saniye aralıklarla bir dk, sonike edildi. Sonikasyon buz içerisinde gerçekleştirildi.

Total Antioksidan Seviyesinin belirlenmesinde (TAS) blank olarak 303 µL distile su kullanıldı. 96'lı well plate'in her kuyucuğuna 250 µL Reagent 1 eklendi. Üzerine bir sıraya 15 µl standard, diğer sıralara hücre lizatları eklendi. 660 nm'de ölçüm yapıldı. İlk ölçümün ardından tüm kuyucuklara 38 µl Reagent 2 ilave edilip 5 dk inkübe edildi. Tekrardan 660 nm ölçüm yapıldı.

Total Antioksidan Seviyesinin belirlenmesinde (TOS) blank olarak 301 µl distile su kullanıldı. 96'lı well plate'in her bir kuyucuğuna 250 µl Reagent 1 eklendi. Üzerine bir sıraya 38 µL standard, diğer sıralara örnek eklendi. 530 nm'de ölçüm yapıldı. Ardından 13 µL Reagent 2 ilave edilip 5 dk inkübe edildi. Tekrar 660 nm'de ölçüm yapıldı.

3.6.7. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz Sigma Stat 3.5 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki farklılıklar One-Way ANOVA testi ile ortaya koyuldu. Gruplar arasında saptanan anlamlı farklılıklar ise Kruskal-Wallis post hoc testi kullanılarak ikili karşılaştırılmaların yapılması sağlandı. P < 0,05 anlamlı kabul edildi.

3.6.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda *T. vulgaris* ve *T. spicata*'nın meme kanseri hücre hatlarında antitümör aktivitesi gösterildi. İlerleyen süreçte her iki ekstrenin de sahip olduğu etken madde arayışı, içerik analizi yapılması hedeflenmektedir. Çalışmamız iki bitki ekstresinin antikanser etkinliğinin, aynı hücre hatları ve aynı yöntemlerle araştırılması esasına dayanmaktadır. Çalışmamız, emek ve yöntem açısından yoğun olarak planlanmış ve sonuçlandırılmıştır. Her bir yöntem en az üçer kez tekrarlanmıştır. Ekstrelerin etkinliklerinin gösterilmesinin ardından zaman ve bütçe yetersizliği nedeniyle ekstrelerin içeriğindeki etken maddenin saptanması gerçekleştirilememiştir. İleri çalışmalar ile etken maddelerin ve etkili yolların aydınlatılması hedeflerimiz arasındadır.

3.6.9. Etik Kurul Onayı

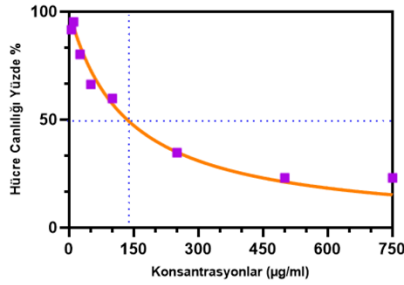
“Meme Kanseri Hücre Hatlarında *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata* Ekstralarının Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi” isimli 6816-GOA dosya numaralı çalışma 01.12.2021 tarihinde 2021/25-16 karar no ile “Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul” tarafından onaylandı.

4. BULGULAR

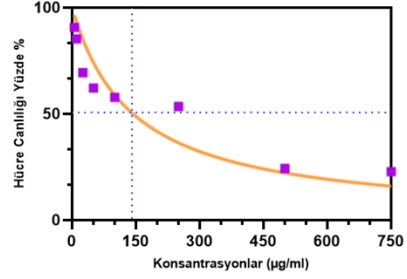
4.1. Canlılık Analizi Bulguları

MDA MB-231 ve BT-474 hücre hatlarında *T. spicata* (TS), *T. vulgaris* (TV) ve klinikte standart tedavi olarak kullanılan Paklitaksel (PAC) için artan konsantrasyon aralıklarında 72 saat tedavi sonunda hücre canlılığı üzerindeki etkisi ile doz-yanıt grafiği oluşturuldu ve inhibitör konsantrasyonları belirlendi. Belirlenen inhibitör konsantrasyonlar deneysel aşamalarda kullanıldı.

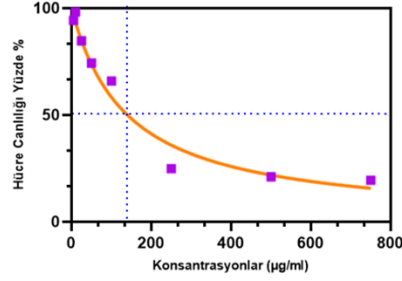
MDA MB-231 *T. vulgaris* 72 Saat MTT Analizi



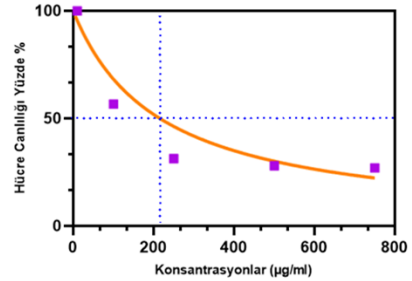
BT-474 *T. vulgaris* 72 Saat MTT Analizi



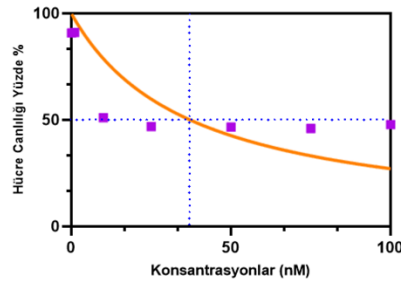
MDA MB-231 *T. spicata* 72 Saat MTT Analizi



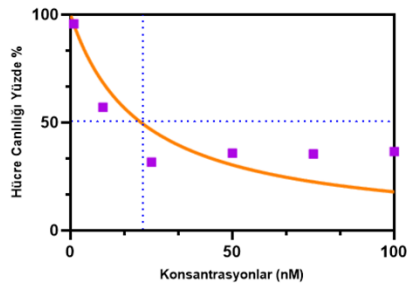
BT-474 *T. spicata* 72 Saat MTT Analizi



MDA MB-231 Paklitaksel 72 Saat MTT Analizi



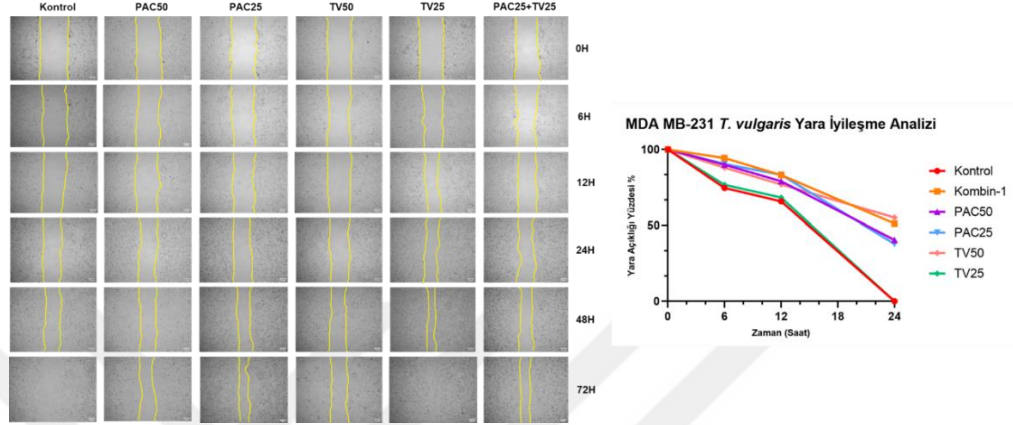
BT-474 Paklitaksel 72 Saat MTT Analizi



Şekil 11. MDA MB-231 ve BT-474 Hücre Canlılık Analizi Sonuçları

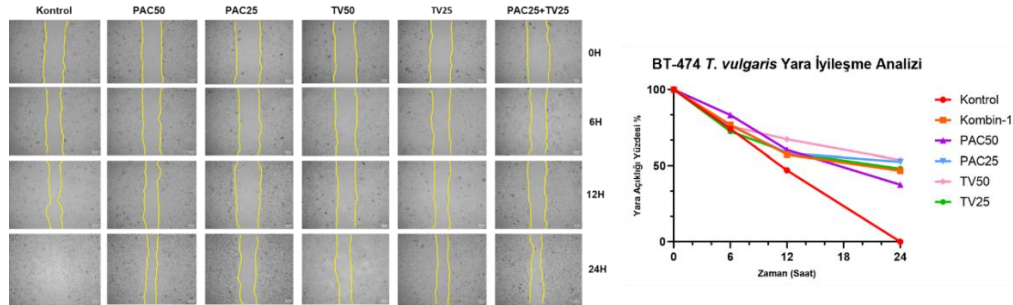
4.2. Yara İyileşme Analizi

Hem *T. spicata* hem de *T. vulgaris* ekstrelerinin meme kanseri üzerindeki invazyon ve migrasyon üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla Yara İyileşme Analizi yapıldı.



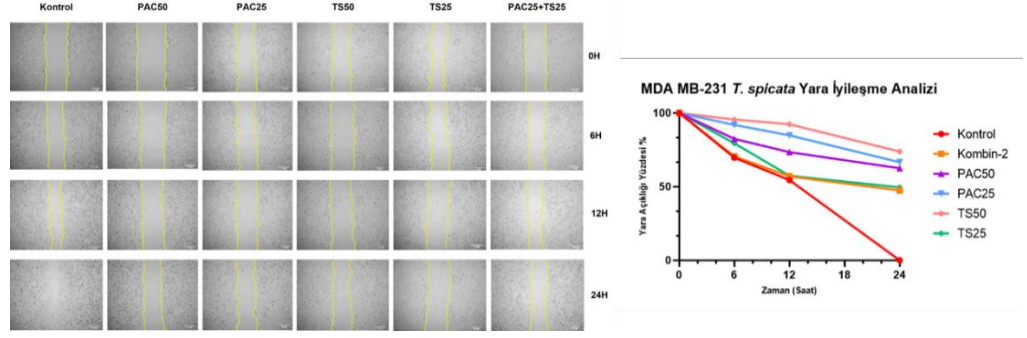
Şekil 12. MDA MB-231 Hücre Hattında *T. vulgaris* Yara İyileşme Analizi

MDA MB-231 hücre hattında kontrol grubundaki yara açıklığının tam kapanma zamanı referans alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde PAC50, PAC25, TV50, TV25, Kombin-1 (TV25+PAC25) sırasıyla yara açıklığı yüzdesi; %40.42, %37.88, %55.14, %0, %51.20 olarak belirlenmiştir.



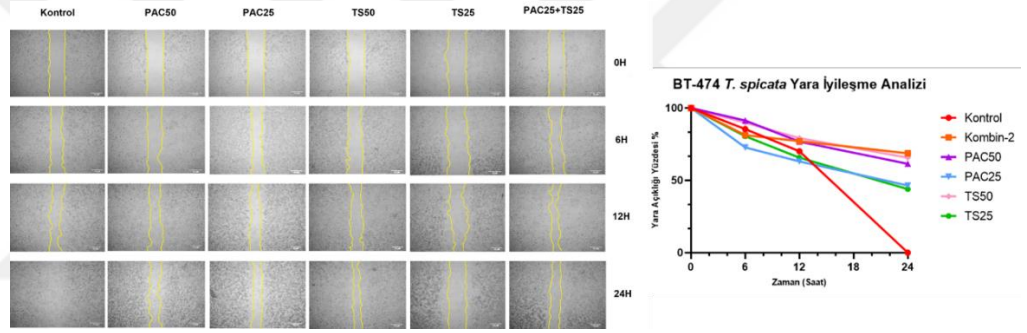
Şekil 13. BT-474 Hücre Hattında *T. vulgaris* Yara İyileşme Analizi

BT-474 hücre hattında kontrol grubundaki yara açıklığının tam kapanma zamanı referans alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde PAC50, PAC25, TV50, TV25, Kombin-2 (TV25+PAC25) sırasıyla yara açıklığı yüzdesi; %37.66, %52.64, %53.83, %48.13, %46.75 olarak belirlenmiştir.



Şekil 14. MDA MB-231 Hücre Hattında *T. vulgaris* Yara İyileşme Analizi

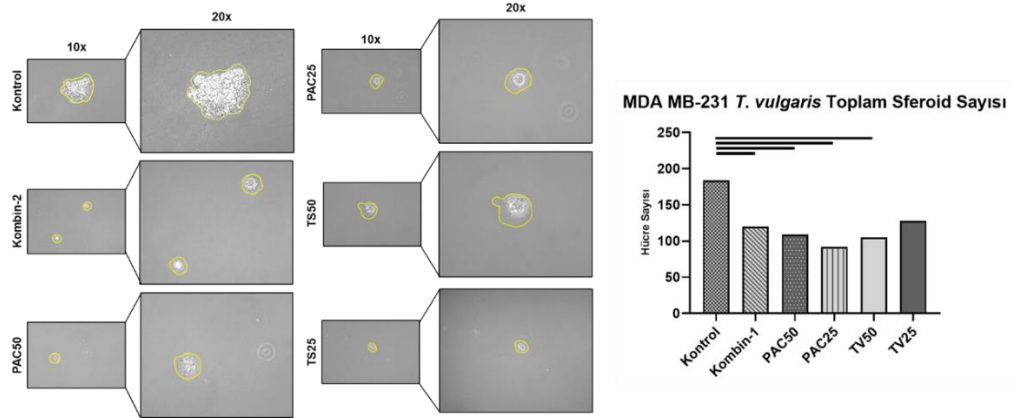
MDA MB-231 hücre hattında kontrol grubundaki yara açıklığının tam kapanma zamanı referans alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde PAC50, PAC25, TS50, TS25, Kombin-1 (TS25+PAC25) sırasıyla yara açıklığı yüzdesi; %62.55, %66.66, %73.88, %49.57, %47,44 olarak belirlenmiştir.



Şekil 15. BT-474 Hücre Hattında *T. vulgaris* Yara İyileşme Analizi

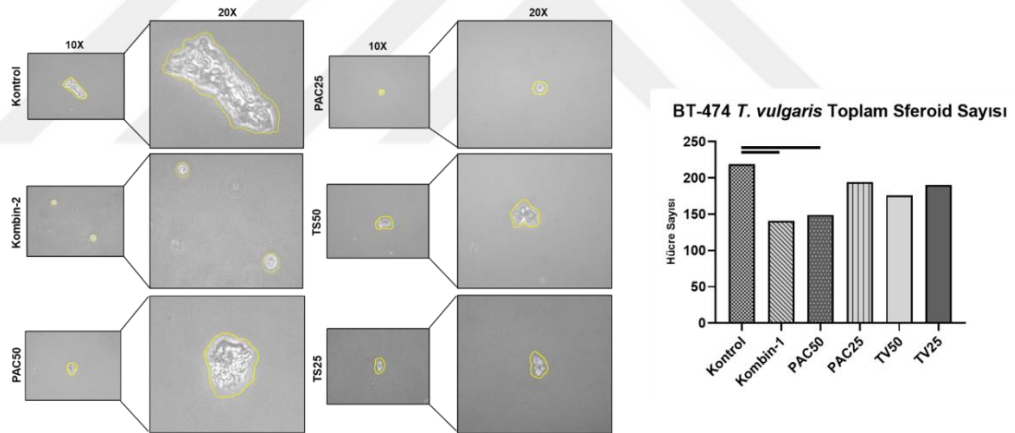
BT-474 hücre hattında kontrol grubundaki yara açıklığının tam kapanma zamanı referans alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde PAC50, PAC25, TS50, TS25, Kombin-1 (TS25+PAC25) sırasıyla yara açıklığı yüzdesi; %62.46, %46.47, %65.69, %0, %68.66 olarak belirlenmiştir.

4.3. Soft AgaroZ Koloni Formasyon (3D-Sferoid) Analizi



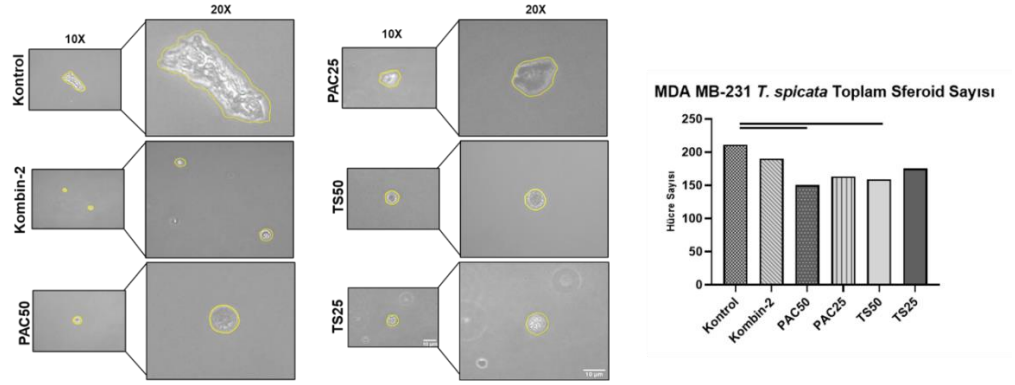
Şekil 16. MDA MB-231 *T. vulgaris* 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı

MDA MB-231 hücre hattında *T. vulgaris* toplam sferoid sayısı değerlendirildiğinde; Kontrol grubunu ile kombin-2, PAC50, PAC25, TS50 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p \leq 0,005$)



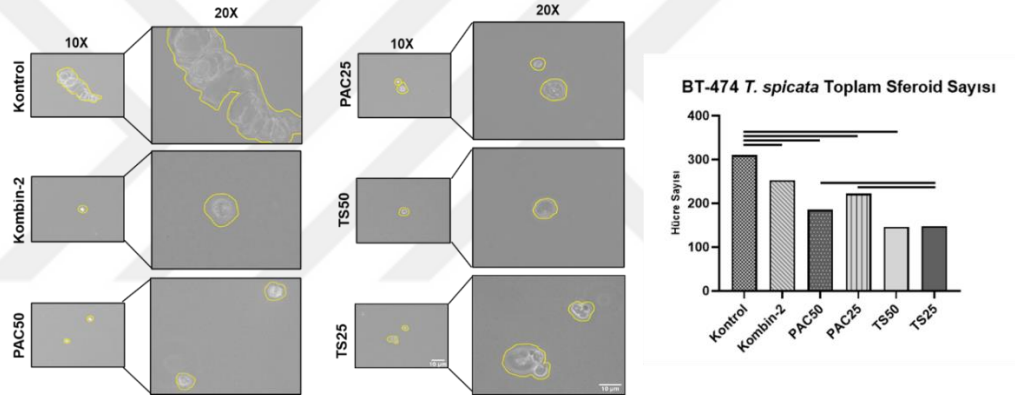
Şekil 17. BT-474 *T. vulgaris* 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı

BT-474 hücre hattında *T. vulgaris* toplam sferoid sayısı değerlendirildiğinde; Kombin-2 ve PAC50 grupları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p \leq 0,004$).



Şekil 18. MDA MB-231 *T. spicata* 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı

MDA MB-231 hücre hattında *T. spicata* toplam sferoid sayısı değerlendirildiğinde; PAC50, TS50 grupları Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($P = 0,001$).

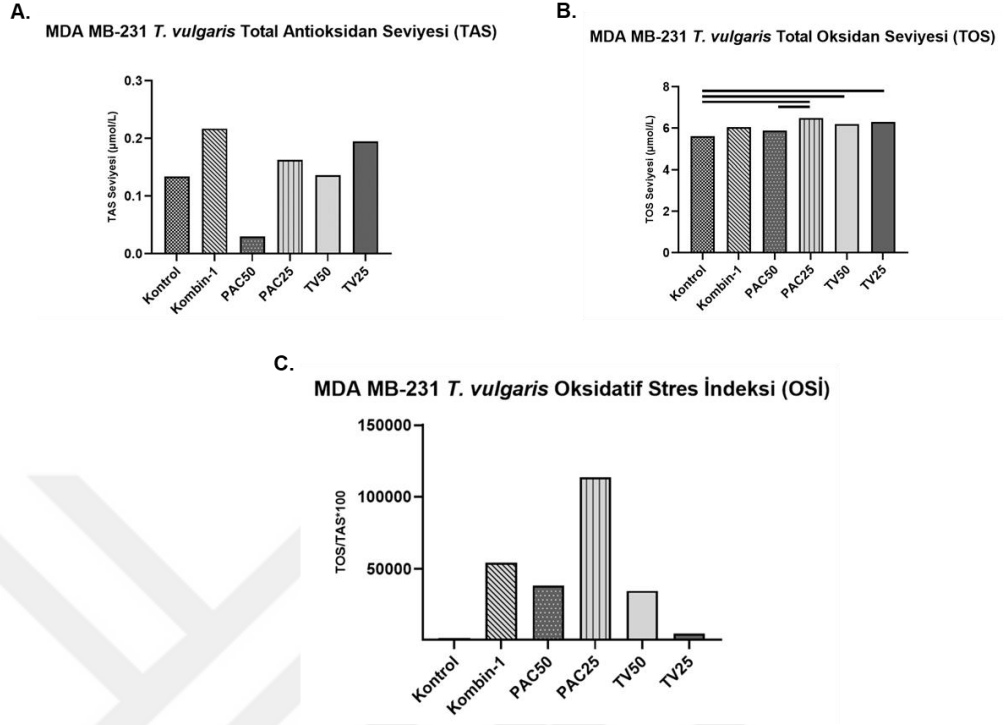


Şekil 19. BT-474 *T. spicata* 7. Gün Görüntüleri ve Toplam Sferoid Sayısı

BT-474 hücre hattında *T. spicata* toplam sferoid sayısı değerlendirildiğinde; TS50, PAC25, PAC50, Kombin-2 grupları, Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p \leq 0,004$)

TS25 grubu, PAC25 ve PAC50 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($P = 0,005$).

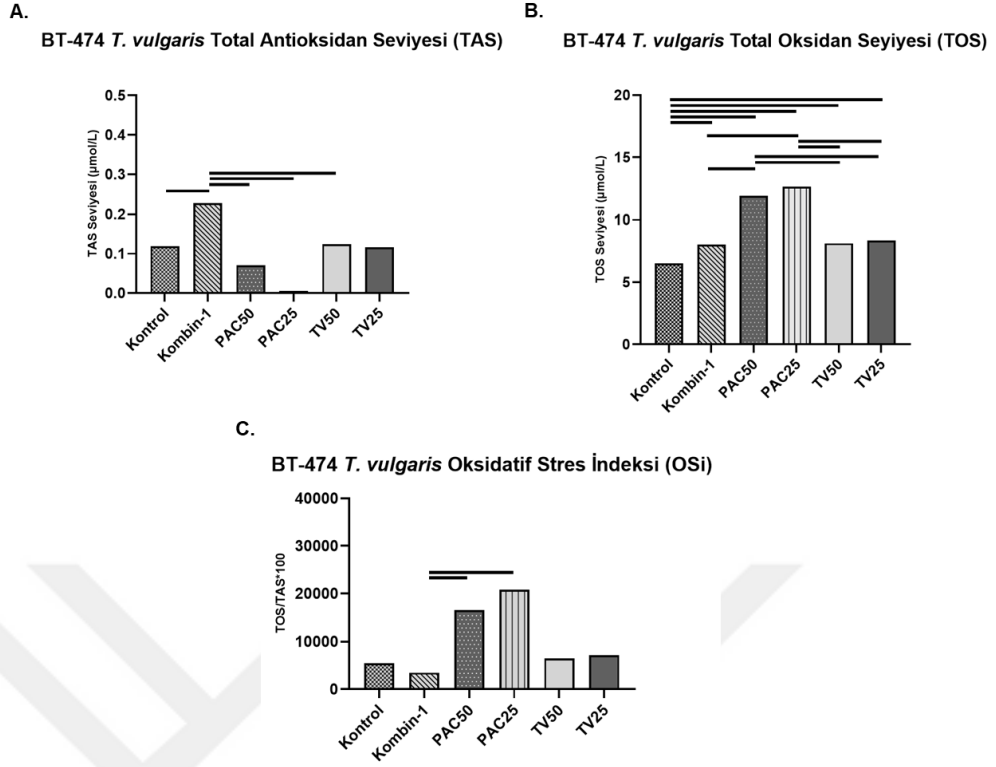
4.4. Oksidatif Stres İndeksi Analizi



Şekil 20. MDA MB-231 *T. vulgaris* Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi

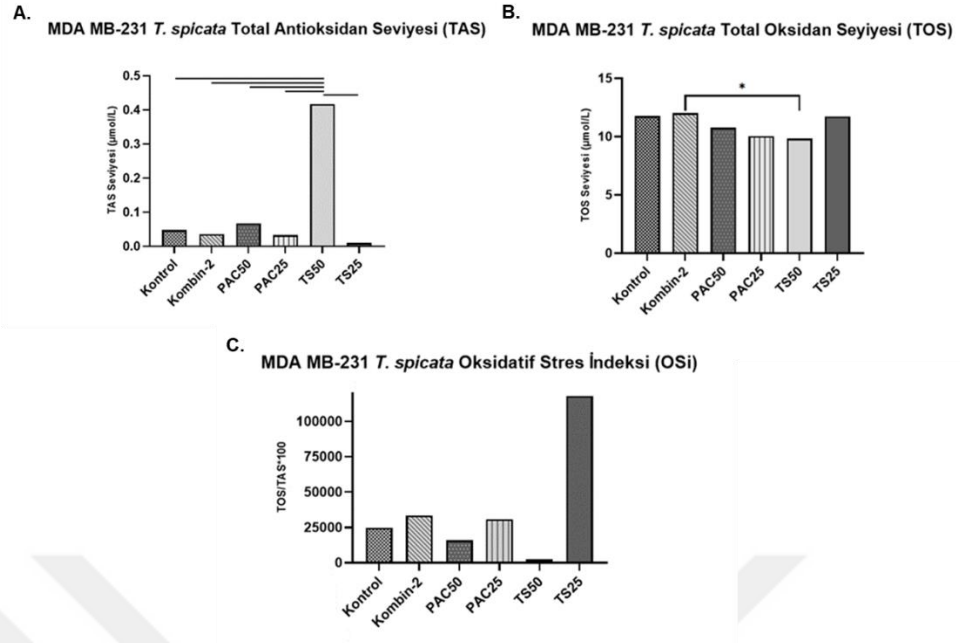
MDA MB-231 *T. vulgaris* hücre hattında Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,090$). Total Oksidan Seviyesi (TOS) değerlendirildiğinde; Kontrol grubu, PAC25, TV50 VE TV25 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür. PAC25 grubu, PAC50 grubuna göre anlamlı derecede yüksektir

($p\leq 0,005$). Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,139$).



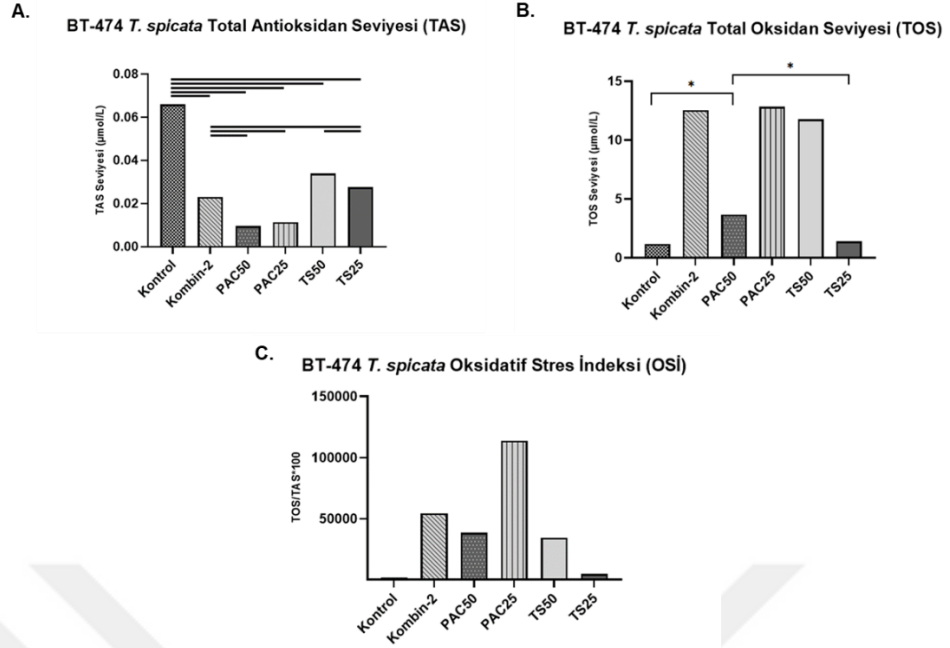
Şekil 21. BT-474 *T. vulgaris* Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi

BT-474 hücre hattında *T. vulgaris* Total Antioksidan Seviyesi (TAS) değerlendirildiğinde; Kombin-1 grubu, Kontrol, PAC50, PAC25 ve TV50 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p \leq 0,004$). Total Oksidan Seviyesi (TOS) değerlendirildiğinde; PAC25 grubu, Kontrol, Kombin-1, TV50 ve TV25 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p \leq 0,005$). PAC50 grubu, Kontrol, Kombin-1, TV50 ve TV25 gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüktür ($p \leq 0,005$). Oksidatif Stres İndeksi (OSi) değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,010$).



Şekil 22. MDA MB-231 *T. spicata* Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi

MDA MB-231 hücre hattında *T. spicata* Total Antioksidan Seviyesi (TAS) değerlendirildiğinde; TS50 grubunun kontrol grubu ve diğer tüm tedavi gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derece yüksektir ($p \leq 0,005$). Total Oksidan Seviyesi (TOS) değerlendirildiğinde; Kombin-1 grubu TS50 grubuna göre anlamlı derecede yüksektir ($p=0,003$). Oksidatif Stres İndeksi değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,010$).



Şekil 23. BT-474 *T. spicata* Total Antioksidan, Total Oksidan Seviyeleri ve Oksidatif Stres İndeksi

BT-474 hücre hattında *T. spicata* Total Antioksidan Seviyesi (TAS) değerlendirildiğinde; Kontrol grubu diğer tüm tedavi gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Kombin-2 grubu; PAC50, PAC25 grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. (). TS25 grubu, TS50 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ve TS grubu, Kombin-2 grubuna göre anlamlı derecede yüksektir. ($p \leq 0,005$).

5. TARTIŞMA

Kadınlarda yaklaşık %30 oran ile tanı konulan kanserler arasında meme kanseri en sık görülen kanser olup, kadınlarda kanserin sebep olduğu ölümlerde %15 oranı ile ikinci sırada yer alır (1). Meme kanserinin tedavisi temelde cerrahi, radyoterapi ve uygun ilaç (kemoterapi, hormonoterapi, hedefe yönelik tedavi ve immunoterapi) tedavilerinden oluşmaktadır (2).

Taksanlar meme kanserinin tüm tiplerinde tedavide en yaygın kullanılan bitkisel kökenli kemoterapi ilaçlarıdır. Sadece tedavide değil, tedaviye bağlı yan etkilerin yönetiminde ve kanserin önlenmesi içinde bitkisel kökenli moleküller kullanılmakta ve araştırılmaya devam edilmektedir (4-6).

Dünyada yüzden fazla çeşidi olan *Thymus vulgaris* L. (*T. vulgaris*) (kekik) yiyecek olarak yaygın kullanıldığı kadar tıbbi amaçlarla da kullanılmaktadır. Özellikle esansiyel yağ formunda güçlü antioksidan özelliği sahip olup başta solunum yolu hastalıkları (amfizem, astım) ve enfeksiyonlarında kullanılmaktadır (96). Sitotoksik etkilerinin gösterilmesi sonrası *Thymus vulgaris* ile yapılan kanser alanındaki çalışmalar hız kazanmıştır (9,10,97).

Thymbra spicata (zahter) aromatik ve tıbbi amaçlarla kullanılan önemli oranda farmasötikal özellikleri olan bir bitkidir (11). Ekstrakt ve esansiyel yağ olarak biyolojik ve farmakolojik özellikleri incelenmiştir (12). Antioksidan ve antimikrobiyal etkinliğinin gösterilmesi üzerine kanser alanında çalışmalarda son yıllarda artan bir şekilde araştırılmaktadır (14,15,98).

Çalışmamızda, *Thymus vulgaris* ve *Thymbra spicata*'dan elde edilen ekstratların meme kanseri hücre hatlarında anti-tümör etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Elde ettiğimiz bitkilerin total ekstrakt fraksiyonlarının; kanser hücrelerine sitotoksitesi, invazyon, migrasyon, metastaz üzerindeki etkileri ve standart kemoterapötiklerle etkileşimlerinde sitotoksik etkilerinin incelenerek araştırılması hedeflenmiştir.

Zeng ve ark., *Thymus vulgaris*'ten ekstrakte edilen timolün antitümörojenik özelliklerini incelemiştir. Timol'ün kolon kanseri hücre hatlarında *in vitro* olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiğini ve apoptoz ve hücre döngüsü durmasını indüklediğini göstermiştir. Yaptıkları *in vivo* çalışma ile BALB/c çıplak farelerde Timol'ün tümör hacminde önemli bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Kolon kanserinde Tmol'ün, BAX/Bcl-2 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla apoptozu indüklediğini *in vitro* ve

in vivo olarak Wnt/ β -katenin yolunun aktivasyonunu inhibe ederek kolorektal kanser hücre epitelyal-mezenkimal geçişini (EMT), istilasını ve metastazı baskıladığı gösterilmiştir (99).

Nicsik ve ark., MCF-7 (meme adenokarsinomu), H460 (akciğer karsinomu) ve MOLT-4 (akut lenfoblastik lösemi) hücre hatlarında *T. vulgaris*'den elde edilen esansiyel yağın kanser hücre proliferasyonunu azalttığını göstermiştir (100).

Benedetti ve ark., *T. vulgaris* esansiyel yağının (EO) MDA MB-231 (Üçlü negatif) hücre hattında hücre proliferasyonunu, migrasyonu, koloni oluşumunu azalttığını göstermiştir. Çalışmalarında, EO'nun antiproliferatif etkisinin, mitokondriye bağımlı apoptozun indüklenmesi ile ilgili olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda *T. vulgaris* EO'nun ROS oluşumuna, lipit peroksidasyonunun artmasına ve antioksidan ekspresyonunun azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (101).

Kubatka ve ark., çalışmalarında *T. vulgaris*'in antitümör etkilerini *in vivo* ve *in vitro* meme karsinomu modellerinde değerlendirmeyi amaçlamıştır. *T. vulgaris* (sap olarak), kimyasal ile oluşturulmuş sıçan meme karsinomu modelinde ve sinjeneik bir 4T1 fare modelinde diyetle %0.1 ve %1'lik konsantrasyonlarda beslendi. Her iki dozda da 4T1 tümörlerinin hacmini kontrole grubu ile kıyaslandığında sırasıyla %85 (%0,1) ve %84 (%1) oranında azalttığını, sıçan modelinde ise tümör sıklığını kontrole göre %53 oranında azalttığını gözlediler. Yaptıkları *in vitro* çalışma ile *T. vulgaris* esansiyel yağlarının MCF-7 ve MDA-MB-231 hücrelerinde antiproliferatif ve proapoptotik etkilerini ortaya koydular (102).

Çalışmamızda MDA MB-231 (Üçlü Negatif) ve BT-474 (Luminal B) hücre hatlarında *T. vulgaris* metanol ekstresinin etkin konsantrasyonlarda; Tümör hücre proliferasyonunu, tümörögenез kapasitesini azalttığı, tümör hücrelerinin invazyon ve migrasyonunu engellediği gösterildi.

Hem MDA MB-231 hem de BT-474 hücre hatlarında *Thymus vulgaris* gruplarının diğer standart kemoterapötik gruplara kıyasla invazyon ve migrasyonu engellemede daha başarılı olduğu gözlemlendi. Her iki hücre hattında da Kombin-1 grubu incelendiğinde ise *Thymus Vulgaris*'nin Paklitaksel'in invazyon ve migrasyon üzerindeki etkinliğini arttırdığı gözlemlendi.

Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) değerlendirildiğinde; Kombin-1 grubunun hem iki hücre hattında da diğer tedavi gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

BT-474 hücre hattında Oksidatif Stres İndeksi'nin (OSİ) Kombin-1 grubunda diğer tedavi gruplarına kıyasla daha düşük olduğu saptandı. Bu da *T. vulgaris* ve PAC'ın sinerjistik etki gösterdiği, PAC'ın Oksidatif seviyesinin *T. vulgaris* ile azaldığını göstermektedir.

Khalil ve ark., *T. spicata* etanolik ekstresinin meme kanseri üzerindeki etkisini MCF-7 (Luminal A) hücre hattı kullanarak belirlemeyi amaçlamıştır. Hücre proliferasyonu ve metastaz üzerinde etkili olduğunu göstermiştir. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda etanolik ekstrenin sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda meme kanseri hücrelerinin tümör oluşumunu *in vitro* engelleyebileceği gösterilmiştir (15).

Moayeri ve ark., *T. spicata* ekstresinin küçük hücreli dışı akciğer (KHDAK) kanserinde antikanser etkileri ve bu etkinin NOX2 ve Bax/Bcl-2 oranındaki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (103).

Çalışmamızda, MDA MB-231 (Üçlü Negatif) ve BT-474 (Luminal B) hücre hatlarında *T. spicata*'nın etkin konsantrasyonlarda proliferasyonu azalttığı gözlemlendi. *T. spicata*'nın her iki hücre hattında da Paklitaksel'e göre invazyon ve migrasyonu engellemede daha başarılı olduğu yara iyileşme analizi ile gösterildi. BT-474 hücre hattında, Kombin grubunun, tek başına TS₅₀ ve PAC₅₀ grubuna göre invazyon ve migrasyonu engellemede daha başarılı olduğu gözlemlendi. Tümörögenез kapasitesinin değerlendirildiği Soft Agaroz Koloni Formasyon Analizi'nde *T. spicata*'nın sferoid oluşumunu azalttığı ve engellediği gözlemlendi.

Khalil ve ark., *T. spicata* etanol ekstresinin, ROS düzeylerini ve NO salınımını arttırdığını, bu şekilde apoptozu tetiklediğini göstermiştir. Çalışmamızda *T. spicata* hexan ekstresinin, Total Antioksidan Seviyesi'ni (TAS) arttırdığı, Oksidatif Stres İndeksi'ni (OSİ) azalttığı saptandı. OSİ'ni düşürerek anti-proliferatif etki gösterdiği öngörülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda *T. vulgaris* ve *T. spicata*, insan meme adenokarsinom hücre hatlarında bulunan etkin konsantrasyonlarda; kanser hücrelerinin proliferasyonunu, invazyonunu, migrasyonunu, tümörögenez kapasitesini engellediği gözlemlendi.

İleri çalışmalar ile ekstrelerin içerisindeki etken maddenin keşfedilmesi ile daha düşük dozlarda etkinlik bulunmasının sağlayabileceği öngörüsündeyiz. Her iki ekstrenin de insan meme adenokarsinom hücre hatlarında invazyon ve migrasyonu önlemede başarılı olduğu ve sferoid oluşumlarını azalttığı tespit edildi. Çalışmamızda, *T. vulgaris* ve *T. spicata* ekstrelerinin standart tedavide kullanılan Paklitaksel ile arasında sinerjik etki olduğu gözlemlenmiştir.

Elde edilen bulguların *in vivo* yöntemler ile aydınlatılması gerektiğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A ve ark. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.
- 2.Mutebi M, Anderson B O, Duggan C, Adebamowo C, Agarwal G ve ark. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020; 126: 2365-2378.
- 3.Kern R, Correa S C, Scandolara T B, Carla da Silva J, Pires B R, Panis C. Current advances in the diagnosis and personalized treatment of breast cancer: lessons from tumor biology. *J Pers Med.* 2020; 17(05): 399-420.
- 4.Zhang Q W, Lin L G, Ye W C. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chin Med.* 2018; 13: 1-26.
- 5.Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram K M ve ark. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2011; 8(1).
- 6.Amr Amin, Hala Gali-Muhtasib, Matthias Ocker, Regine Schneider-Stock. Overview of Major Classes of Plant-Derived Anticancer *Int J Biomed Sci.* 2009 Mar; 5(1): 1–11.
- 7.Desai A G, Qazi G N, Ganju R K, El-Tamer M, Singh J, Saxena A K ve ark. Medicinal plants and cancer chemoprevention. *Curr Drug Metab.* 2008; 9(7): 581-591.
- 8.Mitra S, Dash R. Natural products for the management and prevention of breast cancer. *J Altern Complement Med.* 2018.
- 9.Dauqan E M, Abdullah A. Medicinal and functional values of thyme (*Thymus vulgaris* L.) herb. *J appl biol biotechnol.* 2017; 5(2): 017-022.
- 10.Heidari Z, Salehzadeh A, Sadat Shandiz S A. Tajdoost S. Anti-cancer and anti-oxidant properties of ethanolic leaf extract of *Thymus vulgaris* and its bio-functionalized silver nanoparticles. *Biotech.* 2018; 8: 1-14.
- 11.Al-Seragy I M, Kharat K R, Dhabe A S. Cell cycle arrest and induction of apoptosis in human breast cancer cells (T-47D) by *Annona squamosa* L. and *Thymus vulgaris* L. ethanolic extract. *J Biol Act Prod Nat.* 2019; 9(1): 47-56.
- 12.Soomro S, Chidrawar V R, Imran M, Alshammari H O. Immunomodulating, anti-bacterial and anti-cancer potential of Za'atar (*Thymus vulgaris*) and its combination with essential oil (Olive and Balsam Oil). *Int J Pharm Sci.* 2019; 10(8): 3721-3726.
13. Kizil S. Determination of essential oil variations of *Thymbra spicata* var. *spicata* L. naturally growing in the wild flora of East Mediterranean and Southeastern Anatolia regions of Turkey. *Ind Crops Prod.* 2010; 32(3): 593-600.
- 14.Sengun I Y, Yucel E, Ozturk B, Kilic G. Chemical compositions, total phenolic contents, antimicrobial and antioxidant activities of the extract and essential oil of *Thymbra spicata* L. growing wild in Turkey. *J. Food Meas. Charact.* 2021; 15(1): 386-393.

- 15.Khalil M, Khalifeh H, Baldini F, Serale N, Parodi A, Voci A ve ark. Antitumor activity of ethanolic extract from *Thymbra Spicata* L. aerial parts: effects on cell viability and proliferation, apoptosis induction, STAT3, and NF-kB signaling. *Nutr and Cancer*. 2021; 73(7): 1193-1206.
- 16.Sabzalı S, Arman R, Panahı J, Havasian M R, Haghani K, Bakhtıyari S. Investigation on the inhibitory effects of hydro-alcoholic extract of *thymbra spicata* on the growth of lung cancer cell line skmes-1. *J Ilam Univ Med Sci*. 2014; 22: 153-158.
- 17.Ceylan Hepokur, Sema Misir, Mehmet Çiçek, İlhan Yaylim, Umit Zeybek. Evaluation of antioxidant and anticancer effects of *Thymbra sintenisii* subsp. *isaurica* extract. *J Can Res Ther* 2020; 16:822-7.
- 18.Pala E E, Bayol Ü, Cumurcu S, Keskin E. Triple-Negatif/Bazal Benzeri Meme Kanserinin İmmünohistokimyasal Özellikleri. *Turk J Pathol*. 2012; 28(3): 238-244.
- 19.Michael J Greenall, Anatomy And Physiology Of The Breast [İnternet]. [Erişim Tarihi: 17 Ağustos 2014]. Erişim Adresi: http://med-lib.ru/english/oxford/benign_cond_br.php
- 20.Asselin-Labat ML, Sutherland K, Barker H ve ark. Gata-3 is an essential regulator of mammary-gland morphogenesis and luminal-cell differentiation. *Nat Cell Biol*. 2007; 9: 201–209
- 21.Javed A, Lteif A. Development of the human breast. *Seminars in plastic surgery*. 2013; 27(1): 5–12.
- 22.De Silva F, Alcorn J. A Tale of Two Cancers: A Current Concise Overview of Breast and Prostate Cancer. *Cancers*. 2022; 14(12): 2954.
- 23.Pandya S, Moore R G. Breast development and anatomy. *Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 54(1): 91–95.
- 24.Skandalakis J E. Embryology and anatomy of the breast. Editör, Shiffman M A. In *Breast Augmentation: Principles and Practice* Berlin; Springer Berlin Heidelberg. 2009. 3-24.
- 25.Rehnke R D. Reply: Anatomy of the Superficial Fascia System of the Breast: A Comprehensive Theory of Breast Fascial Anatomy. *Plast Reconst Surg*. 2019; 144(4): 707e-709e.
- 26.Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat*. 2013; 26(1): 29-48.
- 27.Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland Surg*. 2016; 5(1): 32–36.
- 28.Khan Y S, Fakoya A O, Sajjad H. Anatomy, Thorax, Mammary Gland. In *StatPearls* [İnternet]. [Erişim Tarihi: 16 Ocak 2019]. Erişim Adresi: <https://europepmc.org/article/NBK/nbk547666>
- 29.Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland surg*. 2016; 5(1): 32–36.
- 30.McGuire K P. Breast anatomy and physiology. *Breast disease: diagnosis and pathology*. 2016: 1-14.

31. Palhazı P. Gross anatomy of the breast and axilla. *Breast Cancer Management for Surgeons: A European Multidisciplinary Textbook*. 2018: 3-10.
32. Zucca-Matthes G, Urban C, Vallejo A. Anatomy of the nipple and breast ducts. *Gland surg*. 2016; 5(1): 32–36.
33. Bistoni G, Farhadi J. Anatomy and physiology of the breast. *Plast Reconstr Surg*. 2015: 477-485.
34. Jesinger R A. Breast anatomy for the interventionalist. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014; 17(1): 3–9.
35. Rivard A B, Galarza-Paez L, Peterson D C. Anatomy, Thorax, Breast. In StatPearls [Internet]. [Erişim Tarihi: 17 Temmuz 2023]. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519575/>
36. Suami H, Taylor GI, Pan WR. A new approach to planning breast-conserving surgery based on the sentinel lymph node concept in breast cancer. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(3): 389-95.
37. Simmons R, Thevarajah S, Brennan M B ve ark. The pathology of the lymph nodes draining the breast. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011; 32(3): 257-70.
38. Stanczyk M, Grieb P, Bobek-Billewicz B ve ark. Lymphatic system within human breast tissues - new insight into the lymphatic drainage pathway of the breast cancer. *J Cancer*. 2020; 11(1): 73-81.
39. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z. *Meme Hastalıkları Kitabı*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2012. 3.
40. Bazira P J, Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery*. 2022; 40(2): 79-83.
41. Cormier J N, Askew R L, Mungovan K S ve ark. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*. 2010; 116(17): 5138-49.
42. Srinivasa D R, Morris K T, Potochny J D ve ark. Lymphedema after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2016; 222(2): 243-52.
43. Ellis H, Mahadevan V. Anatomy and physiology of the breast. *Surgery*. 2013; 31(1): 11-14.
44. Biswas S K, Banerjee S, Baker G W, Kuo C Y, Chowdhury I. The mammary gland: basic structure and molecular signaling during development. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3883.
45. Arendt L M, Kuperwasser C. Form and function: how estrogen and progesterone regulate the mammary epithelial hierarchy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2015; 20(1-2): 9–25.
46. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). *Cancer Today* [İnternet]. 2024 [Erişim Tarihi: 25.02.2024]. Erişim Adresi: <https://gco.iarc.fr/en>
47. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. 389. *The Lancet*: Lancet Publishing Group; 2017. 1134–50.

- 48.Mehrgou A, Akouchekian M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. Medical journal of the Islamic Republic of Iran. 2016; 30: 369.
- 49.Natale G, Stouthandel, M E J, Van Hoof T, Bocci G. The Lymphatic System in Breast Cancer: Anatomical and Molecular Approaches. Medicina. 2021; 57(11): 1272.
- 50.Moss S M, Wale C, Smith R ve ark. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015; 16 (9): 1123-32.
- 51.Black E, Richmond R. Improving early detection of breast cancer in sub-Saharan Africa: why mammography may not be the way forward. Global Health. 2019; 15: 3.
- 52.Laronga C, Chagpar A B. Vora S R. Patient education: breast cancer guide to diagnosis and treatment (beyond the basics) [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi: 7 Eylül 2023]. Erişim Adresi: <https://medilib.ir/uptodate/show/858>
- 53.PDQ Adult Treatment Editorial Board. Breast Cancer Treatment (PDQ®): Patient Version [İnternet]. 2024 [Erişim Tarihi: 26 Şubat 2024]. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65969/>
- 54.Simu S, Marcovici I, Dobrescu A, Malita D, Dehelean C A, Coricovac D, Olaru F, Draghici G A, Navolan D. Insights into the Behavior of Triple-Negative MDA-MB-231 Breast Carcinoma Cells Following the Treatment with 17 β -Ethinylestradiol and Levonorgestrel. Molecules. 2021; 26(9): 2776.
- 55.Saha T, Lukong K E. Breast cancer stem-like cells in drug resistance: a review of mechanisms and novel therapeutic strategies to overcome drug resistance. Frontiers in Oncology. 2022; 12: 856974.
- 56.Thakur C, Qiu Y, Fu Y, Bi Z, Zhang W, Ji H, Chen F. Epigenetics and environment in breast cancer: New paradigms for anti-cancer therapies. Frontiers in Oncology. 2022; 12: 971288.
- 57.Admoun C, Mayrovitz H N. The etiology of breast cancer. Exon Publications. 2022: 21-30.
- 58.Calaf G M. Breast carcinogenesis induced by organophosphorous pesticides. Adv Pharmacol. 2023; 96: 71-117.
- 59.Breast Cancer Inherited Risk [İnternet]. Erişim Adresi: <https://www.foxchase.org/cancer-care-services/prevention-screening/risk-assessment/inherited-cancer/breast-cancer-inherited#:~:text=Gender.,progesterone%2C%20which%20promote%20cell%20growth.>
- 60.Xie Y, Deng Y, Wei S, Huang Z, Li L, Huang K ve ark. Age has a U-shaped relationship with breast cancer outcomes in women: a cohort study. Frontiers in Oncology. 2023; 13: 1265304.
- 61.Okano M, Nomizu T, Tachibana K, Nagatsuka M, Matsuzaki M, Katagata N ve ark. The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database. Journal of human genetics, 2021; 66(3): 307-314.

62. Shiovitz S, Korde L A. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology*. 2015; 26(7): 1291-1299.
63. Mukama T, Fallah M, Brenner H, Xu X, Sundquist K, Sundquist J, et al. Risk of invasive breast cancer in relatives of patients with breast carcinoma in situ: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2020; 18(1): 295.
64. Dehesh T, Fadaghi S, Seyedi M, Abolhadi E, Ilaghi M, Shams P ve ark. The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: A systematic review and meta-analysis. *BMC Women's Health*. 2023; 23(1): 392.
65. Brown K A. Metabolic pathways in obesity-related breast cancer. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021; 17(6): 350-363.
66. Barone I, Giordano C, Bonofiglio D, Ando S, Catalano S. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. Editör, Skvortsova I. In *Seminars in cancer biology*. 60. Academic Press; 2020. 274-284.
67. Liu Y, Nguyen N, Colditz G A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's health*. 2015; 11(1): 65-77.
68. Ratna A, Mandrekar P. Alcohol and cancer: Mechanisms and therapies. *Biomolecules*. 2017; 7(3): 61.
69. Britt K L, Cuzick J, Phillips K A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20(8): 417-436.
70. He Y, Li X, Si Y, Hong J, Yu C, Gu L. The relationship between tobacco and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Front in Onc*. 2022; 12: 961970.
71. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*, 2012; 13(11): 1141-1151.
72. Bodicoat D H, Schoemaker M J, Jones M E, McFadden E, Griffin J, Ashworth A, Swerdlow A J. Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. *Breast Cancer Res*. 2014; 16: 1-8.
73. Surakasula A, Nagarjunapu G C, Raghavaiah K V. A comparative study of pre-and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *J.Res.Pharm*. 2014; 3(1): 12-18.
74. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, Toyama T. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast cancer*. 2012; 19: 302-308.
75. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens—breast cancer and chemoprevention. *Pharmacol. Rep*. 2021; 73(6): 1497-1512.
76. Hou N, Hong S, Wang W, Olopade O I, Dignam J J, Huo D. Hormone replacement therapy and breast cancer: heterogeneous risks by race, weight, and breast density. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(18): 1365–1372.
77. Wikipedia. *T.vulgaris* [İnternet]. 2022 [Erişim Tarihi: 16 Ocak 2022]. Erişim Adesi: https://tr.wikipedia.org/wiki/Thymus_vulgaris.

78. Kuete V. *Thymus vulgaris*. Medicinal spices and vegetables from Africa. 2017: 599-609.
79. Mokhtari R, Kazemi Fard M, Rezaei M, Moftakharzadeh S A, Mohseni A. Antioxidant, Antimicrobial Activities, and Characterization of Phenolic Compounds of Thyme (*Thymus vulgaris* L.), Sage (*Salvia officinalis* L.), and Thyme–Sage Mixture Extracts. *J Food Qual*. 2023: 1-9.
80. Kubatka P, Uramova S, Kello M, Kajo K, Samec M, Jasek K ve ark. Anticancer activities of *Thymus vulgaris* L. in experimental breast carcinoma in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(7): 1749.
81. Plants of the World Online [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi: 2023]. Erişim Adresi: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:460827-1>
82. Diab F, Khalil M, Lupidi G, Zbeeb H, Salis A, Damonte G ve ark. Influence of simulated in vitro gastrointestinal digestion on the phenolic profile, antioxidant, and biological activity of *Thymbra spicata* L. Extracts. *Antioxidants*. 2022; 11(9): 1778.
83. Khalil M, Piccapane F, Vacca M, Celano G, Mahdi L, Perniola V ve ark. Nutritional and Physiological Properties of *Thymbra spicata*: In Vitro Study Using Fecal Fermentation and Intestinal Integrity Models. *Nutrients*. 2024; 16(5): 588.
84. Kampan N C, Madondo M T, McNally O M, Quinn M, Plebanski M. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *Biomed Res Int*. 2015: 413076
85. Zhu L, Chen L. Progress in research on paclitaxel and tumor immunotherapy. *Cell Mol Biol Lett*. 2019; 24: 40.
86. Awosika A O, Farrar M C, Jacobs T F. Paclitaxel. In StatPearls [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi: 18 Ekim 2023]. Erişim Adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725602/>
87. Abu Samaan T M, Samec M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 789.
88. Ali M S, Han X, Li J, Jäätelä M, Sylow L. Conditioned media from MCF7 and BT474 breast cancer cells induce insulin resistance in skeletal muscle myotubes. *bioRxiv*. 2020: 01.
89. Yang L, Haga Y, Nishimura A, Tsujii Y, Tanahashi S, Tsujino H ve ark. Fluorouracil exacerbates alpha-crystallin B chain—mediated cell migration in triple-negative breast cancer cell lines. *Sci Rep*. 2023; 13(1): 4010.
90. Riss T L, Moravec R A, Niles A L, Duellman S, Benink H A, Worzella T J ve ark. Cell viability assays. Assay Guidance Manual [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi: 1 Temmuz 2016]. Erişim Adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>
91. Ghasemi M, Turnbull T, Sebastian S, Kempson I. The MTT assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(23):12827.
92. Lin H H, Robertson K L, Don S S L, Taylor S R, Farkas M E. Chemical modulation of circadian rhythms and assessment of cellular behavior via indirubin and derivatives.

Chenoweth D M, Editör. In Methods in enzymology. 639. Pennsylvania: Academic Press; 2020. 115-140.

93.Wang Y H, Chen Y H, Shen W H. Amikacin suppresses human breast cancer cell MDA-MB-231 migration and invasion. Toxics. 2020; 8(4): 108.

94.Du F, Zhao X, Fan D. Soft agar colony formation assay as a hallmark of carcinogenesis. Bio-protocol. 2017; 7(12):e2351-e2351

95.Altany Z, Alkaraki A, Abu-Siniyeh A, Al Momani W, Taani O. Evaluation of antioxidant status and oxidative stress markers in thermal sulfurous springs residents. Heliyon. 2019; 5(11): e02885.

96.Eqbal M A. Dauqan, Aminah Abdullah. Medicinal and Functional Values of Thyme (Thymus vulgaris L.) Herb J appl biol. 2017; 5(02): 017-022

97.Heidari Zahra ve ark. Anti-cancer and anti-oxidant properties of ethanolic leaf extract of Thymus vulgaris and its bio-functionalized silver nanoparticles. 3 Biotech 8. 2018: 1-14.

98.Mohamad Khalil, Hala Khalifeh,Francesca Baldini,Nadia Serale,Alessia Parodi. Antitumor Activity of Ethanolic Extract from Thymbra Spicata L. aerial Parts: Effects on Cell Viability and Proliferation, Apoptosis Induction, STAT3, and NF-kB Signaling. Nutr Cancer. 2020; 22: 1-14.

99.Zeng Q, Che Y, Zhang Y, Chen M, Guo Q, Zhang W. Thymol Isolated from Thymus vulgaris L. inhibits colorectal cancer cell growth and metastasis by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway. Drug Des Devel Ther. 2020: 2535-2547.

100.Niksic H, Becic F, Koric E, Gusic I, Omeragic E, Muratovic S ve ark. Cytotoxicity screening of Thymus vulgaris L. essential oil in brine shrimp nauplii and cancer cell lines. Sci Rep. 2021; 11(1): 13178.

101.Benedetti S, Nasoni M G, Luchetti F, Palma F New insights into the cytotoxic effects of Thymus vulgaris essential oil on the human triple-negative breast cancer cell line MDA-MB-231. Toxicol in Vitro. 2023; 93: 105705.

102.Kubatka P, Uramova S, Kello M, Kajo K, Samec M, Jasek K ve ark. Anticancer activities of Thymus vulgaris L. in experimental breast carcinoma in vivo and in vitro. Int J Mol Sci. 2019; 20(7): 1749.

103.Moayeri A, Mohammadpour S, Aidy A, Karimi E, Ghaneialvar H. The effect of Thymbra spicata extract and its bioactive component Thymol on non-small-cells lung cancer cell line A549. Archives of Medical Science.

8. EKLER

EK1: ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ				
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI				
Sayın Prof.Dr. Hilal Koçdor				
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.				
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.				
ETİK KOMİSYONUN ADI		DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ		
AÇIK ADRES		GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
TELEFON		Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR		
FAKS		0 232 412 22 54-0 232 412 22 58		
E-POSTA		0 232 412 22 43 goack@deu.edu.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6816-GOA		
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒		
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Hücre Hatlarında Thymus Vulgaris ve Thymbra Spicata Ekstraktlarının Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Hilal Koçdor Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

ASLI GİBİDİR

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021/35-16	Tarih:01.12.2021				
	Prof.Dr. Hilal Koçdor'un sorumlu olduğu "Meme Kanseri Hücre Hatlarında Thymus Vulgaris ve Thymbra Spicata Ekstraktlarının Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalikoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Hilal Koçdor

Araştırmınıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 goaek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6816-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Meme Kanseri Hücre Hatlarında Thymus Vulgaris ve Thymbra Spicata Ekstraktlarının Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Hilal Koçdor Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2023/13-09	Tarih:26.04.2023
	Prof.Dr. Hilal Koçdor'un sorumlusu olduğu "Meme Kanseri Hücre Hatlarında Thymus Vulgaris ve Thymbra Spicata Ekstraktlarının Antitümör Aktivitesinin İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait araştırmacı dilekçesine ilişkin; Çalışmada yardımcı araştırmacı olarak yer alan İpek Gürkebağcı'nın çalışmadan ayrılması, Çalışma yardımcı araştırmacı olarak Arzu Yıldırım ve Yağmur Kaya'nın eklenmesi, İle ilgili belgeler incelenerek bilgi edinilmiş ve uygun bulunmuştur.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	

EK2: TEZ İLE İLİŞKİLİ MAKALELER VE BİLDİRİLER

1. **Salman T**, Demir L, Varol U, Akyol M, Oflazoglu U, Yildiz Y, Taskaynatan H, Cengiz H, Guvendi G, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Tarhan O. Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor. J BUON. 2016 Nov-Dec;21(6):1419-1424. PMID: 28039702.

JBUON 2016; 21(6): 1419-1424
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
E-mail:

ORIGINAL ARTICLE

Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor

Tarik Salman¹, Leyla Demir², Umut Varol¹, Murat Akyol¹, Utku Oflazoglu¹, Yasar Yildiz¹, Halil Taskaynatan¹, Hakan Cengiz³, Guven Guvendi⁴, Yuksel Kucukzeybek¹, Ahmet Alacacioglu¹, Oktay Tarhan⁵

¹Katip Celebi University, Ataturk Research and Training Hospital, Department of Medical Oncology, Izmir; ²Katip Celebi University, Ataturk Research and Training Hospital, Department of Biochemistry, Izmir; ³Sifa University, Medicine Faculty, Department of Biostatistics, Izmir; ⁴Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Physiology, Izmir; ⁵Dokuz Eylul University, Medical Faculty, Department of Medical Oncology, Izmir, Turkey

Summary

Purpose: The adipose tissue plays a role in carcinogenesis with the adipokines it generates. Apelin is an anti-obesogenic adipokine, and assumes roles in both vascularization and tumor cell proliferation. The present study aimed to investigate changes in apelin levels, in postmenopausal breast cancer (BC) patients receiving aromatase inhibitors (AIs).

Methods: Forty early-stage postmenopausal BC patients treated with AIs with no history of chemotherapy administration were included in the study. At the beginning, we measured serum apelin levels in postmenopausal BC patients who were receiving AIs and healthy women of similar age and normal body mass index (BMI) (control group). We evaluated changes in the body composition, serum lipid profile and serum apelin levels at the beginning and the 12th month through anthropometric measurements and bioelectric impedance analysis.

Results: Forty subjects with postmenopausal BC had a median age of 57 years (range 44-82). BC patients exhibited significantly higher apelin levels and body mass index

(BMI) scores compared to the control group ($p=0.0001$, $p=0.0001$, respectively). The 12th month's measurements indicated reduced apelin levels in 24 patients (60%) and increased apelin levels in 16 patients (40%) compared to the initial figures. With respect to the parameters, the patients with reduced apelin levels had significantly different waist-to-hip ratio (WHR) and fat mass scores compared to those with higher apelin levels ($p=0.008$, $p=0.047$, respectively).

Conclusion: This study showed that postmenopausal BC patients had high levels of apelin and high BMI scores. This finding suggests that apelin promoted carcinogenesis particularly in obese individuals. The massive and metabolic changes observed in the fat tissues of the postmenopausal BC patients receiving AIs will especially affect the BC-associated outcome.

Key words: apelin, postmenopausal breast cancer, aromatase inhibitors

Introduction

BC is the most prevalent type of cancer among women and represents the primary cause of cancer-related deaths worldwide. About 80% of primary BCs are hormone-sensitive and these patients may be treated with endocrine therapy

[1,2]. The enzyme aromatase is a member of the cytochrome P450 superfamily. Located on chromosome 15, aromatase is encoded in the CYP19A1 gene [3]. Aromatase is involved in the last step of estrogen biosynthesis that converts testosterone

Correspondence to: Ahmet Alacacioglu, MD, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, 35360 Izmir, Turkey. Tel: +90 232 2434343, E-mail: dralaca2000@yahoo.com
Received: 02/05/2016; Accepted: 01/06/2016

SearchSearch

91 MENU

Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor

By Salman, T (Salman, Tarik) ; Demir, L (Demir, Leyla) ; Varol, U (Varol, Umut) ; Akyol, M (Akyol, Murat) ; Oflazoglu, U (Oflazoglu, Utku) ; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ; Cengiz, H (Cengiz, Hakan) ; Guvendi, G (Guvendi, Guven) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; [...More](#)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

Source JOURNAL OF BUON
Volume: 21 Issue: 6 Page: 1419-1424

Published NOV-DEC 2016

Indexed 2017-03-01

Document Type Article

Abstract
Purpose: The adipose tissue plays a role in carcinogenesis with the adipokines it generates. Apelin is an anti-obesogenic adipokine, and assumes roles in both vascularization and tumor cell proliferation. The present study aimed to investigate changes in apelin levels, in postmenopausal breast cancer (BC) patients receiving aromatase inhibitors (AIs).
Methods: Forty early-stage postmenopausal BC patients treated with AIs with no history of chemotherapy administration were included in the study. At the beginning, we measured serum apelin levels in postmenopausal BC

Citation Network

In Web of Science Core Collection

15 Citations

44 Cited References

How does this document's citation performance compare to peers?

[← Open comparison metrics panel](#)

Data is from InCites Benchmarking & Analytics

Use in Web of Science

0 **3**

Last 180 Days Since 2013

2. Akyol M, Kara M, Alacacioglu A, Demir L , ELLIDOKUZ H, Kucukzeybek Y, Yıldız Y, Bayoğlu V, Yıldız I, **Salman T** ve ark. THE effects of adjuvant chemotherapy on serum adma and endothelin-1 levels in early stage breast cancer patients (izmir oncology group (IZOG) study. *Acta Medica Mediterranea*. 2017; 33(4).

Acta Medica Mediterranea, 2017, 33: 557

THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ADMA AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS (IZMİR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY

MURAT AKYOL¹, METE KARA², AHMET ALACACIOĞLU³, LEYLA DEMİR¹, HULYA ELLIDOKUZ⁴, YUKSEL KUCUKZEYBEK², YASAR YILDIZ², VEDAT BAYOĞLU², İBRAHİM YILDIZ², TARIK SALMAN², Umut VAROL², BETÜL KUCUKZEYBEK⁴, UTKU OFLAZOĞLU², HALİL TASKAYNATAN², ZEHRİ GÜMÜŞ², MUSTAFA OKTAY TARHAN⁴

¹Department of Medical Oncology, Manisa State Hospital, Manisa - ²Department of Medical Oncology, İzmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, İzmir-Turkey - ³Department of Biochemistry, İzmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey - ⁴Institute of Oncology, Dokuz Eylül University, İzmir-Turkey - ⁵Department of Pathology, İzmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate changes in body composition, serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and endothelin-1 (ET-1) levels before and after adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients.

Methods: Seventy-two patients with early breast cancer who admitted to our outpatient clinic were included in the study. Before and after chemotherapy, the anthropometric measurements and bioelectrical impedance analysis with TANITA device, body compositions, serum ADMA and ET-1 levels were recorded.

Results: There was a statistically significant increase of serum ADMA levels (112.10 ± 52.24 ng/ml vs. 206.34 ± 128.02 ng/ml, $p < 0.001$) after chemotherapy. On the other hand, the decrease of serum ET-1 levels was not statistically significant (2.19 ± 6.65 vs. 1.68 ± 3.71 , $p = 0.57$). ADMA levels was similar in both of the groups treated with anthracycline or anthracycline plus taxane regimens. There was no relationship between serum ADMA levels and disease stage/grade, hormone or nodal status. The changes in body composition and antropometric measurements were not statistically significant.

Conclusion: The increased serum levels of ADMA could be caused by the oxidative stress, apoptosis and endothelial dysfunction secondary to chemotherapy and the decreased estrogen levels. The decrease in serum ET-1 levels might be due to the inhibition of cell proliferation and angiogenesis due to adjuvant chemotherapy.

Keywords: ADMA, Endothelin-1, early stage breast cancer, adjuvant chemotherapy.

DOI: 10.19193/0393-6384_2017_4_081

Received November 30, 2016; Accepted March 20, 2017

Introduction

Breast cancer is the most common malignant tumor seen in women worldwide and it is a major cause of mortality and morbidity⁽¹⁾. Systemic adjuvant chemo- and hormone therapies are utilized to avoid micro-metastasis in early stage breast cancer patients⁽²⁾. Today, adjuvant chemotherapy protocols mostly include anthracycline and taxane⁽³⁾.

Cardio-toxicity is the most important adverse effect of anthracyclines and it is the limiting factor

for long-term or repetitive administration^(4,5). The organ culture and rabbit model studies showed that doxorubicin induces apoptosis of endothelial cells and causes endothelial dysfunction^(6,7).

Docetaxel induced endothelial dysfunction through the PKC β /NADPH oxidase (protein kinase C β /Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate -oxidase) pathway was illustrated recently⁽⁸⁾. Another important factor for endothelial dysfunction is PKC (protein kinase C) activation during oxidative stress⁽⁹⁾.

SearchSearch

THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ADMA AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS (IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY

By Akyol, M (Akyol, Murat) ; Kara, M (Kara, Mete) ; Alacacioglu, A (Alacacioglu, Ahmet) ; Demir, L (Demir, Leyla) ; Ellidokuz, H (Ellidokuz, Hulya) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ; Bayoglu, V (Bayoglu, Vedat) ; Yildiz, I (Yildiz, Ibrahim) ; Salman, T (Salman, Tarik) ; [...More](#)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

Source ACTA MEDICA MEDITERRANEA
Volume: 33 Issue: 4 Page: 557-564
DOI: 10.19193/0393-6384_2017_4_081

Published 2017

Indexed 2017-06-23

Document Type Article

Abstract Objective: We aimed to investigate changes in body composition, serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and endothelin-1(ET-1) levels before and after adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients.

Citation Network

In Web of Science Core Collection

1 Citation
50 Cited References

How does this document's citation performance compare to peers?

[← Open comparison metrics panel](#)

Data is from InCites Benchmarking & Analytics

Use in Web of Science

0
Last 180 Days

5
Since 2013

3. Gurel Cayir E, Demir L, Varol U, Atahan MK, **Salman T**, Oflazoglu U, Yildiz Y, Taskaynatan H, Saray S, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Tarhan MO. Preliminary study of serum Galectin-1 in breast cancer carcinogenesis [Izmir Oncology Group (IZOG) study]. J BUON. 2020; 25(2):675-680.

JBUON 2020; 25(2): 675-680
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
Email: j

ORIGINAL ARTICLE

Preliminary study of serum Galectin-1 in breast cancer carcinogenesis [Izmir Oncology Group (IZOG) study]

Elif Gurel Cayir¹, Leyla Demir², Umut Varol³, Murat Kemal Atahan⁴, Tarik Salman⁵, Utku Oflazoglu⁵, Yasar Yildiz⁵, Halil Taskaynatan⁵, Seray Saray⁵, Yuksel Kucukzeybek⁵, Ahmet Alacacioglu⁵, Mustafa Oktay Tarhan⁵

¹Department of Internal Medicine, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey; ²Department of Biochemistry, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey; ³Department of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey; ⁴Department of General Surgery, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey; ⁵Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey.

Summary

Purpose: Galectin-1 is a lectin involved in the carcinogenesis of many cancers. In the present study, we aimed to investigate the importance of galectin-1 in breast cancer carcinogenesis and its relationship with tumor development.

Methods: Patients who were diagnosed with new breast cancer and a healthy volunteer population were included in the study. Preoperative and postoperative (1 month following visit at the medical oncology outpatient clinic) serum samples were collected from breast cancer patients and the healthy volunteer control group.

Results: There was no statistically significant difference between patients' age, height, weight and body mass index (BMI) ($p > 0.05$). The mean galectin-1 value of the preoperative group was 2.16 ± 0.69 ng/ml, in the postoperative group; 1.75 ± 0.31 ng/ml, and the healthy control group 1.64 ± 0.40 ng/ml. A comparison of mean galectin-1 values between the groups showed that the highest galectin-1 level was found

in the preoperative patients. When the mean serum galectin-1 levels of preoperative and postoperative patients were compared, a statistically significant difference was found between the two groups ($p < 0.001$). Furthermore, a comparison of the control group and preoperative patients also revealed a statistically significant difference between the groups ($p < 0.001$). When the control group and postoperative patients were compared, no statistically significant difference was found between them ($p = 0.16$).

Conclusion: Serum galectin-1 levels were higher in breast cancer patients than in the healthy control group. In addition, postoperative galectin-1 levels of breast cancer patients tended to decrease. This suggests that serum galectin-1 levels are important in breast carcinogenesis and positively correlated with the presence of tumors.

Key words: galectin-1, breast cancer, carcinogenesis, non-metastatic

Introduction

In addition to being the most common type of cancer in women, breast cancer is also the leading cause of death for women. Primary etiological factors that are considered to intensify breast cancer development include genetic factors, diet, reproductive factors, and hormonal imbalances [1,2].

Galectins are members of the lectin protein family. These galactoside-binding proteins were first identified by Barondes et al in 1994. Galectins are known to be involved in cellular events such as cell proliferation, cell cycle control and apoptosis, as well as tumor invasion [3]. The first discovered

Corresponding author: Ahmet Alacacioglu, MD, Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital, Medical Oncology Clinic, 35360 Izmir, Turkey.
Tel: + 90 232 243 43 43, Email: dralaca2000@yahoo.com
Received: 09/04/2019; Accepted: 25/05/2019

 This work by JBUON is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

SearchSearch

Preliminary study of serum Galectin-1 in breast cancer carcinogenesis [Izmir Oncology Group (IZOG) study]

By

Cayir, EG (Cayir, Elif Gurel) ; Demir, L (Demir, Leyla) ; Varol, U (Varol, Umut) ; Atahan, MK (Atahan, Murat Kemal) ; Salman, T (Salman, Tarik) ; Ofllazoglu, U (Ofllazoglu, Utku) ; Yildiz, Y (Yildiz, Yasar) ; Taskaynatan, H (Taskaynatan, Halil) ; Saray, S (Saray, Seray) ; Kucukzeybek, Y (Kucukzeybek, Yuksel) ; ...[More](#)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

Source

JOURNAL OF BUON

Volume: 25 Issue: 2 Page: 675-680

Published

MAR-APR 2020

Indexed

2020-07-30

Document Type

Article

Abstract

Purpose: Galectin-1 is a lectin involved in the carcinogenesis of many cancers. In the present study, we aimed to investigate the importance of galectin-1 in breast cancer carcinogenesis and its relationship with tumor development.

Methods: Patients who were diagnosed with new breast cancer and a healthy volunteer population were included in the study. Preoperative and postoperative (1 month following visit at the medical oncology outpatient clinic) serum samples were collected from breast cancer patients and the healthy volunteer control group.

Citation Network

In Web of Science Core Collection

1 Citation
26 Cited References

How does this document's citation performance compare to peers?

[← Open comparison metrics panel](#)

Data is from InCites Benchmarking & Analytics

Use in Web of Science

1 **3**
Last 180 Days Since 2013

4. **Salman T, Yıldırım A, Kocdor M A, Kaya Y, Soysal Y, Kocdor H.** Investigation of the Antimetastatic Potential of *Thymra Spicata* in Human Breast Adenocarcinoma Cells Combined With Standart Chemotherapy. *Turk j Biochem.* 2022; 47: 28-34 (VII. Türkiye in vitro Diagnostik Sempozyumu'nda sunulmuş, en iyi sözlü bildiriler arasına girerek Türk Biyokimya Dergisi'nde tam metin olarak yayınlanmaya hak kazanmıştır.)



OP18: INVESTIGATION OF THE ANTIMETASTATIC POTENTIAL OF *THYMBRA SPICATA* IN HUMAN BREAST ADENOCARCINOMA CELLS COMBINED WITH STANDART CHEMOTHERAPY

[*THYMBRA SPICATA*'NIN İNSAN MEME ADENOKARSİNOMA HÜCRELERİNDE ANTIMETASTATİK POTANSİYELİNİN STANDART KEMOTERAPİ İLE KOMBİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI]

Tarik SALMAN^{1,2}, **Arzu YILDIRIM³**, Mehmet Ali KOCODOR^{2,4}, Yagmur KAYA⁴, Yasemin SOYSAL², Hilal KOCODOR²

¹Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Izmir, Turkey

²Dokuz Eylul University, Institute of Health Sciences, Department of Molecular Medicine, Izmir, Turkey

³Dokuz Eylul University, Institute of Oncology, Department of Basic Oncology, Izmir, Turkey

⁴Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Izmir, Turkey

*Corresponding author

ORCID: 0000-0002-6935-3993

ABSTRACT

Objectives: *Thymra* types in Turkish public medicine, antioxidant, antiseptic, antitussif, degassing, it is widely used due to antinflammatory and antimicrobial activities. This study aims to determine the effects of the hexane plant prepared from the *Thymra spicata* (TS) on human breast adenocarcinoma cell lines (MDA MB-231, BT-474), combined with the chemotherapeutic drug Paclitaxel (PAC) used in the clinic, and the effects of cytotoxic, antioxidant and metastatic process.

Materials-Methods: IC₅₀ and IC₂₅ concentrations of TS and PAC in MDA MB 231 and BT-474 cells were determined by MTT method. These two concentrations were compared with the control in the treatment groups. Cell motility as an indicator of metastatic potential evaluated by in vitro wound healing method. Free oxygen radicals were analyzed with Total Oxidant Level (TOS), Total Anti-Oxidant Level (TAS) kits. Colony formation potential was evaluated by Soft Agar Colony Formation Analysis (Spheroid Model).

Result: The combined group was most effective on total antioxidant levels. Compared to the control group, each of the treatment groups showed a statistically significant antioxidant effect; It was observed that all treatment and combination groups decreased the oxidative level, with the highest rate of PAC. The total antioxidant level in BT-474 was statistically significantly higher in all treatment groups compared to the control group. In both cell lines, TS groups were found to be effective in inhibiting migration and reducing tumorigenesis capacity.

Discussion: It has been observed in vitro that TS inhibits cell migration and invasion and reduces the capacity of tumorigenesis. We think that the effect of TS alone or in combination with standard chemotherapeutics should be tested in in vivo studies in future studies.

Keywords: *T. spicata*, invasion, metastasis, tumorigenesis, breast cancer

ÖZET

Giriş: *Thymra* türleri Türk halk hekimliğinde, antioksidan, antiseptik, antitussif, gaz giderici, antienflamatuar ve antimikrobiyal aktiviteleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma, *Thymra spicata* (TS) dan hazırlanan hekzan ekstaktının insan meme adenokarsinom hücre hatlarında (MDA MB-231, BT-474), klinikte kullanılan kemoterapötik ilaç Paklitaksel (PAC) ile kombine olarak sitotoksik, antioksidan ve metastatik sürece etkilerini belirlemeyi amaçlamıştır.

Materyal-Metod: MDA MB-231 ve BT-474 hücrelerinde TS ve PAC ait IC₅₀ ve IC₂₅ konsantrasyonları, MTT yöntemi ile belirlendi. Bu iki konsantrasyon, tedavi gruplarında kontrol ile karşılaştırıldı. Metastatik potansiyelin bir göstergesi olarak hücre motilitesi in vitro yara iyileşme yöntemi ile değerlendirildi. Serbest oksijen radikalleri Total Oksidan Seviyesi (TOS), Total Anti Oksidan Seviyesi (TAS) kitleri ile analiz edildi. Soft Agar Koloni Oluşum Analizi (Sferoid Model) ile koloni oluşturma potansiyeli değerlendirilmiştir.

Sonuç: MDA MB-231'de Kombine Grup, total antioksidan düzeylerinde en etkili görüldü. Kontrol grubuna göre tedavi gruplarının her birinin anlamlı istatistiksel antioksidan etki gösterdiği; Oksidatif düzeyi, PAC in en yüksek oranda olmak üzere tüm tedavi ve kombin gruplarının azalttığı gözlemlendi. BT-474'de total anti oksidan seviyesini tüm tedavi gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Her iki hücre hattında da TS grupları migrasyonu engellemede ve tümöregenez kapasitesini azaltmada etkili bulunmuştur.

Tartışma: TS'nin hücre migrasyon ve invazyonunu inhibe ettiği ve tümöregenez kapasitesini azalttığı in vitro olarak gözlemlenmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda TS'nin tek başına ve standart kemoterapötiklerle kombine etkisinin in vivo araştırmalarda test edilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: *T. spicata*, invazyon, metastaz, tümöregenez

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the major and most common diagnosed cancer in women, which accounts for 30% of new female cancer cases and also the second cause of death in women worldwide. In 2022, regardless of gender, breast cancer was the second most frequently diagnosed cancer worldwide, with a frequency adding up to 11.9% [1]. Approximately one million breast cancer cases are diagnosed annually worldwide. It is assumed that one in eight women in the world will develop breast cancer [2]. Despite of new treatment options immunotherapy, antibody-drug conjugates, PARP inhibitors and chemotherapeutic regimens, hormonal therapies, surgery and radiation therapy, known as old methods, only one third of breast cancer patients are successfully treated [3]. Resistance to drug treatment, side-effects and cost are major limitations of current treatment strategies [4, 6]. **Phytochemicals** have exhibited their potential to be a part or substituent of cancer drugs, at the same time reduced the cost and the avoided adverse side effects. This situation led to the increase of bioactive phytochemicals focused studies to reduce chemotherapy related side effects and increase chemotherapy effectiveness. Moreover, different phytochemicals may play ameliorative role at different or multiple stages during cancer development [7]. **Paclitaxel(PAC)** is a **taxane** that stabilizes



www.TurkJBiochem.com

TÜRK BİYOKİMYA DERGİSİ

Turkish Journal of Biochemistry

VII. Turkey *in vitro*
Diagnostic (IVD)
Sempozyumu:
İnflamasyon
27-29 Nisan 2022 İzmir

VII. Türkiye *in vitro*
Diagnostic (IVD)
Symposia:
Inflammation
27-29 April 2022 İzmir

Türk Biyokimya Derneği'nin yayın organıdır.
[Published by the Turkish Biochemical Society]

2022

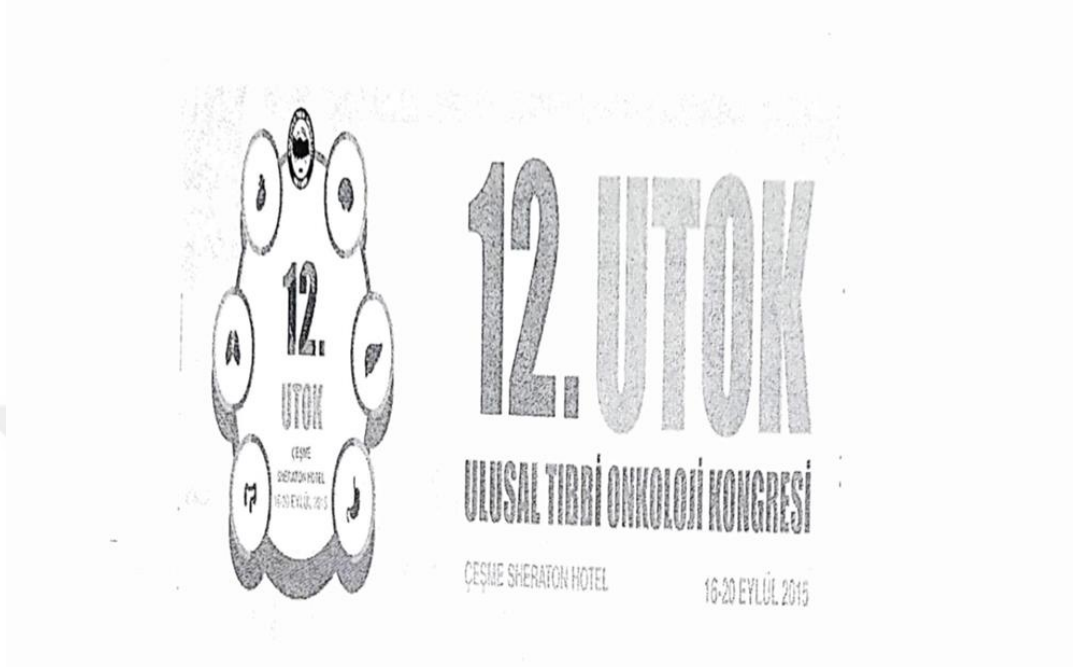
Cilt [Volume] 47

Ek Sayı [Supplement] 1

YER ALDIĞI
İNDEKSLER
[INDEXED
BY]

SCI Expanded,
Journal Citation
Reports/Science
Edition, Chemical
Abstracts, Index
Copernicus,
Embase, Scopus,
Ulakbim Türk
Tıp Dizini,
Ulrich's Periodical
Directory, EBSCO,
Turkey Atıf Dizini

5. 12. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 16-20 Eylül 2015 Poster Sunumu



ERKEN EVRE MEME KANSERLİ HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİNİN SERUM ADMA, ENDOTELİN-1 VE VÜCUT KOMPOZİSYONLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Murat Akyol¹, Leyla Demir², Ahmet Alacacoglu¹, Mete Kara¹, Hülya Ellidokuz³, Yüksel Kucukzeybek¹, Yasar Yıldız¹, Zehra Gumus¹, Vedat Bayoglu¹, İbrahim Yıldız¹, Tarık Salman¹, Umut Varol¹, Betül Kucukzeybek⁴, Lutfiye Demir¹, Ahmet Dirican¹, Recep Sulcu², Mustafa Oktay Tarhan³

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Bölümü, ² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biokimya Bölümü, ³ Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Departmanı, ⁴ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Ataturk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü.

Giriş: Meme kanseri dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Erken evre meme kanseri tanısı alan hastalarda mikrometastazları önlemek amacıyla sistemik adjuvan tedaviler (kemoterapi ve hormonoterapi) uygulanmaktadır. Günümüzde çoğu meme kanserli hasta antrasiklin ve taksan grubu kemoterapötik ajanları içeren şemaları almaktadır.

Meme kanserli hastaların prognozunda kardiyovasküler hastalıkların, primer kanserden ölüm oranlarına yakın derece etkili olduğu bulunmuştur. Meme kanserinde artmış kardiyovasküler hastalıkların ve endotel disfonksiyonu riskini sadece sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi geleneksel risk faktörleriyle açıklamak yeterli değildir. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler risk faktörlerinin ortak bir sonucudur ve artan reaktif oksijen türlerinin bu endotel fonksiyon bozukluğunun temel nedenlerinden birisi olduğu bilinmektedir. Endotelin 1 (ET-1) gibi vazoaaktif peptitler ile endojen nitrikoksit sentaz (NOS) inhibitörü asimetrik dimetilarginin (ADMA) birikimi endotel disfonksiyonuna neden olabilir. ADMA'nın endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu faktörlerden biri olduğuna dair kanıtlar vardır. ADMA, nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metiltransferaz (PRMT) enzimi tarafından metal gruplarının sentezi sonrası düzenlemeyle eklenmesi ve bu proteinlerin yıkılması sonucunda meydana gelen ve önemi giderek artan bir metillenmiş arjinin türevidir. ADMA, nitrik oksit sentaz enzimi üzerinden nitrik oksit (NO) endojen, spesifik ve yanışmalı bir inhibitördür.

Endotelelinler endotelin-1(ET-1), endotelin-2 (ET-2) ve endotelin-3 (ET-3) olmak üzere 21 aminoasit içeren 3 protein içermektedir. Endotelin-1 predominant form iken ET-2 ve ET-3 daha az sıklıkla eksprese olur. Endotelelinler spesifik reseptörleri olan endotelin reseptör A ve endotelin reseptör B'ye bağlanarak hem parakrin hem otokrin fonksiyon göstermektedirler. Endotelelinler reseptörlerine bağlandıktan sonra vazokonstriksiyon, ağrı, inflamasyon ve daha önemlisi kanser gelişiminde rol oynamaktadırlar.

Obesite diğer bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Adjuvan kombine kemoterapi tedavisi ile sağkalım iyileşmesine rağmen tedavi ile ilişkili olarak kilo artışı ve vücut kompozisyonunda olumsuz değişiklikler meydana gelmektedir. Daha önceki çalışmalar erken evre meme kanserli hastaların %50-96'sında adjuvant kemoterapi esnasında 2.5-6.2 kg arasında kilo artışı gösterilmiştir. Kemoterapi tedavisi esnasında meydana gelen kilo artışının kullanılan kemoterapötik ajana ve süresine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir.

Erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapinin vücut kompozisyonları, serum ADMA ve endotelin-1 düzeyleri üzerine farklı ve sınırlı bilgi mevcuttur. Böylece biz bu çalışmada adjuvan kemoterapinin vücut kompozisyonları ve serum ADMA ve endotelin-1 üzerine olan etkilerini incelemeyi amaçladık.

6. 1. Uluslararası, 4. Ulusal Meme Cerrahisi Kongresi, 5-7 Mayıs 2023 Sözlü Sunum



SS24

THYMUS VULGARIS'İN, İNSAN MEME ADENOKARSİNOM HÜCRELERİNDEKİ ANTI-TÜMÖREJENİK ETKİLERİ

Tarık SALMAN¹, Arzu YILDIRIM², Mehmet Ali KOÇDOR³, Hilal KOÇDOR²

¹*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji, İzmir, Türkiye*

²*Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

³*Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Amaç: *Lamiaceae* familyasına ait *Thymus* cinsi antimikrobiyal, antiseptik, antiviral ve antifungal aktiviteler dahil olmak üzere çoklu biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptir. Dağ Kekiği olarak da bilinen *Thymus Vulgaris* (TV) den hazırlanan metanol/su fazı ekstresinin insan meme adenokarsinom hücre hatlarında (MDA-MB-231 ve BT-474), klinikte kullanılan kemoterapötik ajan Paklitaksel (PAC) ile kombine edilerek sitotoksik etkisinin ve metastatik potansiyelinin belirlenmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: MDA-MB-231, BT-474 hücrelerinde TV ve PAC ait IC₂₅ ve IC₅₀ konsantrasyonları, MTT yöntemi ile belirlendi. Bu iki konsantrasyon, tedavi gruplarında kontrol ile karşılaştırıldı. *in vitro* Yara İyileşmesi yöntemi ile "Metastatik Potansiyelin Belirlenmesi" için hücre motilitesi incelendi. Soft Agar Koloni Analizi-3D- (Sferoid Model) ile tümörögenез kapasitesi değerlendirildi. Oksidatif Stres Parametreleri olan, Serbest Oksijen Radikallerinin etkileri; Total Oksidan Seviyesi (TOS) / Total Anti Oksidan Seviyeleri (TAS) analiz edilerek incelendi.

Bulgular: Migrasyon ve invazyonun test edildiği yara iyileşmesi deneylerinde TV₅₀ dozunun etkili olduğunu gözledik. PAC₅₀ ve PAC₂₅ dozları kontrol grubuna kıyasla etkilidir. MDA-MB-231 hücre hatında soft agar koloni oluşum analizinde kontrol grubu ve TV₅₀ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir P<0,004. BT-474 hücre hatında ise toplam sferoid sayısı, kombin grubu, kontrolle kıyaslandığında anlamlı oranda düşüktür P<0,003. MDA-MB-231 ve BT-474 hücrelerinde kombin grubunun Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) diğer gruplara (özellikle PAC₅₀ grubu) kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur P≤0,005.

Sonuç: *T. Vulgaris*'in; meme kanseri hücre hatlarında bulunan etkin konsantrasyonda kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği hipotezi elde ettiğimiz bulgular ile doğrulandı. *T. Vulgaris*'in meme kanseri hücre hatlarında antikanser ilaç adayı olabileceği öngörülmektedir. Çalışmamızda, *T. Vulgaris*'in standart tedavide kullanılan Paklitaksel ile arasında sinerjik etki olduğu gözlenmiştir. Gelecekteki araştırmalarımızda, TV ve kombinasyonlarının etkilerinin *in vivo* yöntemlerle test edilmesi gerektiğini ön görüyoruz.

Anahtar Kelimeler: *T. Vulgaris*, meme kanseri, invazyon, migrasyon, metastaz

ANTI-TUMOREGENIC EFFECTS OF THYMUS VULGARIS ON HUMAN BREAST ADENOCARCINOMA CELLS

Tarık SALMAN¹, Arzu YILDIRIM², Mehmet Ali KOÇDOR³, Hilal KOÇDOR²

¹ *Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Izmir, Turkey*

² *Dokuz Eylul University Institute of Oncology, Department Basic Oncology, Izmir, Turkey*

³ *Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Izmir, Turkey*



Objectives: The *genus Thymus*, belonging to the *Lamiaceae* family, has multiple biological and pharmacological properties, including antimicrobial, antiseptic, antiviral, and antifungal activities. The cytotoxic effect and metastatic potential of methanol/water phase extract prepared from *Thymus Vulgaris* (TV), also known as oregano, was combined with the clinically used chemotherapeutic agent Paclitaxel (PAC) in human breast adenocarcinoma cell lines (MDA-MB-231 and BT-474). determined and compared.

Materials-Methods: IC₂₅ and IC₅₀ concentrations of TV and PAC in MDA-MB-231, BT-474 cells were determined by MTT method. These two concentrations were compared with the control in the treatment groups. Cell motility was examined for "Determination of Metastatic Potential" by *in vitro* Wound Healing method.

Tumorigenesis capacity was evaluated by Soft Agar Colony Analysis-3D- (Spheroid Model). Effects of Free Oxygen Radicals as Parameters of Oxidative Stress; Total Oxidant Status (TOS) / Total Anti-Oxidant Status (TAS) were analyzed and examined.

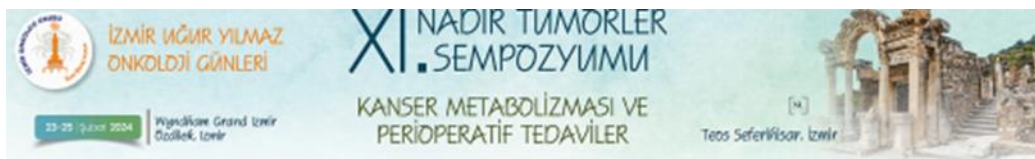
Results: We observed that the TV₅₀ dose was effective in wound healing experiments in which migration and invasion were tested. PAC₅₀ and PAC₂₅ doses are effective compared to the control group. Statistically significant difference was observed between control group and TV₅₀ in soft agar colony formation analysis in MDA-MB-231 cell line P<0.004. In BT-474 cell line, the total number of spheroids is significantly lower when compared to the combi group and control P<0.003. Total Antioxidant Levels (TAS) of the combined group in MDA-MB-231 and BT-474 cells were found to be significantly higher than the other groups (especially the PAC₅₀ group) P≤0.005.

Conclusions: *T. Vulgaris*; The hypothesis that it inhibits the proliferation of cancer cells at the effective concentration found in breast cancer cell lines was confirmed by our findings. *T. vulgaris* is predicted to be an anticancer drug candidate in breast cancer cell lines. In our study, a synergistic effect was observed between T. Vulgaris and Paclitaxel used in standard treatment. In our future research, we foresee that the effects of TV and its combinations should be tested by *in vivo* methods.

Keywords: T. vulgaris, breast cancer, invasion, migration, metastasis

7. XI. Nadir Tümörler Sempozyumu, 23-25 Şubat Sözlü Sunum





SÖZEL BİLDİRİLER

S1 RAMUCİRUMABA SEKONDER AORT DİSSEKSİYONU OLGUSU

Necla Demir, Hamed Moghanchi Zadeh, Mustafa Barış Kemahlı, Seray Zorlu, Sibel Işık, Cüneyt Narin, Ahmet Özveren

S2 EWING SARKOM TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SİSTEMİK İMMÜN-ENFLAMASYON İNDEKSİNİN PROGNOSTİK ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melek Özdemir

S3 MEME KANSERİ TANI VE TEDAVİSİNDE YAPAY ZEKANIN YERİ

Merve Özkan, Umut Varol, Elif Atağ, Ahmet Alacacıoğlu

S4 KASA İNVAZE MESANE KANSERİ TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hayriye Tanin Demirci, Tarık Salman, Melike Nur Ünal, Şeriban Tekel

S5 MEME KARSİNOGENEZİNDE RESİSTİN VE SERUM SİNDEKAN-1'İN ROLÜ

Ekin Akyıldız, Yaşar Yıldız, Yüksel Küçükzeybek

S6 OPERASYON SONRASI TEKRARLAYAN DESMOİD TÜMÖRLERDE TAMOKSİFEN VE NONSTEROİD ANTI-İNFLAMATUVAR KULLANIMININ HASTALIĞA ETKİSİ

Tugay Atasever, Ahmet Emin Öztürk

S7 HER POZİTİF HASTALARDA NEOADJUVAN TEDAVİ BAŞARISININ PET RADYOMİK VERİLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Müge Kurul Yenilay, Ayşegül Aksu, Zeynep Gülsüm Güç

S8 KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ HASTALARINDA MPV/PLT ÖLÇÜMÜNÜN PROGNOSTİK ÖNEMİ: PİLOT ÇALIŞMA

Nurbanu İnci, Sinan Ünal

S9 İKİ FARKLI KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ HÜCRE HATTI İLE YAPILMIŞ ENERJİ METABOLİZMASI ÇALIŞMASI: DEQUELIN'İN ETKİLERİ

Ezel Bildik, Arzu Yıldırım, Yağmur Kaya, Mehmet Ali Koçdor, Hilal Koçdor

S10 MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA THYMUS VULGARİS ve THYMBRA SPİCATA EKSTRAKTLARININ ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Tarık Salman, **Arzu Yıldırım**, Mehmet Ali Koçdor, Yağmur Kaya, Ezel Bildik, Hilal Koçdor

S11 NEOADJUVAN TEDAVİ ALMIŞ MEME KANSERİ HASTALARINDA PATOLOJİK TAM YANIT İLE PROGNOSTİK NUTRİSYONEL İNDEKS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Berrak Mermit Erçek, M. Naci Aldemir

S10

MEME KANSERİ HÜCRE HATLARINDA THYMUS VULGARIS ve THYMBRA SPICATA EKSTRAKTLARININ ANTİTÜMÖR AKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

Tarık Salman¹, **Arzu Yıldırım²**, Mehmet Ali Koçdor³, Yağmur Kaya², Ezel Bildik², Hilal Koçdor²

¹*Izmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

²*Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

³*Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*

Giriş: Thymus vulgaris (TV) ve Thymus spicata (TS), Lamiaceae familyasına ait bitki türleridir. Antimikrobiyal, antiseptik, antiviral ve antifungal aktiviteler dahil olmak üzere çoklu biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahiptirler. TV ve TS ekstraktları, insan meme adenokarsinom hücre hatlarında (MDA-MB-231 ve BT-474), klinikte kullanılan kemoterapötik ajan Paklitaksel (PAC) ile kombine edilerek sitotoksik etkilerinin ve metastatik potansiyellerinin belirlenmesi ve varsa sinerjik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: MDA-MB-231, BT-474 hücrelerinde TV, TS ve Paklitaksel (PAC) ait IC50 ve IC25 konsantrasyonları, MTT yöntemi ile belirlendi. Belirlenen konsantrasyonlara göre Kontrol, TV50, TV25, TS50, TS25, PAC50, PAC25, TV25+PAC25 (Kombin-1) ve TS25+PAC25 (Kombin-2) olmak üzere toplam dokuz grup belirlendi. İnvazyon ve migrasyon üzerindeki etkileri Yara İyileşme Analizi ile değerlendirildi. Tümörögenез kapasiteleri, Soft Agaroz Koloni Formasyon Analizi (3D Sferoid) ile belirlendi. Total Oksidan Seviyeleri (TOS) ve Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) seviyeleri belirlenerek Oksidatif Stres İndeksleri (OSI) hesaplandı. Sigma Stat Version 3.5 programı kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: Yara İyileşme Analizinde; MDA-MB-231 hücre hattında TV50, TV25+PAC25 (Kombin-1), TS50, TS25+PAC25 (Kombin-2) gruplarının yara açığı yüzdeleri -kontrol grubunun kapanması ile karşılaştırıldığında- sırasıyla; %55,14, %51,20, %73,88 ve %47,44'tür. BT-474 hücre hattında ise sırasıyla; %53,83, %46,75, %68,66 ve %65,69'dur. Soft Agaroz Koloni Formasyon Analizi değerlendirildiğinde; her iki hücre hattında da hem TV50 hem de TS50 grupları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede sferoid sayısı düşüktür ($p<0,004$). MDA-MB-231 ve BT-474 hücre hatlarında TV25+PAC25 (Kombin-1) grubunun Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksek bulundu ($P<0,005$). MDA MB 231 hücre hattında, TS50 grubunun Total Antioksidan Seviyesi (TAS) diğer tüm tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,004$). BT-474 hücre hattında ise Total Antioksidan Seviyesi (TAS) değerlendirildiğinde; TS50 grubu Kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,004$).

Sonuç: T. vulgaris ve T. spicata ekstraktlarının, insan meme adenokarsinom hücre hatlarında bulunan etkin konsantrasyonlarda kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediği gözlemlendi. Her iki ekstrelin de insan meme adenokarsinom hücre hatlarında invazyon ve migrasyonu önlemede başarılı olduğu ve sferoid oluşumlarını azalttığı tespit edildi. Çalışmamızda, TV ve TS ekstraktlarının standart tedavide kullanılan Paklitaksel ile arasında sinerjik etki olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen bulguların in vivo çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: T. vulgaris, T. spicata, invazyon, migrasyon, metastaz

EK3: ARBİS ÖZGEÇMİŞ



TARIK SALMAN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

01 Mart 2010 - 01 Ekim 2012 (2 yıl 8 ay)
Tıpta Uzmanlık, Yandal, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

01 Ekim 1988 - 01 Ağustos 1994 (5 yıl 11 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Şubat 2014 - Şu Anda (10 yıl 2 ay) (Tam Zamanlı)
UZMAN (DR.), DOÇENT, İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Anahtar Kelimeler

Tıbbi Onkoloji
Temel Onkoloji
Moleküler Hücre Biyolojisi

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

M. OZKAN, U. OFLAZOGLU, Y. YİLDİZ, Z. G. GUC, T. SALMAN, S. UNAL, Y. KUCUKZEYBEK & A. ALACACIOGLU, Regorafenib therapy as a third-line treatment for metastatic colorectal cancer: A single center long term experience, MEDICINE, 2023, 0025-7974, 102, 50, 6.

Z. G. GUC, A. ALACACIOGLU, M. G. YAZIR, M. E. KALENDER, S. UENAL, U. OFLAZOGLU, Y. YİLDİZ, T. SALMAN, Y. KUCUKZEYBEK, H. ELLİDOKUZ & M. O. TARHAN, Being a Cancer Patient during the Time of COVID-19: Impact of the Pandemic on the Anxiety and the Sleeping Quality of Oncology Patients, CHEMOTHERAPY, 2022, 0009-3157, 67, 1, 8.

Z. G. GÜÇ, A. ALACACIOĞLU, M. E. KALENDER, U. OFLAZOĞLU, S. UNAL, Y. YILDIZ, T. SALMAN, Y. KUCUKZEYBEK & M. O. TARHAN, HALP score and GNRI: Simple and easily accessible indexes for predicting prognosis in advanced stage NSCLC patients. The Izmir oncology group (IZOG) study, *FRONTIERS IN NUTRITION*, 2022, 2296-861X, 9, 10.

U. OFLAZOĞLU, S. CAGLAR, H. E. YILMAZ, H. T. ONAL, U. VAROL, T. SALMAN, Y. YILDIZ, S. UNAL, Z. G. GÜÇ, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, The relationship between sarcopenia detected in newly diagnosed colorectal cancer patients and FGF21, irisin and CRP levels, *EUROPEAN GERIATRIC MEDICINE*, 2022, 1878-7649, 13, 4, 9.

O. ÖZDEMİR, B. ZENGEL, Y. YILDIZ, S. SARAY, A. ALACACIOĞLU, F. TAŞLI, Z. C. ERDİ, U. OFLAZOĞLU, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. VAROL, Z. H. ADİBELİ, R. DURUSOY & Y. KUCUKZEYBEK, Neuroendocrine Differentiated Breast Cancer Cases: A Retrospective Analysis and Literature Review, *MEDICAL BULLETIN OF SISLI ETFAL HOSPITAL*, 2021, 1302-7123, 55, 4, 7.

O. ÖZDEMİR, A. ARGON, S. YAKAN, T. SALMAN & A. ALACACIOĞLU, PROGNOSTIC IMPORTANCE OF MOLECULAR-LIKE CLASSIFICATION IN GASTROESOPHAGEAL JUNCTION TUMORS (İZMİR ONCOLOGY GROUP [IZOG] STUDY), *POLISH JOURNAL OF PATHOLOGY*, 2021, 1233-9687, 72, 4, 9.

U. VAROL, Y. UZUM, A. SENGÜL, U. KORKMAZ, M. PARVİZİ, M. AKYOL, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK & M. TARHAN, An analysis of adjuvant treatment strategies in operated pancreatic cancer patients: An Izmir oncology group study, *INDIAN JOURNAL OF CANCER*, 2020, 0019-509X, 57, 2, 6.

U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, T. SALMAN, H. TASKAYNATAN, Y. YILDIZ, S. SARAY & M. O. TARHAN, Chemotherapy-induced sarcopenia in newly diagnosed cancer patients: Izmir Oncology Group (IZOG) study, *SUPPORTIVE CARE IN CANCER*, 2020, 0941-4355, 28, 6, 12.

E. G. CAYIR, L. DEMİR, U. VAROL, M. K. ATAĞAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, S. SARAY, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Preliminary study of serum Galectin-1 in breast cancer carcinogenesis [Izmir Oncology Group (IZOG) study], *JOURNAL OF BUON*, 2020, 1107-0625, 25, 2, 6.

U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, T. SALMAN, H. TASKAYNATAN, Y. YILDIZ, O. ÖZDEMİR & M. TARHAN, Prevalence and related factors of sarcopenia in newly diagnosed cancer patients, *SUPPORTIVE CARE IN CANCER*, 2020, 0941-4355, 28, 2, 7.

U. VAROL, E. KAYA, U. OFLAZOĞLU, T. SALMAN, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, S. SARAY, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Prognostic role of De Ritis and basal neutrophil to lymphocyte ratio in patients with advanced stage pancreatic cancer [Izmir Oncology Group (IZOG) Study], *JOURNAL OF BUON*, 2020, 1107-0625, 25, 2, 7.

U. OFLAZOĞLU, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, Y. KUCUKZEYBEK, T. SALMAN, H. T. ONAL, H. E. YILMAZ, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, S. SARAY, O. BUTUN & M. O. TARHAN, The role of inflammation in adjuvant chemotherapy-induced sarcopenia (Izmir Oncology Group [IZOG] study), *SUPPORTIVE CARE IN CANCER*, 2020, 0941-4355, 28, 8, 13.

Y. YILDIZ, G. KABADAYI, S. YIGİT, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, M. AKYOL & M. O. TARHAN, High expression of mesothelin in advanced serous ovarian cancer is associated with poor prognosis, *JOURNAL OF BUON*, 2019, 1107-0625, 24, 4, 6.

H. TASKAYNATAN, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU, Y. YILDIZ, T. SALMAN, U. OFLAZOGLU, U. VAROL, B. B. KUCUKZEYBEK, M. K. ATAHAN & M. O. TARHAN, Is adjuvant chemotherapy necessary for Luminal A-like breast cancer?, JOURNAL OF BUON, 2018, 1107-0625, 23, 4, 6.

H. TASKAYNATAN, A. ALACACIOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, Y. YILDIZ, T. SALMAN, U. OFLAZOGLU & M. O. TARHAN, Is monitoring mean platelet volume necessary in breast cancer patients?, OPEN MEDICINE, 2018, 2391-5463, 13, 1, 6.

Y. YILDIZ, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU, U. VAROL, I. YILDIZ, M. AKYOL, G. KABADAYI, H. TASKAYNATAN, T. SALMAN, V. BAYOGLU, U. OFLAZOGLU & M. O. TARHAN, Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with epithelial ovarian cancer, EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY, 2017, 0392-2936, 38, 3, 5.

Y. YILDIZ, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU, H. TASKAYNATAN, I. YILDIZ, U. VAROL, L. DEMIR, M. AKYOL, T. SALMAN, U. OFLAZOGLU, T. KALKAN & M. O. TARHAN, SERUM LEVELS OF OMENTIN-1 IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: THE IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY, ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2017, 0393-6384, 33, 4, 7.

M. AKYOL, M. KARA, A. ALACACIOGLU, L. DEMIR, H. ELLIDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, V. BAYOGLU, I. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KUCUKZEYBEK, U. OFLAZOGLU, H. TASKAYNATAN, Z. GUMUS & M. O. TARHAN, THE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON SERUM ADMA AND ENDOTHELIN-1 LEVELS IN EARLY STAGE BREAST CANCER PATIENTS (IZMIR ONCOLOGY GROUP (IZOG) STUDY, ACTA MEDICA MEDITERRANEA, 2017, 0393-6384, 33, 4, 8.

M. AKYOL, A. ALACACIOGLU, L. DEMIR, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. GUMUS, M. KARA, T. SALMAN, U. VAROL, H. TASKAYNATAN, U. OFLAZOGLU, V. BAYOGLU & M. O. TARHAN, The alterations of serum FGF-21 levels, metabolic and body composition in early breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy, CANCER BIOMARKERS, 2017, 1574-0153, 18, 4, 9.

T. SALMAN, L. DEMIR, U. VAROL, M. AKYOL, U. OFLAZOGLU, Y. YILDIZ, H. TASKAYNATAN, H. CENGİZ, G. GUVENDİ, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU & M. O. TARHAN, Serum apelin levels and body composition changes in breast cancer patients treated with an aromatase inhibitor, JOURNAL OF BUON, 2016, 1107-0625, 21, 6, 6.

S. V. EMREN, S. Y. TULUCE, F. LEVENT, K. TULUCE, T. KALKAN, Y. YILDIZ, A. ALACACIOGLU, Y. KUCUKZEYBEK, M. AKYOL & T. SALMAN, Evaluation of Trastuzumab-induced early cardiac dysfunction using two-dimensional Strain Echocardiography, MEDICAL ULTRASONOGRAPHY, 2015, 1844-4172, 17, 4, 7.

T. SALMAN, E. YILDIZ, I. YILDIZ, D. YAYUZER, M. UNLU, U. VAROL, M. AKYOL, Y. YILDIZ, V. BAYOGLU, Y. KUCUKZEYBEK & A. ALACACIOGLU, Evaluation of c-kit (CD 117) expression as a prognostic factor in testicular germ cell tumors: an Izmir Oncology Group (IZOG) study, JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625, 20, 4, 7.

T. SALMAN, S. N. KAZAZ, U. VAROL, U. OFLAZOGLU, I. T. UNEK, Y. KUCUKZEYBEK, A. ALACACIOGLU, E. ATAG, H. S. SEMİZ, H. CENGİZ, I. OZTOP & M. O. TARHAN, Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Neuroendocrine Tumors: An Izmir Oncology Group Study, CHEMOTHERAPY, 2015, 0009-3157, 61, 6, 6.

I. V. BAYOGLU, B. B. KUCUKZEYBEK, Y. KUCUKZEYBEK, U. VAROL, I. YILDIZ, A. ALACACIOGLU, M. AKYOL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Y. YILDIZ, T. SALMAN & M. O. TARHAN, Prognostic value of mesothelin expression in patients with triple negative and HER2-positive breast cancers, BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY, 2015, 0753-3322, 70, 6.

Bildiriler

M. AKYOL, E. ULGER, A. ALACACIOĞLU, Y. KUCUKZEYBEK, V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, I. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Z. GUMUS & M. O. TARHAN, Quality of life in colorectal cancer patients: an Izmir Oncology Group (IZOG) study, JOURNAL OF BUON, 2015, 1107-0625, 20, 4, 8.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, H. ELLİDOKUZ, Y. KUCUKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. GUMUS, V. BAYOĞLU, I. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KUCUKZEYBEK, L. DEMİR, A. DİRİCAN, R. SUTCUB & M. O. TARHAN, The Effects of Adjuvant Endocrine Treatment on Serum Leptin, Serum Adiponectin and Body Composition in Patients with Breast Cancer: The Izmir Oncology Group (IZOG) Study, CHEMOTHERAPY, 2015, 0009-3157, 61, 2, 8.

T. SALMAN, D. TÜRKİYILMAZ, D. KOCA, İ. T. ÜNEK, O. Ü. ÜNAL, T. AKMAN, T. YAVUZŞEN, A. ALACACIOĞLU & A. U. YILMAZ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniği tarafından intravenöz port yerleştirilen olguların retrospektif incelenmesi, Basılı, 21.Ulusal Kansere Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2016.

T. SALMAN, S. KAZAZ, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, İ. T. ÜNEK, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, E. ATAG, H. SEMİZ, H. CENGİZ, İ. ÖZTOP & M. O. TARHAN, Nötrofil lenfosit oranı ve platelet lenfosit oranının nöroendokrin tümörlerde prognostik önemi, Basılı, 8.Gastrointestinal Onkoloji Kongresi, 08 Nisan 2016, 09 Nisan 2016.

T. SALMAN, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, H. TAŞKAYNATAN, Y. YILDIZ, Ş. KARASU, A. AVCI, Y. KÜÇÜKZEYBEK & A. ALACACIOĞLU, Rektal skuamöz hücreli kanser Olgu sunumu, Basılı, 8.Gastrointestinal onkoloji Kongresi, 08 Nisan 2016, 09 Nisan 2016.

T. SALMAN, A. ARGON, T. KEBAT, E. VARDAR & A. ALACACIOĞLU, Safra kesesi kanseri hastalarında surviviin ekspresyonunun prognostik önemi, Basılı, 6.Türk Tıbbi Onkoloji Kongresi, 23 Mart 2016, 27 Mart 2016.

M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, L. DEMİR, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. GÜMÜŞ, V. BAYOĞLU, M. KARA, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN & M. O. TARHAN, Adjuvan endokrin tedavi alan erken evre meme kanserli hastalarda vücut kompozisyonu glukolipid ve FGF21 düzeylerindeki değişiklikler, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

V. BAYOĞLU, M. YILMAZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, U. VAROL, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, Y. YILDIZ & S. YILDIRIM, Apendiksin goblet hücreli karsinoidi, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

P. GÜLLER, Y. YILDIZ, H. TAŞKAYNATAN, G. KOÇHAN, D. SOYSAL, T. SALMAN, U. VAROL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI, H. SEMİZ, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Gastrointestinal stromal tümörlerde nötrofil lenfosit ve platelet lenfosit oranının prognostik önemi, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

H. TAŞKAYNATAN, U. VAROL, U. OFLAZOĞLU, T. SALMAN, Y. YILDIZ, S. SİM, Y. KÜÇÜKZEYBEK & A. ALACACIOĞLU, Glioblastom multiformede uzun sağkalım mümkün mü, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

U. OFLAZOĞLU, T. SALMAN, A. ALACACIOĞLU, M. YÜCE, U. VAROL, H. SEMİZ, S. KAZAZ, E. ATAG, H. TAŞKAYNATAN, A. BUYRUK, Y. YILDIZ, M. AKYOL, N. DEMİR, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. SOMALI, A. KARAOĞLU, İ. ÖZTOP & M. O. TARHAN, Nötrofil lenfosit oranı platelet lenfosit oranı ve ortalama platelet hacminin kolorektal kanserli hastalarda prognostik ve prediktif önemi, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, U. VAROL, L. DEMİR, Y. KÜÇÜKZEYBEK, H. TAŞKAYNATAN, U. OFLAZOĞLU, T. SALMAN, M. AKYOL, V. BAYOĞLU & M. O. TARHAN, Nüks lokal İleri epitelyal over kanserli hastalarda serum omentin 1 düzeylerinin değerlendirilmesi izog çalışması, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

H. TAŞKAYNATAN, M. YILMAZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU & Y. YILDIZ, Safra kesesi metastazlı endometriyum kanseri, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Ağustos 2016, 28 Şubat 2016.

T. SALMAN, İleri evre kolorektal kanser hastalarında TAFI thrombin activatable fibrinolysis inhibitor TFPI tissue factor pathway inhibitor ve protrombin fragman 1 2, Basılı, III.Nadir Tümörler Sempozyumu, 26 Şubat 2016, 28 Şubat 2016.

T. SALMAN, A. BİLİCİ, Ç. ARSLAN, U. VAROL, İ. YILDIZ, M. AKYOL, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & A. U. YILMAZ, Thrombin activatable fibrinolysisinhibitor tissue factor pathway inhibitor and prothrombin fragment 1 2 in advanced kolorektal cancer patients, Elektronik, 2016 ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, 21 Ocak 2016, 24 Ocak 2016.

T. SALMAN, E. YILDIZ, İ. YILDIZ, D. YAVUZER, Ş. M. ÜNLÜ, U. VAROL, M. AKYOL, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK & A. ALACACIOĞLU, Evaluation of c Kit expression as a prognostic factor in testicular cancer patients, Elektronik, 2016 ASCO Genitourinary Cancer Symposium, 07 Ocak 2016, 09 Ocak 2016.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, H. ELLİDOKUZ, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KÜÇÜKZEYBEK, L. DEMİR, A. DİRİCAN & M. O. TARHAN, The effects of adjuvant endocrine treatment on the serum leptin adiponectin and body composition in patients with breast cancer İzmir Oncology Group IZOG Study, Basılı, European Cancer Congress 2015, 25 Eylül 2015, 29 Eylül 2015.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, M. KARA, H. ELLİDOKUZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, Z. GÜMÜŞ, V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, B. KÜÇÜKZEYBEK, L. DEMİR, A. DİRİCAN & M. O. TARHAN, Erken evre meme kanser hastalarında adjuvant kemoterapinin serum ADMA endotetelin 1 ve vücut kompozisyonlarına etkisi, Basılı, 12.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 16 Eylül 2015, 20 Eylül 2015.

T. SALMAN, İ. KARAPINAR, U. VAROL, İ. YILDIZ, M. AKYOL, Y. YILDIZ, H. TAŞKAYNATAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK & A. ALACACIOĞLU, Malign proliferatif trikelemmal tümör Olgusu sunumu, Basılı, 12.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 16 Eylül 2015, 20 Eylül 2015.

İ. YILDIZ, Y. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. OFLAZOĞLU & A. ALACACIOĞLU, Metastatik renal hücreli kanserde hedefe yönelik tedavilerin etkisizliğinde salvaj gemitabin kapesitabin kombinasyonu bir seçenek olabilir mi, Basılı, 12.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 16 Eylül 2015, 20 Eylül 2015.

M. AKYOL, E. ÜLGER, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, L. DEMİR, A. DİRİCAN, Z. GÜMÜŞ & M. O. TARHAN, Quality of life in colorectal cancer patients izmir oncology group study, Basılı, Supportive care in cancer, MASCC 2015, 25 Haziran 2015, 27 Haziran 2015.

M. AKYOL, E. ÜLGER, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, U. VAROL, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, Z. GÜMÜŞ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, L. DEMİR, A. DİRİCAN, S. AYAKDAŞ & M. O. TARHAN, Sexual satisfiction anxiety depression and quality of life among turkish colorectal cancer patients izmir oncology group study, Basılı, Supportive care of cancer, MASCC 2015, 25 Haziran 2015, 27 Haziran 2015.

M. AKYOL, L. DEMİR, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, V. BAYOĞLU, Z. GÜMÜŞ, İ. YILDIZ, U. VAROL, T. SALMAN & M. O. TARHAN, Meme kanserli hastalarda

adjuvant hormon tedavisinin serum leptin adiponektin ve vücut kompozisyonlarına etkisi, Basılı, 2.İmmuno-onkoloji ve hedefe yönelik tedaviler, 13 Mayıs 2015, 17 Mayıs 2015.

Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, M. AKYOL, T. SALMAN, U. VAROL, G. KABADAYI, A. İLDAN, H. ŞANLI & E. TARCAN, Akciğere metastaz yapan ampulla vateri kanserli bir olgu sunumu, Basılı, 21.Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ, T. SALMAN, M. AKYOL, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, Birinci hat kombinasyon kemoterapisi ile tam yanıt alınan metastatik kolorektal kanserli olgu kemoterapinin potansiyel küratif yönü, Basılı, 21.Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, M. AKYOL, G. KABADAYI, U. VAROL, T. SALMAN & V. BAYOĞLU, Epitelyal over kanserleri tek merkez 10 yıllık deneyim, Basılı, 21.Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, U. VAROL, A. İLDAN, M. ERMETE & Y. YILMAZ, Nadir görülen bir böbrek PNET olgusu, Basılı, 21.Ulusal Kanser kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

M. AKYOL, E. ÜLGER, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, Z. GÜMÜŞ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, L. DEMİR, A. DIRİCAN, M. KARA, S. AYAKDAŞ & M. O. TARHAN, Türk kolorektal kanserli hastalarda aksiyete depresyon yaşam kalitesi ve seksüel disfonksiyon, Basılı, 21.Ulusal Kanser Kongresi, 22 Nisan 2015, 26 Nisan 2015.

M. AKYOL, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, U. VAROL, M. KARA, Z. GÜMÜŞ & S. AYAKDAŞ, Metastatik primer renal skuamöz hücreli karsinom, Basılı, Ege Hematoloji Onkoloji günleri, 13 Mart 2015, 15 Mart 2015.

M. AKTEPE, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ, T. SALMAN, M. AKYOL, Y. YILDIZ & M. O. TARHAN, Olgu sunumu Memenin şeffaf hücreli karsinomu, Basılı, Ege Hematoloji Onkoloji Günleri, 13 Mart 2015, 15 Mart 2015.

A. İLDAN, Y. ÜZÜM, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, T. SALMAN, U. VAROL, F. DİLEK & İ. YILDIZ, Akciğerin küçük hücreli knaseri ile kolon nöroendokrin kanseri birlikteliği olan nadir olgu, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

A. İLDAN, A. ALACACIOĞLU, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, M. AKYOL, T. SALMAN, U. VAROL, S. ERMETE & İ. YILDIZ, Akciğerin nadir tümörü Pleomorfik karsinom, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

Y. YILDIZ, H. CAN, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ, M. AKYOL, G. UTLU, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, U. B. KORKMAZ, A. İLDAN, U. ÖZGÜRBÜZ, F. GÖÇMEN, G. BADE & İ. GÜLTAŞ, Kanser hastalarında palyatif ve destek servisi 18 aylık hasta profili, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

M. AKYOL, Y. YILDIZ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. YILDIZ, U. VAROL, T. SALMAN, V. BAYOĞLU, M. KARA, S. AYAKDAŞ & M. O. TARHAN, Kolon adenokarsinom ve nöroendokrin tümürlü olgu sunumu MANEC İZOG, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, M. AKYOL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Nüks over kanserinde ikinci basamak paklitaksel karboplatin ve lipozomal doksorubisin karboplatin kombinasyon kemoterapilerinin etkinliği, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

Y. KÜÇÜKZEYBEK, C. DEMİREL, Y. YILDIZ, M. AKYOL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, H. CAN & A. ALACACIOĞLU, Oktreotid ile uzun süreli progresyonsuz sağkalım elde edilen bir nöroendokrin tümör Bir olgu, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

T. SALMAN, A. ALACACIOĞLU, T. AKMAN, O. Ü. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, Z. SEVGİN & T. YAVUZŞEN, İnce bağırsak lokalizasyonlu berrak hücreli karsinoma, Basılı, II.Nadir Tümörler Sempozyumu, 27 Şubat 2015, 01 Mart 2015.

T. SALMAN, 1 Geriatrik Onkoloji Kongresi nde Akılda Kalanlar, Basılı, 1.Geriatrik Onkoloji Kongresi, 16 Ekim 2014, 19 Ekim 2014.

U. VAROL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, Y. YILDIZ, M. AKYOL, V. BAYOĞLU, Z. GÜMÜŞ, Y. VAROL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Birden çok farklı ve kür olabilen primer tümörü olan hastalarda takibin ve risk değerlendirmesinin önemi, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

S. YÜKSEL, H. KODAZ, İ. YILDIZ, H. ODABAŞI, A. OCAK, İ. HACİBEKİROĞLU, V. BAYOĞLU, Ö. ERCELEP, A. L. İNİCİ, B. ERDOĞAN, A. MERT, H. KARACA, T. SALMAN, S. MENEKŞE, Ö. GÜMÜŞÇAY, B. B. USTAALIOĞLU, Ç. GEREDİLİ, M. BAYKARA, M. UYSAL, A. SEVİNÇ, A. AKSOY, A. ULAŞ, M. İNANÇ, Ö. TANRIVERDİ, N. AVCI, N. TURAN, M. ALIUSTAOĞLU & M. GÜMÜŞ, KHDAK TANILI HASTALARDA EGFR MUTASYON SIKLIĞININ SAĞKALIM VEDİĞER KLİNİK PATOLOJİK ÖZELLİKLERLE İLİŞKİSİ ÇOK MERKEZLİ ATODÇALIŞMASIKüçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastalarda EGFR mutasyon sıklığının sağkalım ve diğer klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi Çok merkezli ATOD çalışması, Basılı-Elektronik, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

H. CAN, Y. YILDIZ, M. AKYOL, U. VAROL, A. CİNLİ, A. ALACACIOĞLU, T. SALMAN, İ. YILDIZ & Y. KÜÇÜKZEYBEK, Kanser hastalarında palyatif ve destek bakım servisi, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

U. VAROL, A. CİNLİ, E. KÜÇÜKÇOBAN, H. CAN, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Kemik iliği tutlumu ile tanı konulan iki genç mide kanserli iki genç olgu, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

M. AKYOL, Z. GÜMÜŞ, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, Y. YILDIZ, V. BAYOĞLU, L. DEMİR, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, A. CAN, T. REZANKO, S. AYAKDAŞ, H. CAN & M. O. TARHAN, Nörofibromatozis tip 1 tanılı hastada nadir görülen tümör birliktelikleri Olgu sunumu, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

A. ALACACIOĞLU, E. ÜLGER, U. VAROL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, V. BAYOĞLU, A. DİRİCAN, L. DEMİR, M. AKYOL, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, İ. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Premenapozal meme kanseri hastalarında tamoksifen tedavisinin anksiyete yaşam kalitesi ve cinsel doyumüzerine etkileri, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

M. AKYOL, E. ÜLGER, A. ALACACIOĞLU, Y. KÜÇÜKZEYBEK, L. DEMİR, V. BAYOĞLU, Y. YILDIZ, Z. GÜMÜŞ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, U. VAROL, A. DİRİCAN, S. ÇOKMERT, A. CAN, S. AYAKDAŞ, H. CAN & M. O. TARHAN, Türkiye de kolorektal kanser hastalarında yaşam kalitesi, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

U. VAROL, İ. YILDIZ, T. SALMAN, A. DİRİCAN, E. OKTAY, M. DEĞİRMENCİ, H. CAN, V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. YILDIZ, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, Yaşlı ve performansı kötü olan metastatik kolorektal kanser hastalarında birinci hat tekli kemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

U. VAROL, A. CİNLİ, H. CAN, E. KÜÇÜKÇOBAN, Y. YILDIZ, İ. YILDIZ, T. SALMAN, V. BAYOĞLU, M. AKYOL, Y. KÜÇÜKZEYBEK, A. ALACACIOĞLU & M. O. TARHAN, İşaret parmak metastazi saptanan akciğer adenokanserli olgu, Basılı, XI.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 17 Eylül 2014, 21 Eylül 2014.

İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, İ. ÖZTOP, Ü. Ü. OLÇUN, T. SALMAN & A. U. YILMAZ, Bimonthly regimen of high dose leucovorin infusional 5 fluorouracil docetaxel cisplatin modified DCF in advanced gastric adenocarcinoma, Basılı-Elektronik, 37th ESMO Congress, 28 Eylül 2012, 02 Ekim 2012.

O. Ü. ÜNAL, İ. ÖZTOP, D. KOCA, T. SALMAN, T. AKMAN & A. U. YILMAZ, Metastatik non skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularında ikinci sıra tedavide pemetrexet sonuçlarımız, Basılı, 4.Tıbbi Onkoloji Kongresi, 21 Mart 2012, 25 Mart 2012.

T. AKMAN, İ. T. ÜNEK, D. KOCA, O. Ü. ÜNAL, T. SALMAN, T. YAVUZŞEN, A. U. YILMAZ, İ. ÖZTOP, İ. SOMALI, N. DEMİR & H. ELLİDOKUZ, Yüksek riskli malign melanomun adjuvan tedavisinde orta yüksek doz interferon tedavisinin etkinliği ve tolerabilitesi, Basılı, 4.Tıbbi Onkoloji Kongresi, 21 Mart 2012, 25 Mart 2012.

T. AKMAN, S. HAVAY, O. Ü. ÜNAL, N. DEMİR, T. SALMAN, U. OFLAZOĞLU, T. YAVUZŞEN, İ. SOMALI & A. U. YILMAZ, İntraplevral plörektomi sonrası ısıtılmış sisplatin mitomisin kemoterapisi verilen malign plevral efüzyonlu meme kanseri olgusu, Basılı, 4.Tıbbi Onkoloji Kongresi, 21 Mart 2012, 25 Mart 2012.

M. BAYKARA, N. ÖZDEMİR, M. İNANÇ, O. Ü. ÜNAL, O. EŞBAH, E. ARPACI, S. ALICI, D. UNCU, M. BENEKLİ, M. ÖZKAN, T. AKMAN, B. ÖKSÜZOĞLU, N. ALKIŞ, U. COŞKUN, S. AKSOY, H. KARACA, T. SALMAN, Ç. GEREDELİ & S. BÜYÜKBERBER, Ekstrapulmoner küçük hücreli karsinomlar Küçük hücreli akciğer karsinomlarından farklı bir klinik antite ATOD çalışması, Basılı, VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14 Eylül 2011, 18 Eylül 2011.

O. Ü. ÜNAL, T. BAŞOĞLU, T. SALMAN, İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, A. KARAOĞLU & A. U. YILMAZ, Merkel hücreli karsinom ve nadir metastazları Olgusu sunumu, Basılı, VIII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 14 Eylül 2011, 18 Eylül 2011.

Z. G. SEVGİN, T. AKMAN, T. SALMAN, İ. ÖZTOP, A. U. YILMAZ, A. AKKOÇLU & Y. KARGI, Metastatik sarkomatoid akciğer kanseri ve paraneoplastik eozinofil olgusu, Basılı, 19.Ulusal Kanser Kongresi, 20 Nisan 2011, 24 Nisan 2011.

T. AKMAN, T. BAŞOĞLU, O. Ü. ÜNAL, T. SALMAN, D. KOCA, T. YAVUZŞEN, A. KARAOĞLU, A. U. YILMAZ, E. ÖZENER & Ö. ERTENER, Erişkin yaşta rastlanan nöroblastom Olgusu sunumu, Basılı, VII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 22 Eylül 2010, 26 Eylül 2010.

O. Ü. ÜNAL, İ. T. ÜNEK, T. SALMAN, D. KOCA, A. KARAOĞLU & A. U. YILMAZ, Meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan olguda gelişen ağır hipertrigliseridemi ve senkop Olgusu sunumu, Basılı, VII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 22 Eylül 2010, 26 Eylül 2010.

İ. T. ÜNEK, T. AKMAN, T. ÜNEK, T. SALMAN, H. ELLİDOKUZ, O. Ü. ÜNAL, D. KOCA, İ. ÖZTOP, F. OBUZ & A. U. YILMAZ, İlerlemiş Pankreas adenokarsinomunda sağkalımı etkileyen faktörler, Basılı, VII.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 22 Eylül 2010, 26 Eylül 2010.

A. BİLİCİ, T. SALEPÇİ, B. B. USTAALIOĞLU, M. ŞEKER, T. SALMAN, M. GÜMÜŞ, M. YAYLACI, C. TURAN, O. ÜNAL & B. KARS, İleri evre epitelyal over kanserli hastalarda neoadjuvan kemoterapinin yeri Tek merkez deneyimi, Basılı, 5.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 25 Haziran 2009, 29 Haziran 2009.

M. GARİP, M. GÜMÜŞ, F. DANE, M. ŞEKER, A. BİLİCİ, B. B. USTAALİOĞLU, T. SALMAN, B. SÖNMEZ, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Factors affecting type of surgical treatment in patients with breast cancer, Basılı-Elektronik, 2009 ASCO Annual Meeting, 29 Mayıs 2009, 02 Haziran 2009.

M. GÜMÜŞ, B. B. USTAALİOĞLU, M. ŞEKER, A. BİLİCİ, T. SALMAN, B. SÖNMEZ, M. ALIUSTAOĞLU, M. ESER, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Single center experience of neoadjuvant systemic therapy in breast cancer Individualization of the treatment, Basılı-Elektronik, 2009 ASCO Annual Meeting, 29 Mayıs 2009, 02 Haziran 2009.

M. ŞEKER, F. Y. ERKAL, A. BİLİCİ, T. SALMAN, B. B. USTAALİOĞLU, M. KARADUMAN, B. SÖNMEZ, C. GEZEN, M. GÜMÜŞ & M. YAYLACI, The association of tissue and serum adiponectin levels with the parameters of insulin resistance in breast cancer patients, Basılı-Elektronik, 2009 ASCO Annual Meeting, 29 Mayıs 2009, 02 Haziran 2009.

B. B. USTAALİOĞLU, A. BİLİCİ, M. ŞEKER, M. GÜMÜŞ, N. BARIŞIK, T. SALMAN, B. SÖNMEZ, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Adjuvant anastrozol tedavisi altındaki meme kanserli hastada uterus metastazı olgusu, Basılı, XVIII. Ulusal Kanser Kongresi, 21 Nisan 2009, 26 Nisan 2009.

B. B. USTAALİOĞLU, M. GÜMÜŞ, M. ŞEKER, A. BİLİCİ, T. SALMAN, B. SÖNMEZ, M. ALIUSTAOĞLU, M. ESER, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Meme kanserinde neoadjuvan tedavi deneyimiz Tedavinin kişiselleştirilmesi, Basılı, XVIII. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 21 Nisan 2009, 26 Nisan 2009.

A. BİLİCİ, D. ÖZTAŞ, M. ŞEKER, B. B. USTAALİOĞLU, T. SALMAN, B. SÖNMEZ, M. GÜMÜŞ, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Mide kanserli hastalarda doku serum adiponektin seviyeleri ile histopatolojik faktörler arasındaki ilişkinin önemi, Basılı, XVIII. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 21 Nisan 2009, 26 Nisan 2009.

M. ŞEKER, F. Y. ERKAL, A. BİLİCİ, B. B. USTAALİOĞLU, T. SALMAN, M. KARADUMAN, B. SÖNMEZ, C. GEZEN, M. GÜMÜŞ & M. YAYLACI, Mide kanserli hastalarda doku ve serum adiponektin düzeyleri ile insülin direnci parametreleri arasındaki ilişki, Basılı, XVIII. ULUSAL KANSER KONGRESİ, 21 Nisan 2009, 26 Nisan 2009.

A. BİLİCİ, B. B. USTAALİOĞLU, M. ŞEKER, T. SALMAN, S. KAYAHAN, C. YAPICI, H. SÜRMEL, A. N. KAHRAMAN, T. SALEPÇİ, M. GÜMÜŞ & M. YAYLACI, Yumuşak doku metastazı ile saptanan nüks testis immatr teratom olgusu, Basılı, XVIII. Ulusal Kanser Kongresi, 21 Nisan 2009, 26 Nisan 2009.

A. BİLİCİ, T. SALEPÇİ, B. B. ÖVEN, M. ŞEKER, T. SALMAN, M. GÜMÜŞ, M. YAYLACI, C. TURAN, O. ÜNAL & B. KARS, Neoadjuvant chemotherapy followed by surgical cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer A single center experience, Basılı-Elektronik, 12th biennial meeting international gynecologic cancer society-IGCS, 25 Ekim 2008, 28 Ekim 2008.

T. SALEPÇİ, B. SÖNMEZ, M. ŞEKER, A. BİLİCİ, B. B. USTAALİOĞLU, T. SALMAN, F. Y. ERKAL & M. YAYLACI, The detection of serum adiponectin levels and the association adiponectin with histopathological variables in gastric cancer patients, Basılı-Elektronik, 33rd ESMO Congress, 12 Eylül 2008, 16 Eylül 2008.

A. ÖZTÜRK, T. SALEPÇİ, M. ŞEKER, M. GÜMÜŞ, H. UYAREL, B. B. USTAALİOĞLU, A. BİLİCİ, T. SALMAN, M. ÖZATEŞ & M. YAYLACI, The role of angiotensin II in the etiology of arterial vasocanstruction induced by 5 fluorouracil, Basılı-Elektronik, 33rd ESMO congress, 12 Eylül 2008, 16 Eylül 2008.

A. BİLİCİ, T. SALEPÇİ, M. ŞEKER, B. B. USTAALİOĞLU, T. SALMAN, M. GÜMÜŞ, D. YAVUZER & M. YAYLACI, 7 yıl sonra izole over metastazı saptanan nüks meme kanseri olgusu, Basılı, 5. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 25 Haziran 2008, 29 Haziran 2008.

B. B. USTAALIOĞLU, M. GÜMÜŞ, M. ŞEKER, A. BİLİCİ, T. SALMAN, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Küçük hücreli kanserli hastalarda sağkalım ve prognostik faktörler, Basılı, 5.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 25 Haziran 2008, 29 Haziran 2008.

T. SALEPÇİ, M. ŞEKER, B. B. USTAALIOĞLU, A. BİLİCİ, T. SALMAN, B. SÖNMEZ, M. GÜMÜŞ & M. YAYLACI, Multiple ekstanodal tutulumla seyreden diffüz büyük B hücreli lenfoma olgusu, Basılı-Elektronik, 5.Ulusal Tıbbi onkoloji Kongresi, 25 Haziran 2008, 29 Haziran 2008.

B. B. USTAALIOĞLU, A. BİLİCİ, M. ŞEKER, T. SALMAN, M. GÜMÜŞ, T. SALEPÇİ & M. YAYLACI, Nadir bir nazolakrimal kanal hemanjioperistom bakası, Basılı, 5.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 25 Haziran 2008, 29 Haziran 2008.

T. SALEPÇİ, M. ŞEKER, E. KURNAZ, D. G. ÖZTÜRK, A. BİLİCİ, B. B. USTAALIOĞLU, T. SALMAN, M. GÜMÜŞ & M. YAYLACI, Tek ajan rituksimab ilave tedavî edilen bilateral konjunktival MALT lenfoma olgusu, Basılı, 5.Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi, 25 Haziran 2008, 29 Haziran 2008.

T. SALMAN, Metastatik melanomada tıbbî tedaviler, Basılı, X.Aydın Onkoloji Günleri, 21 Mayıs 2015, 24 Mayıs 0215.

Yönetilen Tezler

M. N. ÜNAL (Tez Yazarı) , T. SALMAN (Tez Danışmanı) , Kas ivaziv mesane kanserinde prognostik nutrisyonel indeks (PNI) skorunun prognostik önemi, 2023.

C. D. ELMAS (Tez Yazarı) , T. SALMAN (Tez Danışmanı) , Tıbbi onkoloji kliniğine başvuran hepatosellüler karsinom tanılı olguların demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ile aldıkları tedavilerin incelenmesi, 2023.

Ş. TEKEL (Tez Yazarı) , T. SALMAN (Tez Danışmanı) , İleri evre mesane kanserlerinde nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının prognostik önemi, 2022.

A. M. DAĞ (Tez Yazarı) , T. SALMAN (Tez Danışmanı) , Metastatik renal hücreli kanser hastalarında birinci basamak tedavide nötrofil/lenfosit , platelet/lenfosit oranının ve hsp skorunun prognostik önemi, 2022.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0