



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL MEME KANSERİ MODELİNDE BEYAZ ÇAYIN
ETKİSİ**

(Doktora Tezi)

Sibel MATARACI KARAKAŞ

**Danışman
Prof. Dr. Adnan YILMAZ**

**RİZE
2024**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında, Prof. Dr. Adnan YILMAZ danışmanlığında, Sibel MATARACI KARAKAŞ tarafından hazırlanan *Deneyisel Meme Kanseri Modelinde Beyaz Çayın Etkisi* adlı bu tez çalışması, 08/11/2024 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Ahmet ALVER	
Üye	: Prof. Dr. Adnan YILMAZ	
Üye	: Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU	
Üye	: Doç. Dr. Tolga MERCANTEPE	
Üye	: Doç. Dr. Ayşegül SÜMER	

ETİK BEYAN

Tıbbi Biyokimya doktora programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Deneysel Meme Kanseri Modelinde Beyaz Çayın Etkisi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

08/11/2024

Sibel MATARACI KARAKAŞ

ÖN SÖZ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda sık görülen bir kanserdir ve 2022 yılında ortalama 666.000 kadın için kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu çalışmanın amacı, beyaz çayın önemli bir sağlık sorunu olan meme kanseri üzerindeki kemopreventif etkisini araştırmaktır.

Doktora eğitimim süresince bana her konuda destek olan, değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşarak bana yol gösteren sevgili danışman hocam Prof. Dr. Adnan YILMAZ'a, tez çalışmamın birçok aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Doç. Dr. Tolga MERCANTEPE ve Doç. Dr. Atilla TOPÇU'ya, deney hayvanları aşamasında bir gün olsun beni yalnız bırakmayan Arş. Gör. Esra PINARBAŞ'a, desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Rıza AKTEPE'ye, eğitim hayatım boyunca deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan DEĞER, Prof. Dr. Ahmet ALVER ve Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU'ya, ana bilim dalımızın saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Yusuf TUTAR, Prof. Dr. Hülya KILIÇ, Doç. Dr. Medeni ARPA, Doç. Dr. Ayşegül SÜMER ve Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAĞ'a, desteklerini hissettiğim oda arkadaşlarım ayrıca bu süreçte beni yalnız bırakmayıp her anlamda destek olan tüm arkadaşlarıma, dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan canım annem Emine MATARACI ve canım babam Hulusi MATARACI'ya, üzerimde çok emeği olan babanneme, biricik kardeşlerime, her daim desteklerini hissettiğim ablalarıma, akademi yoluna beni teşvik eden, bana güvenen ve akademik yolculuğum süresince her zaman sonsuz desteğini ve sevgisini gördüğüm sevgili eşim Mehmet Nadi KARAKAŞ'a ve doğduğundan beri kendini akademinin içinde bulan, bu sürecin her aşamasını beraber yaşadığım, yeri geldi aynı masada beraber çalıştığım biricik kızım Irmak İpek KARAKAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

“Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: ÇİP-2022-1331” (“This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdogan University. Project Number: ÇİP-2022-1331”)

Sibel MATARACI KARAKAŞ
RİZE/2024

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN.....	II
ÖN SÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
KISALTMALAR.....	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XV
ŞEKİLLER LİSTESİ	XVI
GİRİŞ.....	1
1. KANSER.....	4
1.1. Kanser Hücrelerinin Özellikleri	7
1.2. Kanserleşme Süreci.....	10
1.3. Kanser ve Oksidatif Stres	11
1.4. Kanser ve Enflamasyon	12
2. MEME.....	14
2.1. Memenin Yapısı ve Anatomisi	14
2.2. Meme Histolojisi ve Fizyolojisi.....	16
2.3. Sıçanlarda Meme Anatomisi.....	17
3. MEME KANSERİ	18
3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi	18
3.1.1. Dünya’da Meme Kanseri Epidemiyolojisi	20
3.1.2. Türkiye’de Meme Kanseri Epidemiyolojisi	22
3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri.....	23
3.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri.....	23
3.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri.....	24
3.3. Meme Kanseri Sınıflandırılması.....	25

3.4. Meme Kanserinde Tedavi	28
3.5. Meme Kanseri ve Oksidatif Stres	28
3.6. Meme Kanserini Önlemede Fitoterapinin Yeri ve Polifenolik Bileşikler	31
4. KİMYASAL MADDELERLE OLUŞTURULAN KANSER MODELLERİ.....	35
5. ÇAY.....	38
5.1. Beyaz Çay	41
5.1.1. Beyaz Çayın Kimyasal Bileşimi	43
5.1.2. Beyaz Çayın Sağlık Üzerine Etkileri	44
5.1.3. Beyaz Çayın Antikanser Etkisi	45
6. GEREÇ VE YÖNTEM.....	48
6.1. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Markaları	48
6.2. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasallar ve Markaları	48
6.3. Çalışmalarda Kullanılan Ticari Kitler ve Markaları	50
6.4. Beyaz Çayın Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....	50
6.4.1. Beyaz Çay Örneklerinin Temini	50
6.4.2. Beyaz Çay Ekstraktlarında Toplam Polifenol Miktarının Belirlenmesi .	51
6.4.2.1. Toplam Polifenol Miktarının Tayini İçin Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları.....	51
6.4.2.2. Toplam Polifenol Miktarı Tayininin Yapılışı	51
6.4.3. Beyaz Çay Ekstraktlarında Toplam Flavonoid Miktarının Belirlenmesi	52
6.4.3.1. Toplam Flavonoid Tayini İçin Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları.....	53
6.4.3.2. Toplam Flavonoid Tayininin Yapılışı.....	53
6.4.4. Beyaz Çay Ekstraktlarının HPLC Analizi	54
6.5. Deney Hayvanı Çalışmaları	55
6.5.1. Etik Kurul	55
6.5.2. N-Metil-N-Nitrozoure (MNU) ve Beyaz Çayın Hazırlanması	55

6.5.3. Sıçanların Ortam Şartları	55
6.5.4. Deney Gruplarının Oluşturulması.....	56
6.5.5. Deneysel Uygulamalar.....	57
6.5.6. Vajinal Sürüntü Alınması	59
6.5.7. Doku Örneklerinin Toplanması	60
6.5.8. Kan Örneklerinin Toplanması	61
6.5.9. Biyokimyasal İşlemler	61
6.5.9.1.Serum MDA Tayini	61
6.5.9.2. Serum GSH Tayini.....	63
6.5.9.3. Serum Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) Seviyelerinin Belirlenmesi	65
6.5.9.4. Serum Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör (M-CSF) Seviyelerinin Belirlenmesi	66
6.5.9.5. Serum Matriks Metaloproteinaz-9 (MMP-9) Seviyelerinin Belirlenmesi	66
6.5.9.6. Serum Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri-1 (TIMP-1) Seviyelerinin Belirlenmesi.....	67
6.5.9.7. Serum Kanseri Antijeni 15-3 (CA 15-3) Seviyelerinin Belirlenmesi	68
6.5.9.8. Serum Östrojen Reseptörü- α (ER- α) Seviyelerinin Belirlenmesi...	68
6.5.9.9. Serum Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) Seviyelerinin Belirlenmesi	69
6.5.9.10. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Seviyelerinin Belirlenmesi	69
6.5.9.11. Serum Protein Karbonil (PC) Seviyelerinin Belirlenmesi	70
6.5.10. Histolojik Doku Takip İşlemleri	71
6.5.10.1. Hematoksilen–Eozin Boyama Yöntemi.....	71
6.5.10.2. İmmünohistokimyasal (IHC) Analiz	71

6.5.10.3. Semi-kantitatif Analiz.....	72
6.5.11. İstatistiksel Analiz.....	72
7. BULGULAR.....	73
7.1. Sıçanların Vücut Ağırlığı Değişimi	73
7.2. Biyokimyasal Bulgular	74
7.2.1. Beyaz Çay Ekstraktlarının Toplam Fenolik ve Flavonoid Madde Miktarı, HPLC Analiz Sonuçları	74
7.2.2. Serum Numunelerinin Analiz Sonuçları.....	75
7.2.2.1. Serum Kanseri Antijeni 15-3 (CA 15-3) Seviyeleri	75
7.2.2.2. Serum Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) Seviyeleri	76
7.2.2.3. Serum Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) Seviyeleri.....	76
7.2.2.4. Serum Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri-1 (TIMP-1) Seviyeleri	77
7.2.2.5. Serum Makrofaj-koloni uyarıcı faktör (M-CSF) Seviyeleri	77
7.2.2.6. Serum Östrojen Reseptörü- α (ER- α) Seviyeleri	78
7.2.2.7. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Seviyeleri.....	79
7.2.2.8. Serum Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) Seviyeleri.....	80
7.2.2.9. Serum MDA Seviyeleri	81
7.2.2.10. Serum GSH Seviyeleri.....	82
7.2.2.11. Serum Protein Karbonil (PC) Seviyeleri	83
7.3. Histopatolojik Bulgular.....	85
7.3.1. İmmünohistokimyasal (IHC) Bulgular	89
7.3.1.1. Kaspaz-3 Primer Antikoru	89
7.3.1.2. Ki-67 Primer Antikoru.....	91
7.3.1.3. 8-OHdG Primer Antikoru	93
8. TARTIŞMA, SONUÇLAR VE ÖNERİLER	96
8.1. Tartışma ve Sonuçlar	96

8.2. Öneriler	107
KAYNAKÇA.....	108
EKLER.....	132



Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya
Tez Türü : Doktora Tezi
Danışman : Prof. Dr. Adnan YILMAZ
Hazırlayan : Sibel MATARACI KARAKAŞ
Yıl : 2024
Sayfa Sayısı : 132

ÖZET

DENEYSEL MEME KANSERİ MODELİNDE BEYAZ ÇAYIN ETKİSİ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda sık görülen bir kanserdir ve 2022 yılında ortalama 666.000 kadın için kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Bu çalışma, dünyanın en popüler içeceklerinden biri olan beyaz çayın, hücrelerin oksidatif ve enflamatuar süreçlerini azaltarak ayrıca DNA hasarını, hücre çoğalmasını, hayatta kalmayı, anjiyogenezi, enflamasyonu ve metastazı önleyerek meme kanserinin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olabileceği düşüncesinden yola çıkılarak tasarlandı. Çalışmanın amacı, beyaz çayın önemli bir sağlık sorunu olan meme kanseri üzerindeki kemopreventif etkisini değerlendirmektir. N-metil-N-nitrozoüre (MNU) ile indüklenen meme kanserinde, beyaz çayın potansiyel etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

50 adet Sprague Dawley rat; Kontrol, MNU, Taxol (TAX), düşük doz beyaz çay (BÇ-50) ve yüksek doz beyaz çay (BÇ-200) olmak üzere beş gruba ayrıldı. 4 hafta boyunca gavajla içme suyu veya beyaz çay verildi. 4. haftanın sonunda kontrol grubu hariç tüm gruplarda meme karsinomu indüklendi. Ardından 14 hafta içme suyu veya BÇ uygulamasına devam edildi. Biyokimyasal, histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler için kan ve meme dokuları alındı. Serum numunelerinde VEGF, M-CSF, TNF- α , MMP-9, IL-6, CA 15-3, ER- α , PC, TIMP-1, MDA ve GSH, meme dokularında Ki67, 8-OHdG ve Kaspaz-3 incelendi.

MNU grubuyla karşılaştırıldığında, BÇ-50 grubunda M-CSF, TNF- α , IL-6, PC, TIMP-1 ve MDA düzeyleri önemli ölçüde azalırken, GSH düzeyleri önemli ölçüde artmıştır. BÇ-200 grubunda sadece M-CSF ve MDA seviyelerinde önemli azalma vardı. Özellikle BÇ-50 grubunda, lipid peroksidasyonunu iyileştirici etkisi olduğu, DNA ve protein hasarını engellediği, inflammatuar sitokin seviyelerini azalttığı, apoptozu indükleyerek kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediği, ayrıca M-CSF salınımını bloke ederek tümör büyümesini inhibe ettiği belirlendi. MNU maruziyetiyle artan hiperplazik alanlar ve histopatolojik değişikliklerin beyaz çay ile başarılı bir şekilde onarıldığı gösterildi. MNU grubunda Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerinin sayıca artmış olduğu, tedavi sonrasında ise azaldığı belirlendi. Beyaz çayın kaspaz-3 aktivitesini artırarak kanser hücrelerini apoptoza soktuğu MNU grubunda ise apoptotik hücrelerin sayısının çok düşük olduğu belirlendi.

Çalışmamızın sonuçları, beyaz çayın meme kanserinin önlenmesi üzerine olumlu etkilere sahip olduğu ve aynı zamanda kaşeksi gibi kansere bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azalttığını gösterdi. Bulgularımız, beyaz çayın anti-karsinojenik etkisi ve meme kanseri kemopreventif potansiyelini daha kapsamlı araştırmak için önemli veriler sağlamaktadır. Beyaz çayın, tümoral olaylarda ortaya çıkan doku hasarının önlenmesine katkı sağladığı gösterildi. Beyaz çay kemoterapinin yerini almasada, ancak faydalı özellikleri sayesinde meme kanserinin önlenmesini destekleyebilecek bir takviye olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: İntraduktal, Meme Kanseri, MNU, Beyaz Çay, *Camellia sinensis*

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Medical Biochemistry
Thesis Type : Doctoral Thesis
Supervisor : Prof. Dr. Adnan YILMAZ
Author : Sibel MATARACI KARAKAŞ
Year : 2024
Pages : 132

ABSTRACT

EFFECT OF WHITE TEA IN EXPERIMENTAL BREAST CANCER MODEL

Breast cancer is a common cancer in women worldwide and is the leading cause of cancer-related deaths for an average of 666,000 women in 2022. This study was designed based on the idea that white tea, one of the world's most popular beverages, may be effective in the prevention and treatment of breast cancer by reducing oxidative and inflammatory processes of cells and preventing DNA damage, cell proliferation, survival, angiogenesis, inflammation and metastasis. The aim of the study was to evaluate the chemopreventive effects of white tea on breast cancer, an important health problem. This is the first study to investigate the potential effect of white tea on N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced breast cancer.

50 Sprague Dawley rats were divided into five groups as Control, MNU, Taxol (TAX), low dose white tea (BÇ-50) and high dose white tea (BÇ-200). For 4 weeks, drinking water or white tea was given by gavage. At the end of the 4th week, mammary carcinoma was induced in all groups except the control group. Subsequently, drinking water or BÇ administration was continued for 14 weeks. Blood and breast tissues were collected for biochemical, histopathological and immunohistochemical analyses. VEGF, M-CSF, TNF- α , MMP-9, IL-6, CA 15-3, ER- α , PC, TIMP-1, MDA and GSH in serum samples, Ki67, 8-OHdG and Caspase-3 in breast tissues were analysed.

Compared with the MNU group, M-CSF, TNF- α , IL-6, PC, TIMP-1 and MDA levels were significantly decreased, while GSH levels were significantly increased in the BÇ-50 group. In the BÇ-200 group, only M-CSF and MDA levels were significantly decreased. Especially in the BÇ-50 group, it was determined that it had an ameliorating effect on lipid peroxidation, prevented DNA and protein damage, decreased inflammatory cytokine levels, prevented the proliferation of cancer cells by inducing apoptosis, and inhibited tumour growth by blocking M-CSF release. It was shown that hyperplasic areas and histopathological changes increased by MNU exposure were successfully repaired by white tea. The number of hyperplasic epithelial cells showing Ki-67 positivity increased in the MNU group and decreased after treatment. White tea increased caspase-3 activity and induced apoptosis of cancer cells, whereas the number of apoptotic cells was very low in the MNU group.

The results of our study show that white tea has positive effects in the prevention and treatment of breast cancer and also significantly reduces cancer-related complications such as cachexia. Our findings provide important data for further investigation of the anti-carcinogenic effect of white tea and its chemopreventive potential in breast cancer. White tea has been shown to contribute to the prevention of tissue damage that occurs in tumour events. White tea cannot replace chemotherapy, but it can be used as a supplement that can support the prevention of breast cancer thanks to its beneficial properties.

Keywords: Intraductal, Breast Cancer, MNU, White Tea, *Camellia sinensis*

KISALTMALAR

15-LOX	:	15-Lipoksijenaz
8-OHdG	:	8-hidroksi-2'deoksiguanozin
Al(NO ₃) ₃	:	Alüminyum Nitrat
AlCl ₃	:	Alüminyum Klorür
α	:	Alfa
BÇ-50	:	Düşük Doz Beyaz Çay
BÇ-200	:	Yüksek Doz Beyaz Çay
β	:	Beta
C	:	Kateşin
CA 15-3	:	Kanser Antijeni 15-3
Ca ⁺²	:	Kalsiyum
CAT	:	Katalaz
CG	:	Kateşin Gallat
CH ₃ COOH	:	Asetik Asit
cm ³	:	Santimetreküp
ÇAYKUR	:	Çay İşletmeleri Genel Müdürlüğü
ÇİP	:	Çay İhtisas Projesi
DCIS	:	Duktal Karsinom İn situ
dk	:	Dakika
DMBA	:	7,12-dimetilbenz(a)antrasen
DMSO	:	Dimetil Sülfoksit
DNA	:	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DTNB	:	5,5'-Ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit)
EC	:	Epikateşin
ECG	:	Epikateşin Gallat
ECM	:	Hücre Dışı Matriks
EGC	:	Epigallokateşin
EGCG	:	Epigallokateşin Gallat
ELISA	:	Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem

ER	:	Östrojen Reseptörü
g	:	Gram
GAE	:	Gallik Asit Eşdeğeri
GPx	:	Glutasyon Peroksidaz
GSH	:	İndirgenmiş Glutasyon
H+E	:	Harris Hematoksilen ve Eozin G
H ₂ O ₂	:	Hidrojen Peroksit
H ₃ P(W ₃ O ₁₀) ₄	:	Fosfotungstik Asit
HCl	:	Hidroklorik asit
HER2	:	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HPLC	:	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IARC	:	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IDC	:	İnvasiv Duktal Karsinom
IHC	:	İmmünohistokimyasal
IL-6	:	İnterlökin-6
ILC	:	İnvasiv Lobular Karsinom
i.duk	:	İntraduktal
i.p.	:	İntraperitoneal
K	:	Kontrol
KCH ₃ COO	:	Potasyum Asetat
KCl	:	Potasyum Klorür
kg	:	Kilogram
L	:	Litre
M	:	Molarite
M.Ö.	:	Milattan Önce
M.S.	:	Milattan Sonra
M-CSF	:	Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör
MDA	:	Malondialdehit
mg	:	Miligram
mL	:	Mililitre
MMP	:	Matriks Metaloproteinaz
MNU	:	N-Metil-N-Nitrozoüre

Na ₂ CO ₃	:	Sodyum Karbonat
Na ₂ HPO ₄	:	Di Sodyum Hidrojen Fosfat
Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	:	Tri Sodyum Sitrat
NaCl	:	Sodyum Klorür
NaH ₂ PO ₄	:	Sodyum Dihidrojen fosfat
ng	:	Nanogram
nm	:	Nanometre
nmoL	:	Nanomol
NSCLC	:	Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri
O ₂	:	Moleküler Oksijen
°C	:	Santigrat Derece
PC	:	Protein Karbonil
pg	:	Pikogram
pH	:	Hidrojenin İyonu Aktivitesi
PIGF	:	Plasenta Büyüme Faktörü
PPAR γ	:	Peroksizom Proliferatör-Aktivasyonlu Reseptör Gama
PR	:	Progesteron Reseptörü
QE	:	Kuersetin Eşdeğeri
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
Rpm	:	Dakikadaki Devir Sayısı
RTEÜ	:	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
SD	:	Sprague Dawley
SDS	:	Sodyum Dodesil Sülfat
SOD	:	Süperoksid Dismutaz
TAX	:	Taksol
TBA	:	2-Tiyobarbitürik Asit
TBARS	:	Tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri
TCA	:	Triklorasetik Asit
TCGA	:	The Cancer Genom Atlas
TEP	:	1,1,3,3 Tetrametoksipropan
TIMP	:	Metaloproteinazların Doku İnhibitörü
TNF- α	:	Tümör Nekroz Faktör- α

vb.	:	Ve Benzeri
vd.	:	Ve Diğerleri
VEGF	:	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
μL	:	Mikrolitre
%	:	Yüzde
-SH	:	Sülfidril
μg	:	Mikrogram
μmol	:	Mikromol



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Meme kanseri risk faktörlerinin şematik gösterimi	25
Tablo 2. Çay işlemenin ana süreçleri	40
Tablo 3. Kullanılan cihazlar ve markaları	48
Tablo 4. Kullanılan kimyasallar ve markaları	49
Tablo 5. Çalışmada kullanılan kitler, üretici firmalar ve katalog numaraları	50
Tablo 6. Toplam polifenol miktarının belirlenmesinde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları	51
Tablo 7. Beyaz çay ekstraktının toplam polifenol içeriğinin belirlenmesi	52
Tablo 8. Toplam flavonoid miktarının belirlenmesinde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları	53
Tablo 9. Beyaz çay ekstraktının toplam flavonoid içeriğinin belirlenmesi	54
Tablo 10. Hayvan gruplarına yapılan oral gavaj uygulamaları	58
Tablo 11. MDA tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları	62
Tablo 12. MDA tayini	62
Tablo 13. GSH tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları	64
Tablo 14. GSH analizi	64
Tablo 15. İmmün-Pozitiflik skorlaması	72
Tablo 16. Vücut ağırlığı ve % kilo alımı	74
Tablo 17. Beyaz çay ekstraktlarının HPLC analizi sonuçları	75
Tablo 18. Serum MMP-9, CA 15-3, VEGF, TIMP-1, ER- α ve M-CSF düzeyleri ...	79
Tablo 19. IL-6 ve TNF- α düzeyleri	81
Tablo 20. Serum MDA, GSH ve PC düzeyleri	84
Tablo 21. MNU ile indüklenmiş meme kanseri grubunda meme kanseri tipleri	85
Tablo 22. İmmün Pozitiflik Skoru Sonuçları	89

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Her iki cinsiyet için kanser türlerine göre 2022'deki yeni vaka ve ölüm sayısı dağılımı	5
Şekil 2. Kanserin 14 temel özelliği.....	8
Şekil 3. Karsinogenezis aşamaları	11
Şekil 4. Meme anatomisi	15
Şekil 5. Dişi sıçanlarda meme bezlerinin konumu	17
Şekil 6. Dünya çapında kadınlarda 2022'de tahmini meme kanseri vaka ve ölüm oranı	19
Şekil 7. A. Dünya çapındaki her yaştan kadın için 2022'de tahmini vaka sayısı, B. Dünya çapındaki her yaştan kadın için 2022'de tahmini ölüm sayısı	21
Şekil 8. A. Türkiye'de her yaştan kadın için 2022'de tahmini vaka sayısı, B. Türkiye'de her yaştan kadın için 2022'de tahmini ölüm sayısı.....	22
Şekil 9. <i>In Situ</i> ve İnvaziv meme kanseri	26
Şekil 10. (a) Histopatolojik sınıflandırma, (b) Moleküler sınıflandırma.....	27
Şekil 11. Oksidatif denge.....	29
Şekil 12. Doğal polifenollerin kanser ve endotel hücrelerinde apoptoz, hücre döngüsü ve anjiyogenez üzerindeki etkilerinin çoklu sinyal yollarının ve moleküler hedeflerin modülasyonu yoluyla şematik bir temsili	32
Şekil 13. N-metil-N-nitrozöürenin (MNU) kimyasal yapısı	35
Şekil 14. Tarih boyunca dünya çapında çayın yayılımı ve günümüzde başlıca çay üreten ülkeler	39
Şekil 15. Çay çeşitleri ve işleme aşamaları	40
Şekil 16. Beyaz çay	41
Şekil 17. Çay çeşitlerinin kateşin ve theaflavin içeriği	44
Şekil 18. Gallik asit standart grafiği	52
Şekil 19. Kuersetin standart grafiği	54
Şekil 20. İntraduktal MNU enjeksiyonu uygulanmış sıçan.	57
Şekil 21. Çalışmanın özet grafiği	59
Şekil 22. Menstrual döngünün belirlenmesi aşamaları.....	60
Şekil 23. MDA standart grafiği	63

Şekil 24. GSH standart grafiği.....	65
Şekil 25. VEGF standart grafiği	65
Şekil 26. M-CSF standart grafiği.....	66
Şekil 27. MMP-9 standart grafiği	67
Şekil 28. TIMP-1 standart grafiği.....	67
Şekil 29. CA 15-3 standart grafiği.....	68
Şekil 30. ER- α standart grafiği	69
Şekil 31. TNF- α standart grafiği.....	69
Şekil 32. IL-6 standart grafiği.....	70
Şekil 33. PC standart grafiği.....	70
Şekil 34. Sıçanların ağırlık ölçümü	73
Şekil 35. Vücut ağırlığı ve % kilo alımı	74
Şekil 36. Serum CA 15-3 (uIU/mL) düzeyleri	75
Şekil 37. Serum MMP-9 (ng/mL) düzeyleri.....	76
Şekil 38. Serum VEGF (ng/L) düzeyleri	77
Şekil 39. Serum TIMP-1 (ng/mL) düzeyleri	77
Şekil 40. Serum M-CSF (pg/mL) düzeyleri	78
Şekil 41. Serum ER- α (ng/mL) düzeyleri.....	79
Şekil 42. Serum IL-6 (ng/L) düzeyleri	80
Şekil 43. Serum TNF- α (ng/L) düzeyleri	81
Şekil 44. Serum MDA (nmol/mL) düzeyleri.....	82
Şekil 45. Serum GSH (mmol/mL) düzeyleri	83
Şekil 46. Serum PC (ng/mL) düzeyleri	84
Şekil 47. MNU uygulanmış gruplara ait meme bezi kesitlerinde gözlemlenen kanser çeşitlerinin temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri	86
Şekil 48. Harris hematoksilen ve Eozin G ile boyanmış meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri.....	88
Şekil 49. Primer Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskobu ekran görüntüleri	90
Şekil 50. Ki-67 primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri.....	92

Şekil 51. 8-OHdG primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri..... 94



GİRİŞ

Kanser; hücre DNA'sının hasar görmesiyle, bu hasar gören hücrelerin kontrolsüz ve anormal şekilde çoğalarak büyümesi, immün sistemden kaçarak komşu dokulara, devamında uzak doku ve organlara invazyon ve metastaz yapması ile oluşan bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi edilmediğinde, çoğunlukla ölüme yol açmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %25'ini oluşturmakta ve tüm ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Tatar vd., 2019; Lepore & Coyne, 2006). Ülkemizde görülen ilk 3 kanser türü dünyadaki ve diğer gelişmiş ülkelerdeki kanser türleri ile benzerlikler göstermektedir. Erkeklerde akciğer, prostat ve kolon kanseri, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolon kanseri en sık görülen kanser türleridir (www.hsgm.saglik.gov.tr, 2018). Meme kanseri, dünya çapında en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip kanser türlerinden biridir ve çeşitli fizyolojik hücre sinyal yollarındaki anormallikler nedeniyle oluşabilen komplike bir hastalıktır (Roomi vd., 2005; Wang vd., 2017).

Kemoterapi, radyasyon ve cerrahi tedaviler, kanser tedavisinde tek başına veya birlikte uygulanabilen en yaygın tedavi yöntemleridir. Kanserlerin çoğunda uygulanan tüm tedavi seçenekleri, tedaviyi alan hastalar üzerinde son derece travmatik yan etkiler oluşturmaktadır. Bu nedenle bilim insanları kanser tedavisi için destekleyici yeni yöntemler geliştirme çabasıındadırlar (www.hsgm.saglik.gov.tr, 2018). Bu sebeple bitki ve hayvanlardan elde edilen doğal ürünlerin kanser tedavisinde alternatif olarak kullanılmasına yönelik birçok çalışma yapılmış ve yapılmaya da devam etmektedir (Gupta vd., 2010; Ko vd., 2017). Doğal ürünlerden elde edilen bileşikler, kanser dahil olmak üzere enfeksiyona bağlı hastalıklara karşı güçlü etkileri nedeniyle son zamanlarda bilim camiasının ilgisini çekmektedir. Klinik öncesi, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar; sebze ve meyvelerde yüksek oranlarda bulunan polifenollerin diyetle tüketilmesinin kanser dahil birçok hastalığın ilerlemesini engelleyebileceğini göstermektedir (Ko vd., 2017). Doğal kaynaklı bileşenler hücre döngüsünün değiştirilmesi, apoptozun tetiklenmesi ve çeşitli sinyal yollarının uyarılmasıyla kanser hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır. Günümüzde kullanılan kemoterapi ilaçları seçici olmadıklarından hem kanser hem de normal hücreleri

öldürmektedir. Kansere hücrelerini öldürmek için bitki türevli ajanların kullanılması kanser tedavisinin yan etkilerini azaltmaktadır (Çeter, 2021).

Reaktif oksijen türlerin neden olduğu oksidatif hasar; kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, nörodejeneratif bozukluklar ve belirli kanser türleri dahil çeşitli birçok hastalığın gelişmesiyle bağlantılıdır. Bu nedenle çay antioksidanları, endojen savunmalar reaktif türlere karşı yetersiz olduğunda oksidatif stres aracılı hastalıkların başlangıcını ve/veya ilerlemesini önlemede büyük önem taşımaktadır (Dias vd., 2013). Çaylar, sebze veya meyve olarak sınıflandırılmaz fakat sebze ve meyvelerde bol bulunan flavonoidler bakımından zengin olduklarından özellikle koroner kalp hastalıkları, obezite ve çeşitli kanser türleri üzerine koruyucu etki göstermektedir (Langley ve Simon, 2000). Yeşil ve siyah çay insan sağlığı açısından çok faydalı olmakla birlikte, beyaz çay en az üretilen ve antioksidan içeriği en fazla olan çay çeşidi olarak tanımlanmıştır. Antioksidanlar, DNA yapısını etkileyerek vücuda zarar veren ve yaşlanmayı hızlandıran serbest radikalleri etkisiz hale getirmektedir. Beyaz çay yüksek miktarda kateşin özellikle de EGCG içermektedir. Çayda yüksek miktarda bulunan antioksidanlar, kanser hücrelerinin büyümesini engeller ayrıca antibakteriyel ve antiviral etki de göstermektedirler (Çaykur, 2011).

Meme kanserinin klasik tedavi yöntemlerinin maliyetlerinin yüksek olması, kemoterapötik ajanların kullanılması sonucu oluşabilecek yan etkiler, tedavide etkilerinin yetersiz olması nedeniyle yapılan çalışmalar bitkisel ajanlar üzerine yoğunlaşmış ve son yıllarda özellikle doğal ürünler kanser terapötikleri olarak ilgi çekmektedir. Bazı çay çeşitlerinin sağlık üzerine etkileri araştırılmış olsa da, çalışmaların büyük bir kısmı yeşil çay çeşitleri üzerinde odaklanmaktadır. Beyaz çay, kapsamlı bir şekilde incelenen ve çeşitli kanserlere karşı kimyasal bir önleyici olduğu bildirilen EGCG gibi polifenol antioksidanları daha yüksek konsantrasyonlarda içerdiğinden (Liu vd., 2018), kanser hücrelerinin çoğalmasını önlemede diğer çaylardan daha fazla etkinlik sergilemesi mantıklıdır. Beyaz çay sulu ekstraktının yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu, Hela ve BEL-7402 hücrelerinin çoğalmasını etkili bir şekilde baskılayabilmektedir (Ju vd., 2016).

Modern tıbbın amacı kanseri oluştuktan sonra tedavi etmektense, henüz ortaya çıkmadan engellemektir (Baykara vd., 2016). Bu bağlamda günlük hayatta rutin bir içecek olarak kullanılabilen beyaz çay, meme kanserini önlemede ne kadar etkilidir?

sorusundan yola çıkarak yapılan literatür değerlendirmesinde beyaz çayın *in vivo* olarak oluşturulan meme kanseri üzerine antikanser aktivitesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Mevcut çalışmada Sprague Dawley ırkı dişi sıçanlarda, DMBA'ya göre daha avantajlı olduğu bildirilen MNU'nun intraduktal olarak uygulanması ile oluşturulan meme kanseri modelinde beyaz çay tüketiminin preventif etkisinin biyokimyasal ve histolojik olarak incelenmesi planlanmıştır.

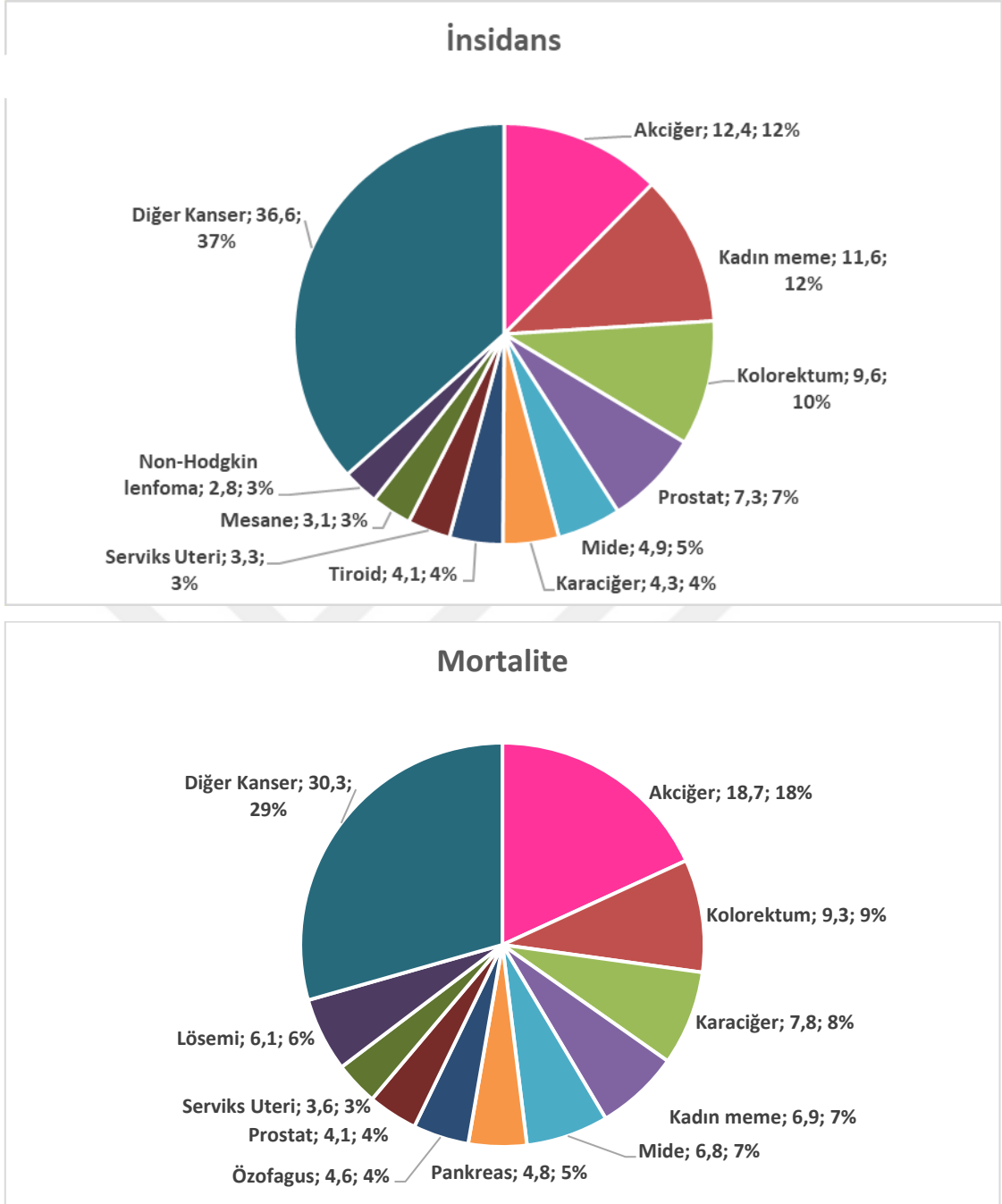


1. KANSER

İnsanlık tarihi kadar eski bir hastalık olan kanser, ilk kez. M.Ö. 1600’lü yıllarda antik Mısır tıbbi yazısı olan Edwin Smith Papirüsü’nde karşımıza çıkmıştır, yazıda “eğer bir insanda meme tümörü tespit edilirse tedavisi yoktur” şeklinde belirtilmiştir. Hipokrat, eski Mısırda tıbbi fikirlerini kendi deneyim ve gözlemleriyle birleştirerek kanserin tanımlanmasına öncülük etmiştir. Kanserın kan damarları bakımından zengin olduğunu söyleyerek ayrı bir kategori olarak tanımlanmasını sağlamıştır (Zheng vd., 2010).

Kanser kelimesi Latince yengeç olarak ifade edilen “carcinus” kelimesinden ortaya çıkmıştır. Tümör kelimesi ilk defa Hipokrat tarafından M.Ö III. yüzyılda tümörün etrafındaki kırmızı ve şişmiş damarları olan bir yengecin bacaklarına benzetildiği için kullanılmıştır. Yunan Doktor Galen ise şişme anlamına gelen “oncos” terimini kullanmıştır (Baykara vd., 2016).

Kanser, 2022’de yaklaşık 10 milyon ölümün veya yaklaşık altı ölümden birinden sorumlu olan, dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü-Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) 2022 dünya kanser istatistikleri, dünya çapında tahmini 19,9 milyon yeni kanser vakası (melanom dışı cilt kanseri hariç 18,73 milyon) ve 9,74 milyon kanser ölümü (melanom dışı cilt kanseri hariç 9,67 milyon) meydana geldiğini bildirmektedir. Bu durum ortalama beş erkek veya kadından birinin yaşamı boyunca kansere yakalandığını ve dokuz erkekten birinin ve 12 kadından birinin kanserden öldüğünü göstermektedir. 2022’de 19,9 milyon yeni vaka ve 9,74 milyon ölüm şeklinde bildirilen oranların, 2020’de 19,3 milyon yeni vaka ve 10 milyon ölüm, 2018 yılında 18,1 milyon vaka ve 9,7 milyon ölüm oranlarıyla kıyaslanınca dünyadaki kanser yükünün giderek arttığı düşünülmektedir. 2022 istatistiklerine göre akciğer kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen kanserdir (toplam vakaların %12,4’ü), bunu kadınlarda meme (%11,5), kolorektum (%9,6), prostat (%7,3) ve mide (%4,8) kanserleri takip etmektedir. Akciğer kanseri, kanserden kaynaklı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam ederken (toplam kanser ölümlerinin %18,7’si), bunu kolorektal (%9,3), karaciğer (%7,8), kadınlarda meme (%6,8) ve mide (%6,8) kanserleri takip etmektedir (Swanton et al., 2024; Bray Bsc vd., 2024).



Şekil 1. Her iki cinsiyet için kanser türlerine göre 2022'deki yeni vaka ve ölüm sayısı dağılımı (Bray Bsc vd., 2024).

Erkeklerde, 118 ülkede en sık teşhis edilen kanser prostat kanseriyken, bunu 33 ülkede en sık teşhis edilen akciğer kanseri izlemektedir; karaciğer, kolorektal ve mide kanseri sırasıyla onbir, dokuz ve sekiz ülkede ilk sırada yer almaktadır. Kanser ölümleri açısından, erkeklerde 89 ülkede akciğer kanseri birinci sırada yer alırken, prostat ve karaciğer kanserleri onu takip etmektedir. Buna karşılık kadınlarda en sık

teşhis edilen kanserler, meme ve rahim ağzı kanseridir. Kadınlarda ölüm profili, insidans oranından daha heterojendir; ancak meme ve rahim ağzı kanseri sırasıyla 112 ve 37 ülkede kanserden ölümlerin önde gelen nedenleridir ve bunu 23 ülkede akciğer kanseri takip etmektedir (Swanton vd., 2024).

Kanser hastalarının 5 yıllık hayatta kalma oranları; 1950'lerde %35 iken, 2017 itibarıyla yaklaşık %70'lere yükselmiştir (SEER Cancer Statistics Review 1975-2018). Bu ilerlemeye rağmen, kanser dünya çapında önde gelen bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Kanser kaşeksi, tromboz ve paraneoplastik sendromlar gibi yaşamı en çok tehdit eden durumlarla mücadele ederek kanserden muzdarip hastaların yaşam kalitesini ve süresini iyileştiren yeni tedavi stratejileri geliştirmeye ve daha da önemlisi, yeni önleme stratejileri ile kanser başlangıcının en erken aşamalarına müdahale etme fırsatlarına ihtiyaç olduğu açıktır (Swanton vd., 2024).

En sık görülen kanserler meme, akciğer, kolon ve rektum ve prostat kanserleridir. Kanserden ölümlerin yaklaşık üçte biri tütün kullanımı, yüksek vücut kitle indeksi, alkol tüketimi, düşük meyve ve sebze alımı ve fiziksel aktivite eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Kanser, 2024).

Kanser, hücrelerin kontrolsüz büyümesi, tümörün oluşumu ve dokunun işlevini kaybetmesi ile karakterize edilen ölümcül bir hastalıktır. Birincil tümörler, genetik değişiklikler ve çevresel etmenlerden kaynaklanabilmektedir. Bu değişiklikler, onkogenler ve tümör süpressör genlerdeki genetik hasarın neden olduğu proliferasyon, farklılaşma ve apoptoz gibi temel hücre fonksiyonlarının düzenlenmesindeki anormalliklerden kaynaklanmaktadır. Tümörler içinde, kanser hücreleri genellikle normal kontrol mekanizmalarından kaçarak göç etme yeteneği kazanırlar ve böylece çevre doku ve organları istila ederek metastaz oluşumuna yol açmaktadırlar (Nikitovic vd., 2013).

Kanser, hücrenin büyümesi ve hücre mitozunu kontrol eden genlerin mutasyonu veya anormal aktivasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır (Guyton and Hall, 2001).

Kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunda hemen hemen her yerde başlayabilir. Normalde insan hücreleri, vücudun ihtiyaç duyduğu yeni hücreler oluşturmak için büyür ve çoğalır. Hücreler yaşlandıklarında veya hasar gördüklerinde ölürler ve yerlerini yeni hücreler alır. Bazen bu düzenli süreç bozulur ve anormal veya

hasarlı hücreler büyümemeleri gerekirken büyümeye ve çoğalmaya devam ederler. Bu hücreler, doku öbekleri olan tümörler oluşturabilir. Oluşan tümörler kanserli olabileceği gibi kansersizde olabilir. Kanserli tümörler yakındaki dokulara yayılır veya onları istila ederek vücuttaki uzak yerlere metastaz yaparak tümörler oluşturabilir. Kanserli tümörler, malign tümörler olarak da adlandırılabilir. İyi huylu tümörler yakındaki dokulara yayılmaz veya onları istila etmez (National Cancer Institute - NCI, 2009). Malign tümörler genelde doğrudan yayılma, lenfatik ve kan dolaşım sistemleri yoluyla metastaz kabiliyetlerinden dolayı kötü bir prognoza sahiptir (Croce, 2008).

Normal hücre ile kanser hücresi arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. Kanser hücresi, hücrenin normal büyüme sınırına uymaz. Bunun nedeni normal hücrelerin büyümesi için gerekli büyüme faktörlerine, bu hücrelerin ihtiyaç duymaması olabilir. Kanser hücreleri, normal hücrelere göre birbirlerine çok daha az tutunduklarından, kanser hücrelerinin dokular arasında gezmeye eğilimleri vardır. Kan dolaşımına girerek bütün vücuda dağılırlar ve sayısız yeni kanser odakları oluştururlar. Bazı kanser türleri, anjiyogenik faktörleri kendileri üretirler. Bunlar kanser içinde büyüyen çok sayıda damarın oluşmasına sebep olarak, kanserin ilerlemesi için ihtiyaç duyulan besin maddelerini sağlarlar (Guyton and Hall, 2001).

Kanser; erken tanı ve tedavi edilmediğinde, çoğunlukla ölüme yol açan ciddi bir sağlık sorunudur. Özellikle gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin %25'ini oluşturmakta ve tüm ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada yer almaktadır (Lepore ve Coyne, 2006).

1.1. Kanser Hücrelerinin Özellikleri

Hanahan ve Weinberg 2010 yılında büyümeyi engelleyici faktörlerden kaçınma, hücre ölümüne direnme, proliferatif sinyalleşmeyi sürdürme, ölümsüzlüğü etkinleştirme, invazyonu ve metastazı aktive etme, anjiogenezi indüklemeye olarak kanserin altı temel özelliğini sıralamışlardır. 2011 yılında bu özelliklere dört özellik daha eklemiş ve kanserin 10 temel özelliğini ortaya koymuşlardır. 2022'de buna kanserin 4 temel özelliği daha eklenmiş ve bu durumda kanserin 14 temel özelliği tanımlanmıştır (Şekil 2) (Hanahan ve Weinberg, 2011; Hanahan, 2022).



Şekil 2. Kanserin 14 temel özelliği (Hanahan, 2022’den değiştirilerek alınmıştır).

1. *Kendi büyüme faktörlerine sahip olma:* Kanser hücrelerinin en temel özelliği, sürekli çoğalabilme yetenekleridir. Normal hücreler çoğalmak için dış ortamdan gelen büyümeyi sağlayan sinyallere ihtiyaç duyarken, kanser hücreleri geçirdikleri mutasyonlar sayesinde bu sinyalleri düzenleyerek kendi kaderlerinin efendisi olurlar ve büyümek için kendi büyüme faktörlerini üretirler.
2. *Büyüme engelleyici faktörlerden kaçma:* Normal hücreler belli bir büyüme kapasitesine ulaştıklarında dış ortamdan alınan sinyal ile büyümelerini durdururlar, kanser hücreleri ise büyümeyi engelleyici sinyalleri aldıkları reseptörleri bozarak bu sistemi atlatırlar.
3. *Bağımsızlık sisteminden kaçma:* Bağışıklık sistemi kendi hücrelerini yüzey reseptörlerinden tanıyarak öldürmez fakat yabancı hücrelerin yüzey reseptörleri, normal hücrelerinkinden farklı olduğu için onları tanımaz ve öldürür. Kanser hücreleri de vücudun kendi hücreleri olduğu için normal hücrelerle aynı yüzey reseptörlerine sahiptir ve bu nedenle bağışıklık sistemi hücrelerinden kolaylıkla kaçabilirler.
4. *Sürekli bölünme yeteneği:* İnsan vücudundaki hücreler (kök hücreler hariç) sınırlı sayıda bölünme yeteneğine sahiptir. Genler; kromozom denilen yapılar

içerisinde bulunur, kromozomların uç kısımlarında “telomer” adı verilen diziler bulunur. Her hücre çoğalmasında telomerler kısalır ve böylece genler korunur. Yani hücreler belirli bir süre bölündükten sonra telomerlerin kısalmasından dolayı senescence adı verilen yaşlılık dönemine girerler. Kanseri hücreleri telomer kısalmasını engellemek için “telomerase” adı verilen enzimlerinin aktivitesi artırarak sınırsız çoğalma yeteneğine sahip olurlar.

5. *Kanserleşmeyi destekleyen enflamasyon*: Tümör ortamı kanser hücreleri haricinde, enfeksiyon ile ilişkili bağışıklık sistemi hücrelerini de içerir. Bu hücreler büyüme faktörleri ve enzimlerin sayısını artırarak kanserin damar oluşturmaya ve yayılmasına destekleyen bir ortam oluşturur. Aynı zamanda reaktif oksijen radikalleri üreterek DNA’nın hasar görmesine ve kanserleşmeye neden olur.
6. *Başka doku ve organlara göç etme (İnvazyon veya Metastaz)*: Normal hücreler genellikle bulundukları konumlardan ayrılmaz, kanser hücreleri ise belirli bir büyümeye ulaştıktan sonra başka doku ve organlara göç ederler. Metastaz adı verilen bu olay kansere bağlı yaşam kayıplarının %90’ından sorumludur. Hücrelerin birbirlerine veya bir dokuya tutunmasını sağlayan genlerde meydana gelen hasarlar metastazı tetikler.
7. *Anjiyogenez (yeni damar oluşturma)*: Normal hücreler besin ve oksijen ihtiyaçlarını karşılamak için kan damarlarına ihtiyaç duyar. Ancak erişkin bireylerde damar oluşumu çok azdır. Kanser hücreleri çok hızlı bölündüklerinden yüksek oranda besin ve oksijene ihtiyaç duyarlar. Bu sebeple damar oluşturma yeteneğine sahiptirler.
8. *Gen yapısında mutasyonlar*: DNA hasarlarının artması, kanserleşmenin en önemli sebebidir. Aynı zamanda DNA tamirinde görev alan enzimlerin fonksiyonlarının kaybolması gen yapısındaki bozulmaların artmasını destekler.
9. *Hücre ölüm mekanizmasını atlama*: Normal hücrelerde DNA hasarı olduğunda, tümör büyümesini baskılayan genler hücre çoğalmaya durdurarak DNA tamir mekanizmalarını başlatır, eğer DNA’daki hasar tamir edilemeyecek boyutta ise hücre apoptoz ile ortadan kaldırılır. Kanser hücreleri

ise bu programlı hücre ölümüne karşı direnç gösterecek mekanizmalara sahiptir.

10. *Enerji metabolizmasını değiştirme:* Kansere hücreleri çok hızlı bölündüklerinden, fazla miktarda enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bunun için oksijen varlığına bakmadan glukozu kullanarak sürekli enerji üretirler. Bu duruma “Warburg etkisi” adı verilir.
11. *Fenotipik plastisitenin kilidini açmak:* Normal hücrelerin terminal farklılaşması, çoğalmanın kalıcı bir şekilde durması ile ilişkilidir ve giderek artan kanıtlar, kanser hücrelerinin farklılaşmadan kaçtığını ve büyümeye devam etmek için "fenotipik plastisite" olarak bilinen şeyin kilidini açtığını göstermektedir.
12. *Mutasyonel olmayan epigenetik yeniden programlama:* Epigenetik mekanizmalar, DNA ve gen yapısında değişikliğe neden olmazlar, genin aktif olup olmayacağını belirlerler, yani mutasyon olmadan genetik ifade değişir. Epigenetik değişiklikler, birçok kanserin yaygın özelliği olarak kabul edilmektedir. Kansere hücreleri, gelişmelerini desteklemek için, epigenetik mekanizmalar üzerinden gen ağını yeniden programlayabilirler.
13. *Polimorfik mikrobiyomlar:* Vücudumuz, çok çeşitli mikroorganizmalar tarafından kolonize edilir. Mikrobiyomun insan sağlığı ve hastalıkları için önemi günümüzde daha iyi anlaşılmıştır. Mikroorganizmaların bazılarının kanser gelişimi, ilerlemesi ve tedaviye yanıtta koruyucu veya zararlı etkiler gösterebileceği bildirilmiştir.
14. *Yaşlanmış hücreler:* Yaşlanan hücrelerin tümör mikroçevresini besleyen araçlar olarak önemi vurgulanmıştır. Araştırmalar yaşlanan hücrelerin tümör gelişimini ve kanserleşmeyi nasıl teşvik edebildiğini de göstermiştir. Bu nedenle, yaşlanan hücrelerin tümör mikroçevresinin önemli bileşenleri olarak dahil edilmesi gerektiği öne sürülmüştür.

1.2. Kanserleşme Süreci

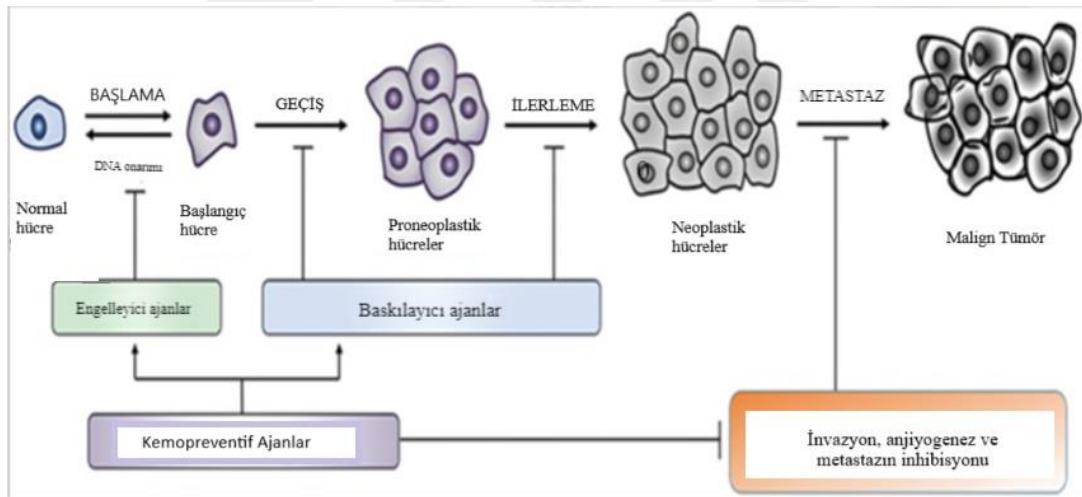
Karsinogenez çok aşamalı bir süreçtir; başlama, geçiş, ilerleme ve metastaz olarak dört aşamadan oluşmaktadır (Şekil 3).

Başlama, ilk aşamadır kendiliğinden veya kanserojen bir maddeye maruz kalmayla genlerin değişimini veya mutasyonunu içerir.

Geçiş aşaması, aktif olarak çoğalan preneoplastik hücrelerin biriktiği nispeten uzun ve geri dönüşümlü bir süreç olan ikinci aşamadır. Bu aşama kimyasal önleyici ajanlar tarafından değiştirilebilir ve büyüme oranlarını etkileyebilir.

İlerleme, premalign bir lezyon ile invaziv kanser gelişimi arasındaki aşamadır. İlerleme, genetik ve fenotipik değişikliklerin ayrıca hücre çoğalmasının meydana geldiği neoplastik dönüşümün son aşamasıdır, bu aşamada tümör boyutunda hızlı artış, metastatik ve invaziv potansiyel taşıyan ileri mutasyonlar oluşabilir.

Metastaz, kanser hücrelerinin birincil bölgeden vücudun diğer bölgelerine kan dolaşımı veya lenf sistemi yoluyla taşınmasını içeren son aşamadır. Kemopreventif ajanların anjiyogenezi ve primer tümörlerin istilasını engellediği bilinmektedir ve bu nedenle kanser metastazını inhibe etmek için de kullanılabilir (Siddiqui vd., 2015).



Şekil 3. Karsinogenezis aşamaları (Siddiqui vd., 2015).

1.3. Kanser ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile vücudun bu zararlı maddeleri toksinlerden arındırma yeteneği arasındaki dengenin bozulmasıdır (Liguori vd., 2018).

ROS, lipitlere, nükleik asitlere ve proteinlere zarar vererek bunların fonksiyonlarını değiştirebilir. ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki denge bozulduğunda oksidatif stres durumu ortaya çıkar. Oksidatif stres, kanser dahil birçok

hastalığa yol açmaktadır. Kanser hastalarında, antioksidatif enzim seviyeleri genellikle düşük, 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) ve malondialdehit (MDA) ise yüksektir (Jelic vd., 2021).

ROS; DNA, lipit ve protein hasarından sorumludur, kanser dahil birçok hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynar (Galli vd., 2005). 8-OHdG, oksidatif DNA hasarının en yaygın belirteci olarak kullanılmaktadır (Jakovcevic vd., 2015).

Oksidatif stresi değerlendirmek için kullanılan belirteçlerden biri olan tiyobarbitürik asit reaktif maddeler, serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarını karakterize eden lipit peroksidasyonunun bir ürünü ve oksidatif stresin bir göstergesi olan MDA'yı ölçmek için kullanılır (Soares vd., 2021).

Serbest tiyol grupları esas olarak, intraselüler antioksidanların düzenlenmesinde rol alırlar. Tiyol grupları ayrıca, albumin, sistein, metiyonin ve redükte glutatyon gibi protein ve serbest amino asitlerin yapılarında da yer alırlar. ROS'un zararlı etkilerine karşı korumada önemli rol oynarlar (Halliwell, 1994). Tiyoller, sülfidril grubu içeren organik bileşikler olarak tanımlanmış ve hücre hasarına karşı koruma sağlamak için serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona giren antioksidan sistemin bir parçası olarak işlev görürler (Sen ve Packer, 2000). Daha önce yapılan çalışmalarda tiyollerin, kanserin kemoprevensiyonunda hedef olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (Gào vd., 2020). Yapılan araştırmalarda; tiyol/disülfid dengesinin, kanser hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (Akyol vd., 2022).

1.4. Kanser ve Enflamasyon

Enflamasyon, doku hasarı gibi zararlı uyarıcılara tepki olarak ortaya çıkan biyolojik bir yanıttır. Ancak enflamasyon, kontrolsüz olması durumunda kronikleşebilir ve çevre dokularda malign hücre transformasyonuna neden olabilir (Yan vd., 2006). Enflamasyon, sitokinler de dahil olmak üzere tümör mikro çevresine sızan hücrelerden biyoaktif moleküller sağlayarak kanser riskini artırabilir (Hanahan ve Weinberg, 2011). Sitokinler; hücreler arası iletişime aracılık eden düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir, kanserin başlamasına, ilerlemesine, yayılmasına ve metastazına yol açan olaylara dahil olmaktadır (Zamarron & Chen, 2011; Landskron vd., 2014).

Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), kronik enflamatuar hastalıklara katılımı nedeniyle karsinogeneizde rol oynayan enflamatuar bir aracıdır (Popa vd., 2007). Protümorijenik etkiye sahip bir başka proenflamatuar sitokin ise İnterlökin-6 (IL-6)'dır. Sağlıklı kontroller veya iyi huylu tümörleri olan hastalarla karşılaştırıldığında, kanserli hastalarda IL-6 seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Heikkilä vd., 2008). Kronik enflamatuar süreçte, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin DNA'ya zarar verebilecek ve potansiyel olarak tümör oluşumuna yol açan mutasyonlara neden olabilecek serbest radikallerin oluşumunu indüklediği bildirilmiştir (Landskron vd., 2014). TNF- α gibi IL-6 da kanser dışı hücrelerin tümör kök hücrelerine dönüşümünü tetikleyerek tümör gelişimini kolaylaştırır (Kim vd., 2013).

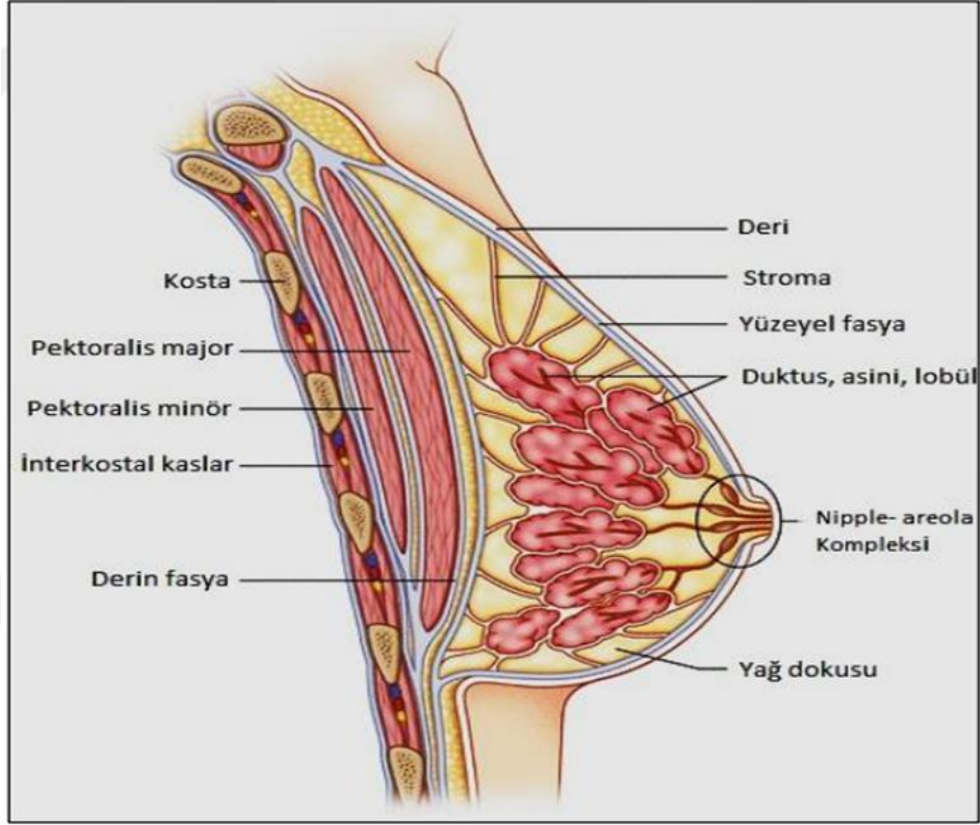


2. MEME

İnsanlarda, hem kadınlarda hemde erkeklerde meme bezleri bulunur. Meme bezleri, kadınlarda hamilelik ve emzirme dönemlerinde fonksiyoneldir. Embriyolojik gelişim sürecinde iki cinste de memelerde büyüme ve farklılaşma görülür. Meme dokusu, tam gelişimini doğum sonrasında tamamlayan tek dokudur. Meme dokunun gerçek fonksiyonu laktasyon ile bebeği beslemektir. Bu önemli özelliğin hem bebek hem de anne için birçok faydası bulunmaktadır. Bebek açısından anne sütü, hem beslenme hem de annenin immün sisteminin transferini sağlanması için önemlidir. Anne açısından ise gebelik tamamlandıktan sonra, laktasyon esnasında meme dokusu tam differensiyasyona uğramaktadır. Böylece, gebelik hormonlarına maruz kalmamış indifferansiye meme dokusuna kıyasla kanserojenlere karşı direnç kazanmış olmaktadır. Ayrıca laktasyon esnasında uterus involüsyonu da gerçekleşmektedir. Memenin morfolojisini, fizyolojisini ve endokrinolojik mekanizmalarını bilmek meme patofizyolojisini, benign ve malign hastalıkları anlamak açısından önem taşımaktadır (Erel and Atahan, 2019).

2.1. Memenin Yapısı ve Anatomisi

Meme, göğüs ön duvarında 2. ve 6. interkostal aralıklar arasında yer alan medialde sternumun lateral kenarı, lateralde ise orta aksiller çizgi arasında bulunan; deri, yüzeysel fasya, parankim, nipple-areola kompleksi ve derin fasya olarak 5 bileşenden oluşan modifiye ve özelleşmiş bir ter bezidir. Ayrıca superolateralde Spence'in aksiller kuyruğu olarak tanımlanan bir uzanımı da bulunmaktadır (Şekil 4) (Akram vd., 2017;McGuire, 2015).



Şekil 4. Meme anatomisi (McGuire, 2015)

Meme; süt üreten bezler, sütü taşıyan kanallar (duktuslar) ve destek dokudan oluşur, yaklaşık üçte ikisi pektoralis majör kası üzerinde bulunur geri kalanı serratus anterior kası ve abdominal oblik kasın üst kısmı ile temas eder. Dermisin derinliklerinde bulunan yüzeysel fasya ve pektoralis majör kasın hemen önünde yer alan derin fasya olarak iki fasya tabakası vardır. Meme dokusu, dermisin hemen derinindeki yüzeyel fasyada yer alır (Pandya ve Moore, 2011).

Memeyi oluşturmak için dairesel olarak düzenlenmiş 15-20 lob vardır. Lobları kaplayan yağ, memenin boyutunu ve şeklini belirler. Her lob, hormon uyarısına yanıt olarak süt üretiminden sorumlu bezleri içeren lobüllerden oluşur (Alkabban and Ferguson, 2021).

Kadınlarda, erkeklere kıyasla daha fazla bez dokusu içeren meme, bebekler için en uygun beslenmeyi sağlamak için evrimleşmiştir (Tanis vd., 2001).

2.2. Meme Histolojisi ve Fizyolojisi

Ergenlikten önce erkek ve kadın memesi arasında fonksiyonel veya yapısal olarak belirgin bir fark yoktur. Histolojik olarak meme; hem erkeklerde hem de kadınlarda puberte öncesinde, çevresel olarak düzenlenmiş ve meme ucuna doğru birleşen çok sayıda ilkel kanaldan oluşur. Erkeklerde puberteden sonra meme gelişimi durur, kadınlarda ise hormonal stimulusa bağlı olarak gelişim devam eder. Ergenliğin başlamasıyla birlikte, kadın memesinin morfolojisinde ve işlevinde değişiklikler meydana gelir (Ellis & Mahadevan, 2013; Esrefoglu, 2016).

Kadınlarda memenin ergenlik dönemindeki ilk büyümesi, özellikle kanal sisteminin çoğalması, dallanması ayrıca meme uçlarının olgunlaşması ve belirginleşmesi östrojen hormonu tarafından indüklenir. Progesteron yumurtalıklar tarafından salgınır, terminal kanalların ve lobülo-alveolar yapıların gelişimini indükler. Ayrıca, kanalların *ab-areolar* uçlarında asini gelişimi ve proliferasyonu, östrojen ve progesteron hormonlarının birleşik ve sinerjik etkilerinin sonucudur. Hem östrojen hem de progesteron memedeki bağ doku ve yağı artışı sağlayarak, tam gelişmiş memenin yuvarlak form almasını sağlar (Ellis & Mahadevan, 2013; Bistoni & Farhadi, 2015).

Meme dokusu içinde, hücre bölünmesini ve farklılaşmasını etkileyen, bazıları uyarıcı ve bazıları engelleyici olan bir dizi parakrin faktör vardır. Bu parakrin düzenleyiciler; insülin benzeri büyüme faktörleri, epidermal büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü β 'yı içerir (Ellis & Mahadevan, 2013).

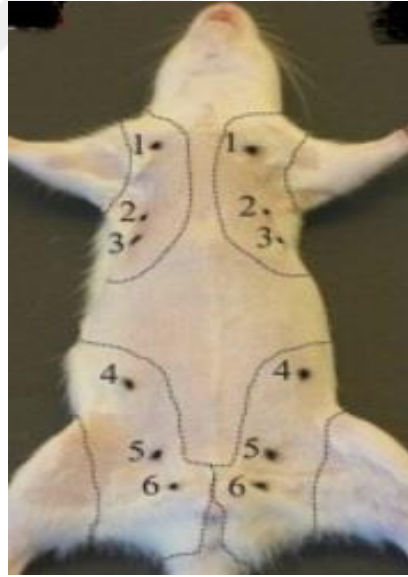
Meme başı (papilla) ve çevresinin (areola) epiteli yüksek oranda pigmentlidir, bu bölgede derin bağ dokusu papillalar bulunur. Areola, ter bezlerini ve yağ bezlerini içerir (Montgomery bezleri), bu bezler yağlı içeriği ile meme başını korumada görevlidir. Meme derisinde, özellikle papillada çok sayıda sinir sonlanmaları bulunur (Esrefoglu, 2016).

Meme bezleri 15-20 adet lob ve her loba ait aynı sayıdaki laktiferöz kanaldan oluşan dallı tubuloalveolar bezlerdir. Kanallar meme başına açılır. Laktiferöz kanallar hafifçe genişleyerek ufak bir rezervuar görevi gören laktiferöz sinüsleri oluşturur. Loblar birbirinden bağ dokusu ve değişik miktarda yağ dokusu ile ayrılmıştır. Laktasyonda olmayan bir memede laktifer duktusun ağzı çoğunlukla keratin bir tıkaçla kapalıdır. Bu nedenle teknik olarak memebaşı aspiratı, duktal lavaj veya duktoskopi

gibi yöntemlerden önce dekeratinizan kremlerin meme başına uygulanması bu işlemlerin daha az travmatik gerçekleşmesini sağlamaktadır (Cabioglu, 2012;Esrefoglu, 2016).

2.3. Sıçanlarda Meme Anatomisi

Dişi sıçanlarda vücudun her bir yarısında simetrik olarak bulunan iki meme zinciri vardır, 3 çifti göğüs bölgesinde (servikal bölgeye uzanan), 3 çifti abdominal-kasık bölgesinde olarak altı çift, toplamda 12 adet meme bezi bulunmaktadır. Her meme zincirinin meme bezleri genellikle meme başı tarafından kranio-kaudal yönde 1-6 arasında numaralandırılmıştır ve torasik bölgenin bez dokusu abdominal-kasık bölgesi ile karşılaştırıldığında daha küçüktür (Alvarado vd., 2017). Şekil 5’de 10 haftalık, anestezi uygulanmış bir dişi Sprague Dawley sıçanın, karın göğüs ve karın duvarını gösterilmektedir. Sıçan kırpılmış ve meme uçları mürekkeple işaretlenmiştir (Hvid vd., 2011).



Şekil 5. Dişi sıçanlarda meme bezlerinin konumu

3. MEME KANSERİ

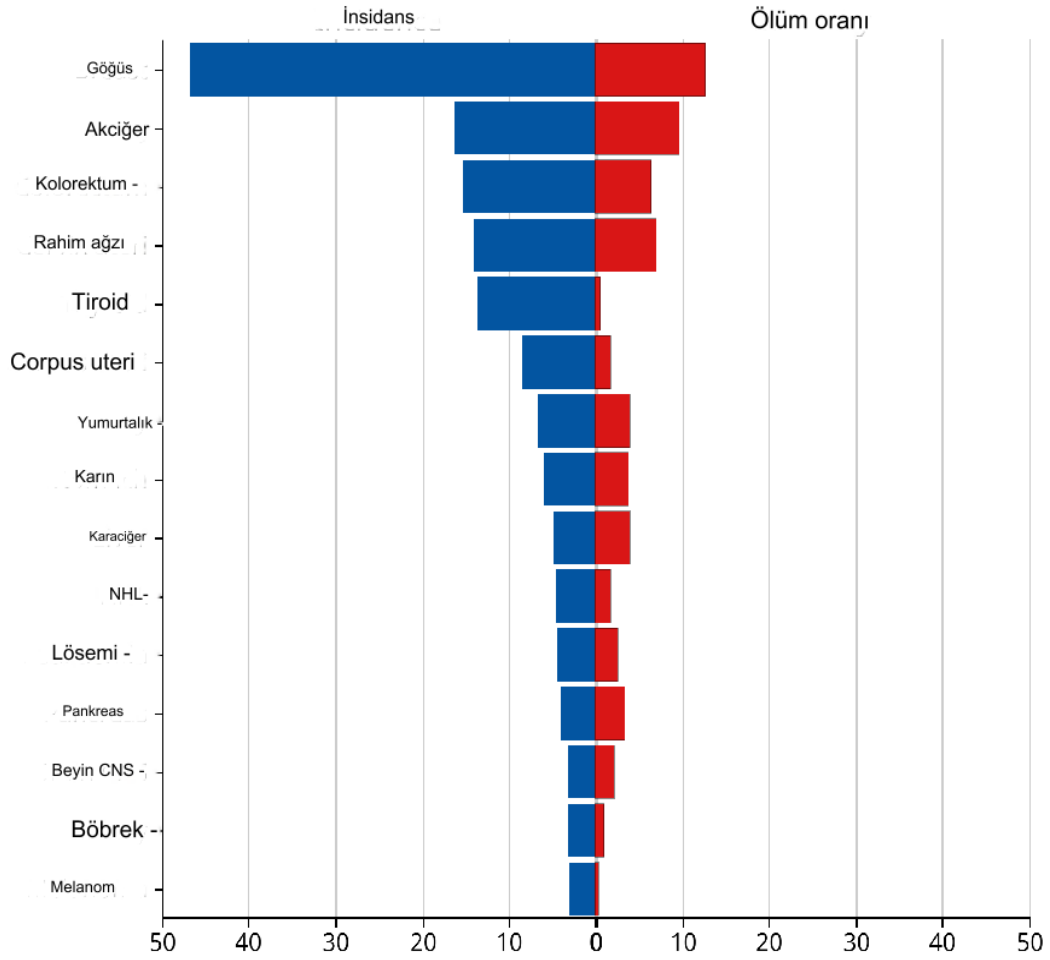
Meme kanseri, etiyolojisi ve patolojik özellikleri açısından farklı moleküler alt tiplere, farklı biyolojik özelliklere sahip heterojen ve karmaşık bir hastalık olduğundan çeşitli tedavilere yanıt modellerinde ve klinik sonuçlarda farklılıklara yol açmaktadır (Sarhangi vd., 2022).

Meme kanseri kadınlarda, tüm kanser vakalarının %11,6'sını oluşturan tahmini 2,3 milyon yeni vakayla, 2022 yılında küresel kanser vakalarının ikinci önde gelen nedenidir. Hastalık, 666.000 ölümle (tüm kanser ölümlerinin %6,9'u) dünya çapında kanser ölümlerinin dördüncü önde gelen nedenidir. Kadınlar arasında meme kanseri en sık teşhis edilen kanserdir ve insidans açısından 157 ülkede, mortalite açısından ise 112 ülkede kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir (Swanton vd., 2024).

Meme kanseri her zaman sessizce gelişir. Hastaların çoğunluğu hastalıklarını rutin taramalar sırasında, bazıları ise tesadüfen farkettileri bir meme kitlesi, meme şeklinin veya boyutunun değişmesi veya meme başı akıntısı ile farkederek (Breast Cancer-StatPearls-NCBI Bookshelf, 2022). Meme kanserinde, mortaliteyi azaltmanın anahtarı erken teşhis ve tedavidir. Meme kanserinin erken teşhisi tümör belirteçleri ile tespit edilebilir. Günümüzde meme kanserinin tespitinde en sık kullanılan yöntem mamografidir. Ancak erken meme kanserine ilişkin çok miktarda veri ve görüntüleme özelliklerinin zayıf olması nedeniyle erken teşhis oldukça zordur (Zhang vd., 2021).

3.1. Meme Kanseri Epidemiyolojisi

2022'de akciğer kanserinin en sık teşhis edilen kanser olduğu, bunu kadınlarda meme kanserinin izlediği belirlenmiştir. Meme kanseri ve akciğer kanseri sırasıyla kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen kanserlerdir (hem vakalar hem de ölümler bakımından). Meme kanseri, kadın kanser insidansında ilk sırada yer almaktadır ve insidansı her yıl giderek artmaktadır (Bray Bsc vd., 2024; Sung vd., 2021) (Şekil 6).



Şekil 6. Dünya çapında kadınlarda 2022’de tahmini meme kanseri vaka ve ölüm oranı (Frick vd., 2023).

Meme kanseri, kadınlarda dünya çapında yaklaşık dört kanser vakasından biri ve altı kanser ölümünden birinden sorumludur. Geçiş ülkelerinde yaşayan kadınlarda meme kanseri görülme oranı, geçiş sürecindeki ülkelerdekilerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olmasına rağmen, önemli ölçüde daha düşük ölüm oranlarına sahiptirler (Swanton vd., 2024).

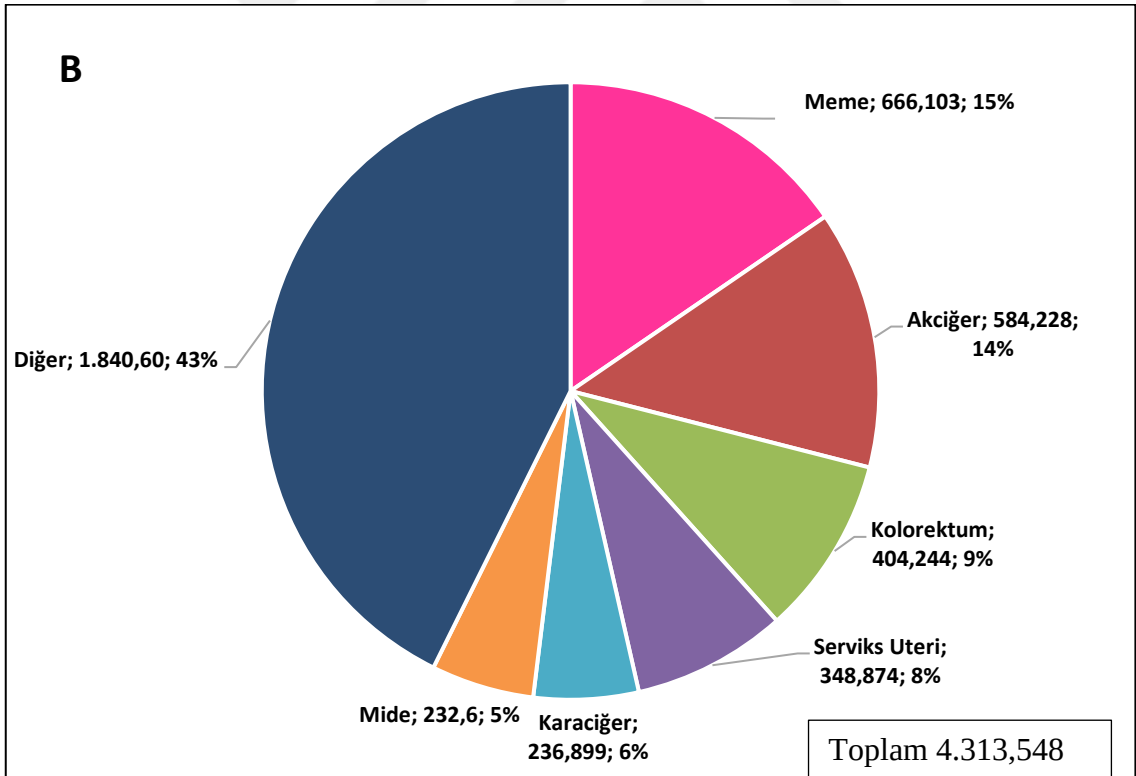
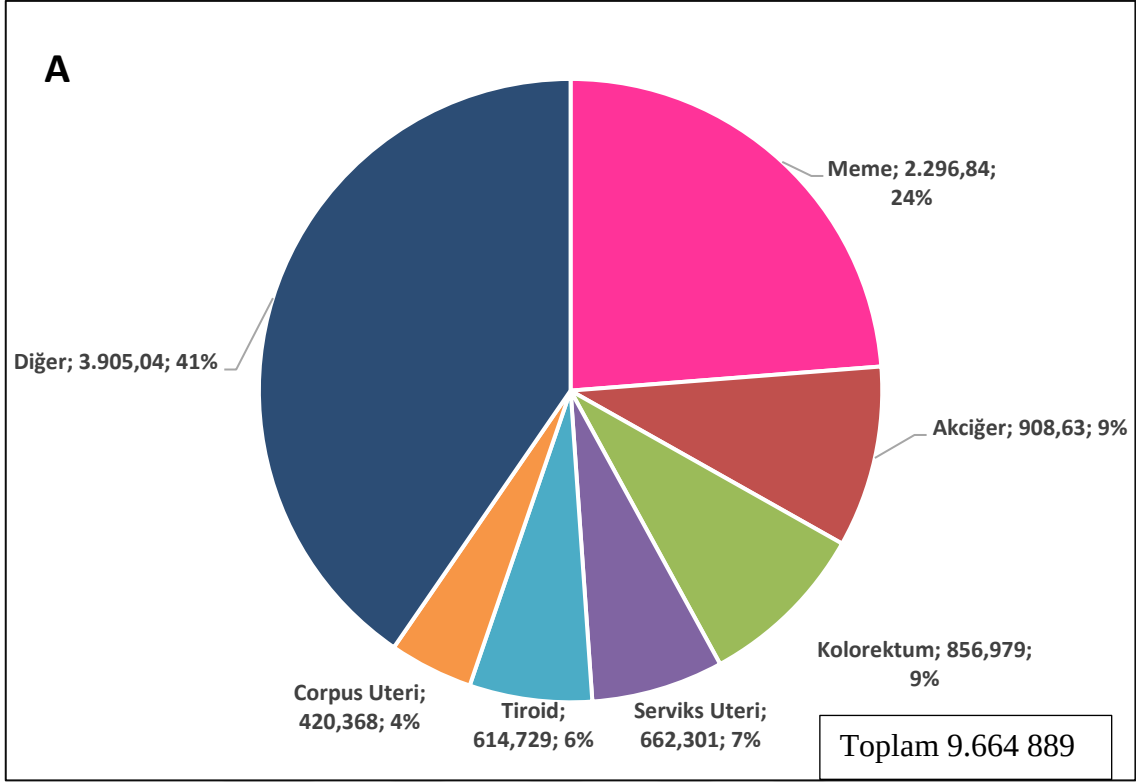
Nüfus artışı ve yaşlanmada öngörülen değişikliklere dayanarak ve genel kanser oranlarının değişmeden kaldığını varsayarak, 2050 yılına kadar dünya çapında tahminen 35 milyondan fazla yeni kanser vakasının meydana geleceği öngörülmektedir, bu rakam 2022 verilerine göre %77’lik bir artışı göstermektedir (Swanton vd., 2024). Bu tahmin sadece nüfusun büyümesi ve yaşlanmasından kaynaklanır, dünyanın birçok yerinde risk faktörlerinin yaygınlığının artmasıyla daha

da kötüleşebilir. Gelişmekte olan ülkelerde kanseri önlemek için alınan tedbirlerin yaygınlaştırılması ve kanser bakımının sağlanması için sürdürülebilir bir altyapı oluşturma çabaları, küresel kanser kontrolü için kritik öneme sahiptir (Sung vd., 2021).

3.1.1. Dünya’da Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre meme kanseri, 2022 yılında kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlar arasında kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir (Şekil 7) (Frick vd., 2023).

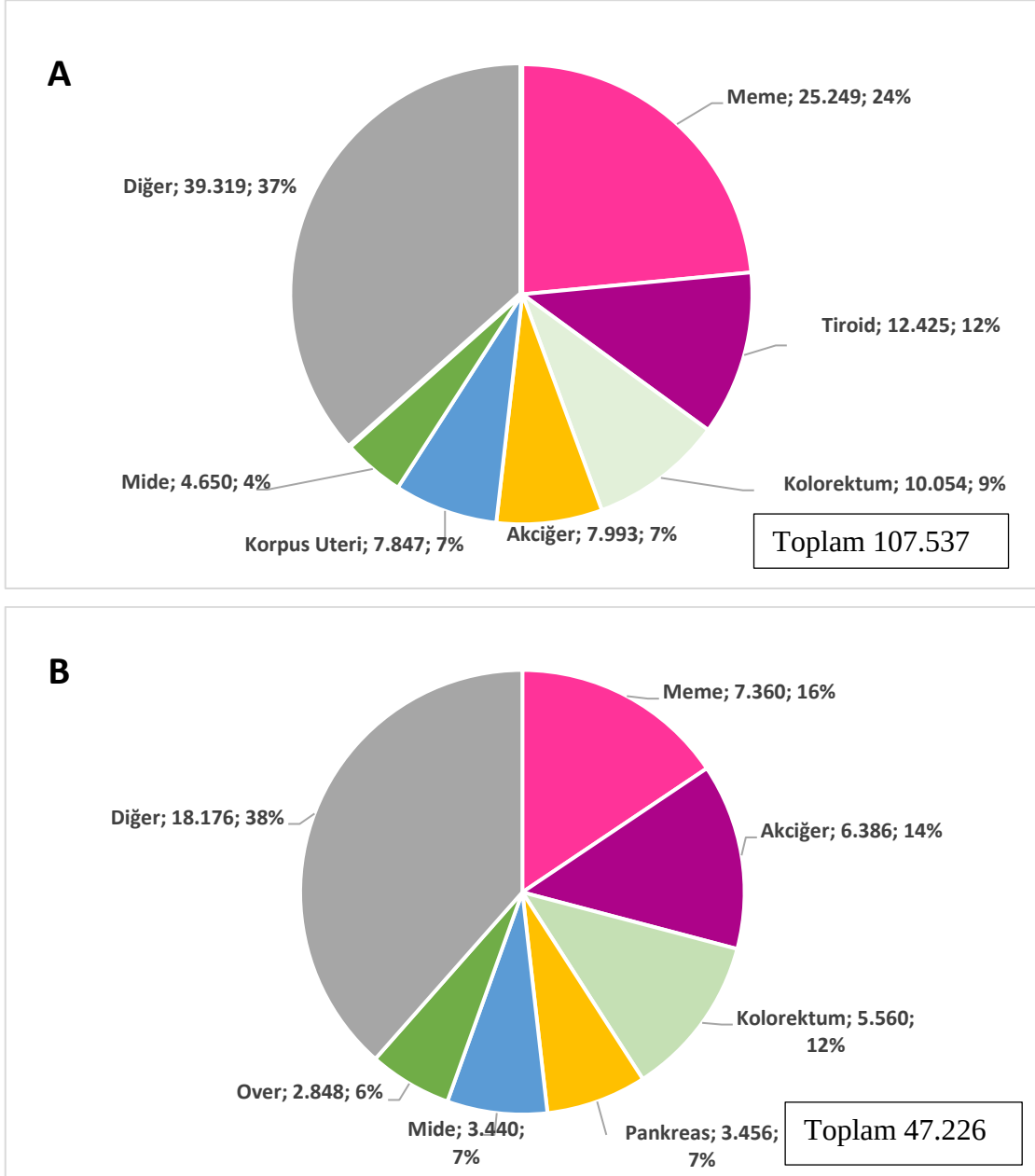




Şekil 7. A. Dünya çapındaki her yaştan kadın için 2022’de tahmini vaka sayısı,
B. Dünya çapındaki her yaştan kadın için 2022’de tahmini ölüm sayısı (Frick vd., 2023).

3.1.2. Türkiye’de Meme Kanseri Epidemiyolojisi

Dünyada olduğu gibi Türkiye’de benzer şekilde meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür (Şekil 8). Tanı konulan her 4 kadın kanserinden 1’i meme kanseridir. Meme kanseri evreleri incelendiğinde vakaların %48,2’sinin lokalize evrede tanı aldığı görülmektedir (Frick vd., 2023).



Şekil 8. A. Türkiye’de her yaştan kadın için 2022’de tahmini vaka sayısı, **B.** Türkiye’de her yaştan kadın için 2022’de tahmini ölüm sayısı (Frick vd., 2023).

3.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Birçok meme kanseri türü için risk faktörleri yıllardır bilinmekte ve günümüzde bu konuda araştırmalar halen devam etmektedir (Obeagu & Obeagu, 2024). Kanser gelişme olasılığını artıran her şey bir risk faktörüdür (Tablo 1). Bu bir alışkanlık, madde ya da hastalık olabilir. Birçok risk faktörü bir araya gelerek, kanserlerin çoğuna neden olmaktadır (Heer vd., 2020). Risk faktörüne sahip olmak kesinlikle meme kanseri olacağı anlamına gelmemektedir. Meme kanserine yakalanan insanların %60-%70'nin sahip olduğu risk faktörleriyle hiçbir bağlantısı yoktur ve risk faktörlerine sahip diğer kişilerde hiçbir zaman kanser gelişmeyebilir (Risk Factors-National Breast Cancer Foundation, n.d.). Eğitim düzeyi, ekonomik durum, çevre koşulları, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve kültürel uygulamalardaki farklılıklar, dünya genelinde meme kanseri görülme sıklığında farklılıklara neden olmaktadır (Sung vd., 2021).

Dengeli beslenme, düzenli egzersiz, alkol tüketimini sınırlama, sigaradan kaçınma ve ideal kiloyu koruyarak sağlıklı bir yaşam tarzının sürdürülmesiyle, meme kanserine yakalanma riski azaltılabilir. Meme kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilen emzirmenin teşvik edilmesi önleyici tedbir olarak gözönünde bulundurulabilir (Anstey vd., 2017).

3.2.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri

Cinsiyet: Kadınlarda meme kanseri erkeklere göre yaklaşık 100 kat daha fazladır bu nedenle kadın olmak meme kanserinde en önemli risk faktörüdür (Tuna vd., 2022; American Cancer Society)

Yaş: En önemli primer risk faktörüdür. 65 yaşında meme kanseri görülme sıklığı 35 yaşa göre 6 kat daha fazladır. İnvaziv kanserli üç kadından ikisine 55 yaşından sonra teşhis konulmaktadır (Aydoğan vd., 2013; Bilimoria & Morrow, 1995; Tuna vd., 2022).

İrk: Meme kanseri açısından siyah ırk, beyaz ırka göre daha yüksek mortalite oranına sahiptir (Açıkgöz vd., 2017).

Aile Geçmişi ve Genetik Faktörler: Meme kanseri insidansı, en az bir tane birinci derece akrabası meme kanseri olan kadınlarda iki kat daha yüksektir ve ikizlerle

yapılan çalışmada, meme kanserlerinin %30'unun kalıtsal faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (Peto & Mack, 2000; Beral vd., 2001).

Kişisel Hastalık Öyküsü: Bir memede meme kanseri teşhisi konmuş olması, gelecekte diğer memede meme kanseri teşhisi konma riskini artırır. Endometrium ya da over kanseri öyküsü olan kadınlarda meme kanseri riskinin 2 kat fazla olduğu, tiroid kanseri, kolon kanseri, melanom, tükrük bezi kanseri öyküsü olan kadınlarda ise riskin hafif artmış olduğu gösterilmiştir (American Cancer Society; Tuna vd., 2022).

Doğurganlık, Emzirme: Erken adet görme (12 yaşından önce), geç menopoz (55 yaşından sonra), hiç doğum yapmamış olmak, emzirmemek, ilk çocuğunu geç doğurmak, meme kanseri riskini artırır. 30 yaşında veya daha büyük yaşta evlenen kadınlarda, daha genç yaşta evlenen kadınlara göre risk %7 iken, evlilik yaşı 30'un altında ancak ilk doğum yaşı 30 veya daha fazla olduğunda buna riskin %1,4 olduğu gösterilmiştir (Hinyard vd., 2017; Tuna vd., 2022). Yapılan çalışmalarda; doğum yapan kadınların meme kanseri riskinin, doğum yapmayan kadınlara oranla azaldığı gösterilmiştir (Momenimovahed & Salehiniya, 2019).

Yoğun Meme Dokusu: Göğüsler yağ dokusu, fibröz doku ve glandüler dokudan oluşur. Göğüsler daha fazla glandüler ve fibröz dokuya ve daha az yağlı dokuya sahip olduklarında mamogramda daha yoğun görünürler. Yoğun meme dokusuna sahip olmak meme kanseri riskini artırır ve görüntülemeyi zorlaştırır (Tuna vd., 2022; American Cancer Society).

Gen Mutasyonu: Kalıtsal meme kanserinin en yaygın nedeni, BRCA1 veya BRCA2 genindeki kalıtsal bir mutasyondur. Normal hücrelerde bu genler, hasarlı DNA'yı onaran proteinlerin yapılmasına yardımcı olur. Bu genlerin mutasyona uğramış versiyonları, kansere yol açabilen anormal hücre büyümesine yol açabilir (American Cancer Society).

3.2.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Yetersiz Fiziksel Aktivite: Fiziksel aktivite azlığı ve sedanter yaşam tarzı meme kanseri riskini artırmasına rağmen yetersiz fiziksel aktivitenin meme kanseri riskini tam olarak nasıl azaltacağı net değildir, fakat vücut ağırlığı, enflamasyon ve hormon seviyeleri üzerindeki etkilerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Tuna vd., 2022; American Cancer Society).

Beslenme: Aşırı doymuş yağlı besinlerin, sebze ve meyveden fakir beslenmenin meme kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir (Tuna vd., 2022).

Östrojen Alımı: Endojen ve ekzojen östrojen (oral kontraseptifler, hormon replasman tedavileri) meme kanseri riskini artırmaktadır (Harbeck vd., 2019).

Aşırı Kilolu/Obez Olmak: Fazla kilolu veya obez olmak, meme kanseri riskini artırabilir. Menopozdan sonra ise bu risk daha da artar (Tuna vd., 2022).

Alkol ve Sigara Kullanmak: Alkol tüketimi, hormon seviyelerinde ve ilişkili biyolojik yollarda değişikliğe sebep olarak meme kanseri riskini etkiler (Shield vd., 2016). Sigara içen ve içmeyenler, pasif içiciliğe maruz kalan kadınlarla kıyaslandığında meme kanseri riskinin pasif içicilerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Kispert ve McHowat, 2017). Sigaraya ergenlik dönemi veya daha öncesi gibi erken yaşta başlanılmasının meme kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (Jones vd., 2017).

Radyasyon: 30 yaşından önce memenin radyasyona maruz kalmasının, meme kanseri riskini artırdığı ancak 45 yaşından sonra radyasyona maruz kalmanın meme kanseri riskini etkilemediği bildirilmiştir (Tuna vd., 2022; Golubicic vd., 2008).

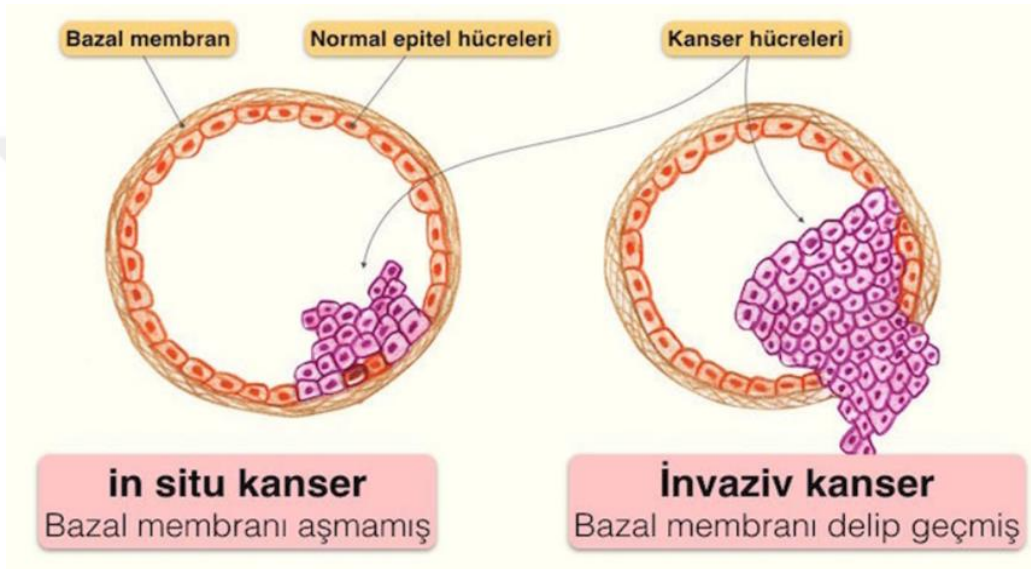
Tablo 1. Meme kanseri risk faktörlerinin şematik gösterimi (Kashyap vd., 2022'dan değiştirilerek alınmıştır)

Meme Kanseri Risk Faktörleri	Aile Öyküsü
	Gecikmiş Ergenlik
	Gecikmiş Menarş
	Gecikmiş Evlilik Yaşı
	Laktasyon Başarısızlığı
	Geç Menapoz Yaşı
	Hormon Replasman tedavisi
	Doğum Kontrol Hapı Kullanımı
	Obezite
	Alkol Tüketimi
	Sigara İçmek
	Dengesiz Beslenme

3.3. Meme Kanseri Sınıflandırılması

Meme kanseri, histolojik tipi ve evrelerine göre birden fazla şekilde sınıflandırılmaktadır (Weigelt vd., 2010). Günümüzde meme karsinomlarının histolojik sınıflandırılması için, çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından

önerilen sınıflandırma kullanılmaktadır. Meme kansinimleri genellikle kanalların iç astar epitelinden veya kanalları sütle besleyen lobüllerden kaynaklanan histolojik görünümüne göre *in situ* ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 9). *In situ* kansinomda malign epitelial hücreler bazal membranla çevrili duktus ve asinuslar içinde sınırlı iken, invaziv kansinomda neoplastik hücreler bazal membranı aşır stromaya invazyon yaparak, lenfatik ve kan damarları yoluyla bölgesel lenf düğümleri ve uzak organlara metastaz yapabilirler (Allred, 2010; Makki, 2015).



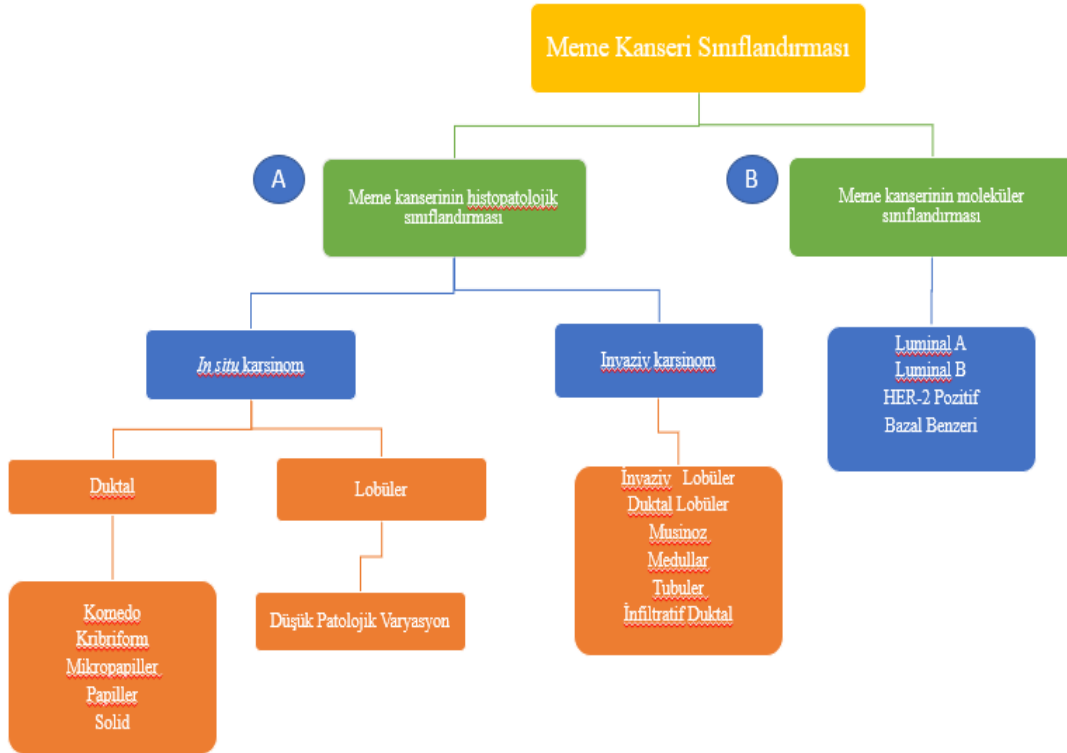
Şekil 9. *In Situ* ve *İnvaziv* meme kanseri (Meme Kanseri Tipleri-Turkcerrahi.com).

Meme kanserlerinin %80'i invazivdir ve bazal membranı aşarak memenin dokularına yayılma özelliğine sahiptirler. *İnvaziv* kansinom; tubular kansinom, duktal lobüler kansinom, invaziv lobüler kansinom, infiltratif duktal kansinom, müsinöz kansinom, medüller kansinom ve infiltratif lobüler olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 10) (Malhotra vd., 2010).

Meme kanseri, premalign lezyonlar olarak başlar, duktal kansinoma *in situ*'nun (DCIS) preinvaziv aşamasına ilerler ve invaziv duktal kansinom (IDC) olarak sonuçlanır. DCIS, memenin kanallarında ve terminal lobüler ünitelerinde duktal bazal membranı aşmamış malign görünümlü hücrelerin çoğalmasdır. Daha fazla kadın tarama mamografisi yaptırdığından DCIS daha sık teşhis edilmektedir. DCIS, invaziv meme kanserinin öncüsü olarak kabul edilir ve tedavi edilmezse 10 yıl içinde vakaların

yaklaşık %35'ine kadar invaziv hastalığa dönüşebildiği bildirilmiştir (Olivotto vd., 2001).

Histolojik alt tipler dışında, gen ekspresyon profiline göre, meme kanserini östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) ekspresyonlarına göre beş farklı alt gruba ayrılır. Bu gruplar, luminal A, luminal B, bazal benzeri, düşük klaudinli ve HER2 pozitif olarak isimlendirilmektedir (Tablo 10) (Kashyap vd., 2022; Holliday & Speirs, 2011). Bazal benzeri ve düşük klaudinli meme kanseri alt grupları ER, PR ve HER2 ekspresyonları yönünden yoksun olduğu için üçlü negatif meme kanseri olarak da isimlendirilmektedir. Bazal ve üçlü negatif fenotiplerde benzerlikler olsa da, fenotipler aynı değildir, üçlü negatif meme kanseri fenotip olarak %50-75 oranında bazal benzeri tümörler ile örtüşmektedirler (Badve vd., 2010; Foulkes vd., 2010). Üçlü negatif meme kanseri, diğer meme kanser tiplerine göre daha agresif özellikler taşır ve genellikle, daha yüksek metastaz oranlarına sahiptir ve prognozları kötü seyreder (Uscanga-Perales vd., 2016).



Şekil 10. (a) Histopatolojik sınıflandırma, (b) Moleküler sınıflandırma (Kashyap vd., 2022'den uyarlanmıştır).

3.4. Meme Kanserinde Tedavi

Meme kanserli hastaların tedavisinde; tümörün biyolojik özellikleri, evresi ve hastanın genel sağlık durumuna göre tümörün bulunduğu bölgenin cerrahi olarak çıkarılması, radyoterapi, kemoterapi, endokrin tedavi, immunoterapi ve hedefe yönelik tedavi gibi lokal ve sistemik tedavi yöntemleri ayrı ayrı veya kombine olarak uygulanabilmektedir (Sert & Küçükkinç, 2022).

Meme kanseri tanısından sonra hasta klinik olarak evrelendirilir. Hastanın tümör çapı, aksiller lenf nodları ve uzak organ metastaz yönünden değerlendirilerek hastalığın evresine göre tedavi planlanır (Akçay & Gözüm, 2012). Tedavide en önemli nokta, bireye özgü özellikler olan meme kanserinin türü, evresi, yaş, cinsiyet, diğer kronik hastalıklar, menapoz durumu, ilaç direnci, genetik profil ve epigenetik faktörlerin gözönünde bulundurulmasıdır (Harbeck vd., 2019).

Paklitaksel (taxol), ABD'de yetişen *Taxus brevifolia* bitkisinin kabuğundan 1971 yılında izole edilmiştir ve meme kanseri tedavisinde en sık kullanılan kemoterapi ajanlarından biridir (Lin vd., 2018; Wani vd., 1971). Taxol, çoğalan kanser hücrelerini ROS üretimi yoluyla hücre ölümünü teşvik eder (Meshkini & Yazdanparast, 2012). Taksanlar, mikrotübüllerin stabilizasyonu ile çalışan paklitaksel, dosetaksel, kabazitaksel ve albümine bağlı paklitaksel (nab-paklitaksel) içeren çeşitli kemoterapötik ajanlar sınıfıdır. G2/M fazı sırasında ortaya çıkan hücre döngüsü inhibisyonu, hücre apoptoz yollarını aktive ederler. Taksanlar, çeşitli malignitelerin kemoterapi omurgasını oluşturmalarına rağmen bilinen birçok yan etkileri nedeniyle kullanımı engellenmektedir (Ismail & Killeen, 2023).

3.5. Meme Kanseri ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücre metabolizma sırasında oluşan serbest oksijen radikallerinin miktarının artması ve antioksidanların yetersizliği sebebiyle oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır (Şekil-11) (Özcan & Programı, 2015). Yani antioksidanlar, oluşan fazla oksijen radikallerini temizleyemediğinde birçok hastalıkla ilişkilendirilen oksidatif stres ortaya çıkmaktadır (Georgescu vd., 2022; Zarrini vd., 2016).

Oksidatif stresin artmasıyla hücrelerdeki serbest oksijen radikalleri; hücre içi lipid ve protein yapılarındaki çift bağ içeren gruplara, DNA'da bulunan bazlardaki çift

bağlara saldırır ve onlardan hidrojen kopararak birbirlerini destekleyen zincir oksidasyon reaksiyonlarını tetikler. Bu reaksiyonların sonucu olarak hücre içi protein, lipid ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak, hücre hasarı veya hücre ölümüne sebep olabilir (Özcan & Programı, 2015).



Şekil 11. Oksidatif denge (Özcan & Programı, 2015)

Oksidatif stres, anjiyogeneze katkıda bulunan önemli bir faktör olan redoks homeostazının bozulmasından kaynaklanır. Fizyolojik şartlarda, redoks homeostazı doku büyümesine ve onarımına yardımcı olmaktadır fakat kanser gibi patolojik durumlarda oksidatif stres, kanserli dokunun büyümesi ve metastazının vaskülarizasyonunda önemli rol oynar (Huang & Nan, 2019; Saygılı vd., 2003).

Yetersiz beslenme, sigara dumanına maruz kalma ve diğer çevresel toksinler, ROS (reaktif oksijen türleri) düzeylerini artırarak oksidatif stres-DNA hasarı ile sonuçlanabilir. DNA hasarının artması, zamanla kansere yol açabilir (Kang, 2002; Michels vd., 2007). Antioksidan kullanımı, oksidatif stresi azaltan ve oksidatif DNA hasarını önleyen serbest radikalleri temizlenmesini sağlar (Borek, 2017).

Meme kanserinde antioksidanların takviye olarak kullanımı üzerine yapılmış birçok klinik çalışma bulunmaktadır. Antioksidanlar, sağlıklı bireyler tarafından meme kanseri riskini, tedavi toksisitesini ve tümör nüksünü azaltmak ayrıca tümörün tedaviye yanıtını arttırmak için kullanılmıştır (Safabakhsh vd., 2020). Ayrıca oksidatif stres, oksidatif DNA hasarının geri dönüşümsüz oluşumu nedeniyle meme kanseri için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (Mdkhana vd., 2022).

Oksidatif stresin, tümör başlangıcı ve progresyonunda önemli rol oynaması ayrıca kanser hücresi ölümünün başlatılması için kullanılabileceği şeklinde iki çelişkili yönü olması sebebiyle, ROS'un kanser hücrelerindeki işlevi tartışmalıdır. Kanser tedavisi için mevcut stratejiler, hücrel redoks dengesini hedeflemeyi içermektedir (Azmanova & Pitto-Barry, 2022).

Menopoz sonrası meme kanseri hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek düzeyde serbest radikal ve düşük antioksidan savunma sistemi profili ortaya koymaktadır. Ayrıca, farklı klinik çalışmalarda antioksidanların postmenopozal kadınlarda meme kanserine karşı koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (Mdkhana vd., 2022).

Serbest radikallerin seviyeleri, antioksidan enzimler [katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), süperoksit dismutaz (SOD)] ve antioksidanlar (E, C vitaminleri, glutatyon, karotenoidler ve flavonoidler) tarafından kontrol edilir (Hou vd., 2003).

Malondialdehit (MDA), serbest radikallerin hücre zarlarının ana bileşenleri olan doymamış yağ asitlerine zarar veren enzimatik bir reaksiyonla doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. Serum MDA düzeyi, lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir ve oksidatif stres belirlenmesi için uygun invaziv olmayan bir biyobelirteçtir. MDA, çeşitli hücrel bileşiklerin fonksiyonel grupları ile etkileşime girebildiği için tümör oluşumunda rol oynayabilir. Yapılan çalışmalarda meme kanserli hastalarda, sağlıklı kişilere kıyasla MDA konsantrasyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Danesh vd., 2022; Vaca vd., 1988).

Aşırı ROS üretimini kontrol etmek için hücreler, vücuttaki ROS konsantrasyonlarını düşürmeye yardımcı olan antioksidan detoksifiye edici mekanizmalar yoluyla kendilerini oksidatif hasara karşı korurlar. SOD, $O_2\downarrow$ 'nin H_2O_2 'ye dismutasyonunu katalize eder, CAT ise H_2O_2 'nin oksijen ve suya detoksifikasyonundan sorumludur (Gönenç vd., 2006). Meme tümörü dokularında SOD ve GPx enzimatik aktivitelerinin kansersiz dokulardakinden önemli ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir (Portakal vd., 2000).

Bir indirgeyici olarak GSH, eritrosit membranlarının stabilitesinin korunması için çok önemlidir. Ksenobiyotikler, serbest radikaller ve hidroperoksitler gibi zararlı bileşiklere karşı hücrel savunmada rol oynar (Pastore vd., 2003). Maligniteler de

dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda dolaşımdaki kan GSH seviyesinde azalma olduğu bildirilmiştir (Saygili vd., 2003).

3.6. Meme Kanseri Önlmede Fitoterapinin Yeri ve Polifenolik Bileşikler

Tüm kanser vakalarının %5-10'u genetik faktörlerden, %90-95 gibi büyük bir oranı ise hormonlar ayrıca çevresel ve fiziksel faktörlerden kaynaklı olarak gelişmektedir. Beslenme kansere neden olan faktörlerin yaklaşık %35'ini oluşturur, ayrıca hücre ve konak savunması, hücre farklılaşması, tümör büyümesi gibi aşamalarda kanser metabolizmasını etkileyebilmektedir (Burçin Alkan vd., 2021).

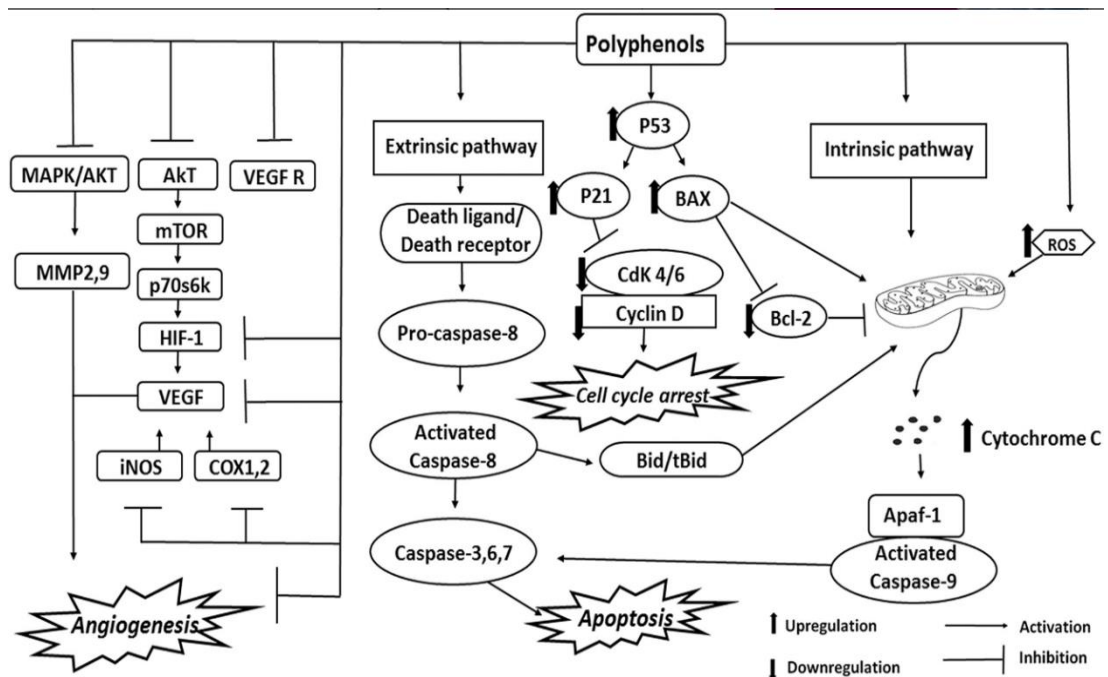
Günümüzde kanser tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonal terapiler kullanılmaktadır, bu tedavi yöntemlerinin başarı şansının düşük olması ya da tedaviye bağlı olarak son derece travmatik yan etkiler oluşturmaları nedeniyle bitki ve hayvanlardan elde edilen doğal ürünlerin kanser tedavisinde alternatif olarak kullanılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır (Gupta vd., 2010; Ko vd., 2017).

Doğal antikanseröz ürünler, hücre proliferasyonu, farklılaşma, apoptoz, anjiyogenez ve metastaz dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları modüle ederek kanserin başlamasına, gelişmesine ve ilerlemesine müdahale edebilir (Gupta vd., 2010). Doğal ürünlerden elde edilen bileşikler, kanser dahil olmak üzere enfeksiyona bağlı hastalıklara karşı güçlü etkileri sayesinde son zamanlarda bilim camiasının ilgisini çekmektedir. Klinik öncesi, klinik ve epidemiyolojik çalışmaları içeren araştırmalar, sebze ve meyvelerde yüksek seviyelerde bulunan polifenollerin diyetle tüketilmesinin kanser dahil birçok hastalığın ilerlemesini engelleyebileceğini göstermiştir (Ko vd., 2017).

Polifenoller; meyvelerde, sebzelerde, tahıllarda, çiçeklerde, çayda ve şarapta bulunan bitki kaynaklı bileşiklerdir (Li vd., 2014). Flavonoidler, fenolik asitler, lignanlar ve stilbenler birçok biyolojik aktiviteye sahiptir ve bitkilerde bulunan önemli polifenoller sınıflarını oluşturmaktadırlar ayrıca yapılan insan epidemiyolojik çalışmaları ile diyet polifenollerinin birçok kanser hastalığının önlenmesi üzerindeki potansiyel etkileri ortaya koyulmuştur (Pandey & Rizvi, 2009). Polifenollerin, normal hücreler üzerinde çok az veya hiç toksik etkisi olmadan çeşitli insan kanser hücreleri

üzerinde *in vivo* ve *in vitro* antiproliferatif etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Abbaszadeh vd., 2019).

Hem hücre kültürü ve hem de deney hayvanları ile yapılan birçok çalışma, polifenollerin antikarsinojenik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Polifenollerin; oksidasyonu, inflamasyonu ve metastazı önlediği, apoptozu indüklediği, immün sistem fonksiyonlarını iyileştirdiği ve karsinogenezin ilerlemesiyle ilgili sinyal iletim yollarını etkilediği gösterilmiştir (Şekil 12) (Hussain vd., 2016).



Şekil 12. Doğal polifenollerin kanser ve endotel hücrelerinde apoptoz, hücre döngüsü ve anjiyogenez üzerindeki etkilerinin çoklu sinyal yollarının ve moleküler hedeflerin modülasyonu yoluyla şematik bir temsili (Abbaszadeh vd., 2019).

Chen ve ark. yaptıkları bir meta analizde izoflavon alımının hem premenapozal hem de post menopozal kadınlarda meme kanseri riskini azalttığını göstermişlerdir (Chen vd., 2014). Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, bazı polifenollerin kanser riskini azalttığını göstermesine rağmen sonuçlar hala tartışmalı ve çelişkilidir (Sak, 2017).

Doğal kaynaklı bileşenler hücre döngüsünün değiştirilmesi, apoptozun tetiklenmesi ve çeşitli sinyal yollarının uyarılmasıyla kanser hücrelerinin ölümüne

neden olmaktadır. Mevcut kemoterapi ilaçları seçici olmadıkları için kanser hücrelerini öldürürken normal hücreleri de öldürmektedir. Kanser hücrelerini öldürmek için bitki türevli ajanların kullanılması kanser tedavisinin yan etkilerini azaltmaktadır (Ceter, 2021).

Bitkiler, hayvanlar ve mikroorganizmalardan elde edilen doğal bileşikler kanser tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bitkiler, ilaç hammadde kaynağı olarak görülmekte ve onaylanmış kanser ilaçlarının %60'ından fazlası doğal kaynaklı bileşiklerden elde edilmektedir. Bu bileşikler, DNA hasarını, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve metastazı engelleme, apoptoz ve otofajiyi uyarma kapasitesine sahiptir (Ceter, 2021).

Kanser tedavilerinde doğal ürünlerin kullanılması ve geleneksel bir tedavi oluşturabilmesi için prelinik ve klinik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Doğal bileşiklerin tedavide kullanılması için büyük miktarlarda eldesine ihtiyaç duyulmaktadır. Kanser tedavisi amacıyla kullanılan ilaçlar pahalı ve toksik etkilere sahiptir. Bu sebeple, kanser ile mücadelede doğal kaynaklı ajanların keşfine her geçen gün daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır (Ceter, 2021).

Önleyici tedaviler açısından doğal ürünler önemli bir potansiyele sahiptir. Bitkilerde yer alan fitokimyasallar, insanlar tarafından alternatif tedavi amacıyla tercih edilmektedir. Birçok aktif bileşik geniş çapta araştırılmadığı ve onaylanmadığı için tedavide direkt kullanılmamaktadır (Ju vd., 2016).

Bitkilerin sağlığa faydaları, antioksidan aktiviteleriyle doğrudan ilişkilidir. Buna karşılık, serbest radikal temizleme kapasitesi ve antioksidan kapasitesi önemli bir karakteristik değerlendirmesi olarak kabul edilmektedir (Ju vd., 2016).

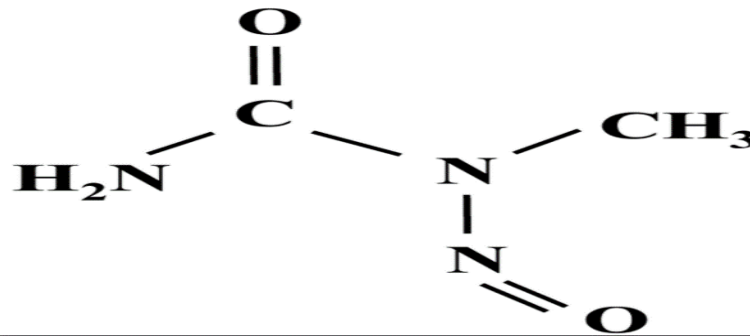
Meme kanserinin klasik tedavi yöntemlerinin maliyetlerinin yüksek olması, kemoterapötik ajanların kullanılması ile oluşabilecek yan etkiler, tedavideki etkilerinin yetersiz olması nedeniyle yapılan çalışmalar bitkisel ajanlar üzerine yoğunlaşmış ve son yıllarda özellikle doğal ürünler kanser terapötikleri olarak ilgi çekmektedir. Çeşitli çayların sağlığa etkileri araştırılmış olsa da, çalışmaların çoğu yeşil çay çeşitlerine odaklanmıştır. Beyaz çay, kapsamlı bir şekilde incelenen ve çeşitli kanserlere karşı kimyasal bir önleyici olduğu bildirilen EGCG gibi polifenol antioksidanları daha yüksek konsantrasyonlarda içerdiğinden (Liu vd., 2018), kanser hücrelerinin

çoğalmasını önlemede diğer çaylardan daha fazla etkinlik sergilemesi mantıklıdır. (Ju vd., 2016).

Çay bitkisinin tomurcuklarından minimal prosesle üretilen beyaz çay, biyoaktif bileşenleri ile diğer çay çeşitlerine göre bazı açılardan üstün özelliklere sahiptir. Yapılan çalışmalarda beyaz çayın içeriğinde yüksek oranda bulunan kateşinler sayesinde sağlık için birçok olumlu etkiye sahip olduğu ortaya konulmuş ve özellikle sağlık üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmalar pek çok gelişmiş ülkede devam etmektedir. Tüm bu özellikleri nedeniyle diğer çay çeşitlerine göre oldukça pahalı olan beyaz çay, birçok çay üreticisi ülke tarafından üretilmesine rağmen ihracatı en fazla Çin tarafından yapılmaktadır. Avrupa’da ekonomik anlamda tek çay üreticisi ülke olan Türkiye’de; çay ürünlerini çeşitlendirmek, katma değeri yüksek ürünler geliştirmek, tüketiciye sunulabilecek çay ürünü alternatiflerini çoğaltmak, Türkiye’ye özgü beyaz çay çeşitleri ve bunların üretim yöntemlerini geliştirmek, bu konularda entegre araştırmalar yapmak ve bu tip araştırmaları desteklemek, beyaz çayı tanıtmak, tüketimini artırmak için tanıtım çalışmaları yapmak gibi faaliyetlere öncelik vermek Türk çayı açısından büyük önem taşımaktadır (Salman vd., 2018).

4. KİMYASAL MADDELERLE OLUŞTURULAN KANSER MODELLERİ

7,12-dimetilbenz(a)antrasen (DMBA) ve N-Metil-N-nitrozoüre (MNU), meme kanserine neden olan kimyasal kanserojenlerdir ve ısımaya gerek kalmadan kolaylıkla indüklenebilirler. DMBA, diol epoksit güçlü bir kanserojendir, meme epitelinin terminal uç tomurcuklarında çoğalan hücrelerin DNA'sı ile etkileşime girerek neoplastik transformasyona neden olur (Arivazhagan & Sorimuthu Pillai, 2014; Tsubura vd., 2011). MNU oldukça spesifik bir kanserojendir, DNA mutasyonu ve östrojene bağımlı, istilacı ve metastaz oluşturmak için metabolik aktivasyon gerektirmez. DMBA ve MNU'nun meme kanseri mekanizması farklı olmasına rağmen her ikisi de aynı tür östrojene bağımlı adenokarsinom üretir. Tümör büyümesi hormona bağlıdır, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu düzenler (Allred vd., 2004; Thangarasu vd., 2020). MNU'nun kimyasal yapısı Şekil 13'de gösterilmiştir. MNU suda çözünür olduğu için enjekte edilmesi ve hazırlanması kolaydır, DMBA ise yağda çözünür olduğundan kullanımı daha zordur. MNU, DNA ile etkileşime giren doğrudan etkili bir alkilleyici ajandır. Mutasyonların birikmesi ve aşırı DNA hasarı tamir edilmediğinde, hedef organlarda kanser riskini artırabilir veya duyarlı dokularda veya hücrelerde hücre ölümüne neden olabilir. MNU, çeşitli hayvan türlerinde çeşitli organları hedefler. MNU ile indüklenen karsinogenez, insan kanseri için organa özgü hayvan modelleri olarak kullanılabilir ve sıçanlarda meme kanserinin indüklenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. MNU ile indüklenen sıçan meme tümörleri, insan meme kanseri ile birçok benzer özelliğe sahiptir ve kanser modülatörlerini taramak için kullanılır (Tsubura vd., 2011).



Şekil 13. N-metil-N-nitrozoürenin (MNU) kimyasal yapısı (Tsubura vd., 2011)

Genellikle fare, sıçan ve balıkların kullanıldığı hayvan modeli çalışmaları, kanser araştırmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Yaşam bilimlerinde kanser alanında, özellikle klinik öncesi ilaç geliştirmelerinde *in vivo* araştırmalar yapılmaktadır. Hücre hatlarıyla yapılan çalışmaların sonuçları *in vivo* olarak hayvanlarda test edilmekte ve bunun devamında klinik çalışmalar yapılmaktadır (Martic-Kehl, 2016).

Sıçan ergenliği sırasında (45-55 günlük) meme bezi epitelinin daha hızlı genişlemesi, karsinogenezin başlaması için anahtar olarak kabul edilir. Meme karsinogenezini incelemek için çok çeşitli sıçan türleri mevcuttur. Sprague-Dawley ve Wistar sıçanları, meme dokusunun kanserojen maruziyetinden sonra karsinogenezin başlamasına karşı daha yüksek duyarlılığa sahip olduklarından kimyasal olarak indüklenen meme karsinogenezi çalışmalarında en çok kullanılan deney hayvanlarıdır. MNU ile indüklenen meme karsinogenezinde, kanserojene maruz kalan dişi Wistar sıçanlarda gelişen meme tümörlerinin sayısının, dişi Sprague-Dawley sıçanları ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gösterilmiştir, bu durum Sprague-Dawley sıçanlarının karsinojen maruziyetine daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir (Gal A vd ve Baba A, 2011; Alvarado vd., 2017).

Çeşitli sıçan türleri arasında, dişi Sprague Dawley (SD) sıçanların, genellikle MNU ile indüklenen meme tümörlerini incelemek için deneysel protokollerde kullanımı tavsiye edilmiştir (Wang vd., 2017; Gal vd., 2020). Geleneksel yöntemle, model oluştururken 1-2 intraperitoneal (i.p.) veya intravenöz MNU enjeksiyonu sonrasında, meme tümörleri altı çift meme bezinde rastgele ortaya çıkmaktadır (Murata vd., 2006; Stearns vd., 2011). MNU'yu i.p. olarak hayvanlara uygulamak en basit yoldur ve yüksek oranda östrojen ve/veya progesteron reseptörü (ER/PR) pozitif meme tümörleri oluşmasını sağlar. MNU kaynaklı meme kanseri yaşa bağlıdır; 4-7 haftalık sıçanlar MNU'ya en duyarlıdır. MNU ile indüklenen meme kanseri modeli, kanser baskılayıcı/destekleyici ajanların potensini taramak ve değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Gao vd., 2021). Nadiren yumurtalıklar, rahim, dalak, böbrek ve karaciğer gibi diğer organlarda da karsinom gelişebilir (Russo, 2015) ve bu dezavantajlar, önleyici tedavileri incelemek için modelin kararlılığını sınırlamaktadır. MNU'nun intraduktal (i.duk) uygulaması, ajanın doğrudan meme

duktal sistemine yerleşmesini sağladığı için, tümörlerin öngörülebilir konumlarda indüklenmesini mümkün kılmaktadır (Teo & Sukumar, 2014).

Gao ve arkadaşları i.duk olarak uygun dozu belirlemek için 0.5, 1 ve 2 mg dozlarda MNU'yu farklı gruplara enjekte etmiş ve çalışma sonucunda 0.5 mg MNU verilen sıçanlarda tümör oluşumunda gecikmeler olduğu, 2 mg MNU verilen sıçanlarda farklı memelerde tümörlerin oluştuğunu tespit ederek en uygun dozun 1 mg olduğunu belirlemişlerdir. MNU ile muameleden 4 hafta sonra tümör oluşumunun başladığını ve tümör oluşumunun yaklaşık 13 haftada en üst düzeye geldiğini tespit etmişlerdir (Gao vd., 2021).

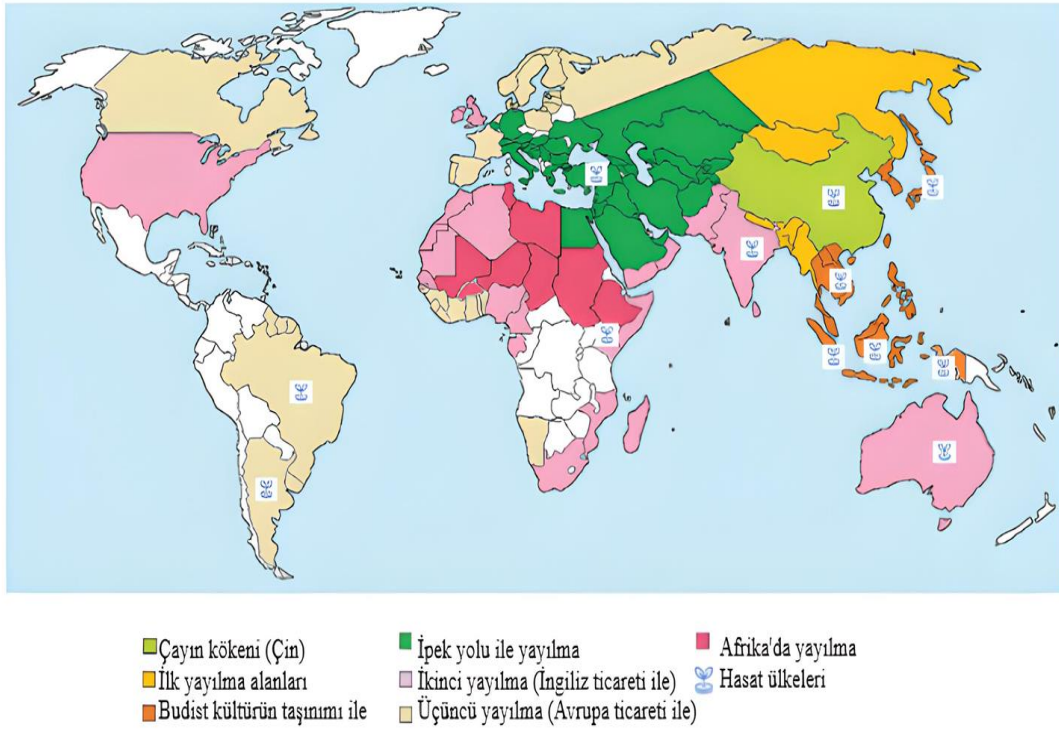


5. ÇAY

Çay; Theaceae familyasına ait olan *Camellia sinensis* bitkisinin yapraklarından ve tomurcuklarından elde edilen, nemli iklimlerde yetişen çok yıllık bir bitkidir. Dünyada sudan sonra en fazla tüketilen içecektir (Üstün & Demirci, 2013). Dünya çapında kişi başına ortalama çay tüketimi yaklaşık 120 mL/gündür (Gramza-Michalowska & Bajerska-Jarzebowska, 2007). Kökeni 3000 yıl öncesine dayanan çay, tarih boyunca yaşanan gelişmeler ile anavatanı Çin'den tüm dünyada geniş bir alana yayılma olanağı bulmuştur. Çayın ticarileşmesi Çin'den başlamış, ardından Asya'nın geri kalanına, Avrupa'ya, Amerika'ya ve Afrika'ya yayılmıştır (Şekil 14) (Hinojosa-Nogueira vd., 2021). Günümüzde Çin, Hindistan, Sri Lanka, Kenya, Türkiye, Vietnam ve Endonezya dahil olmak üzere birçok ülkede yetiştirilmektedir (Vishnoi vd., 2018).

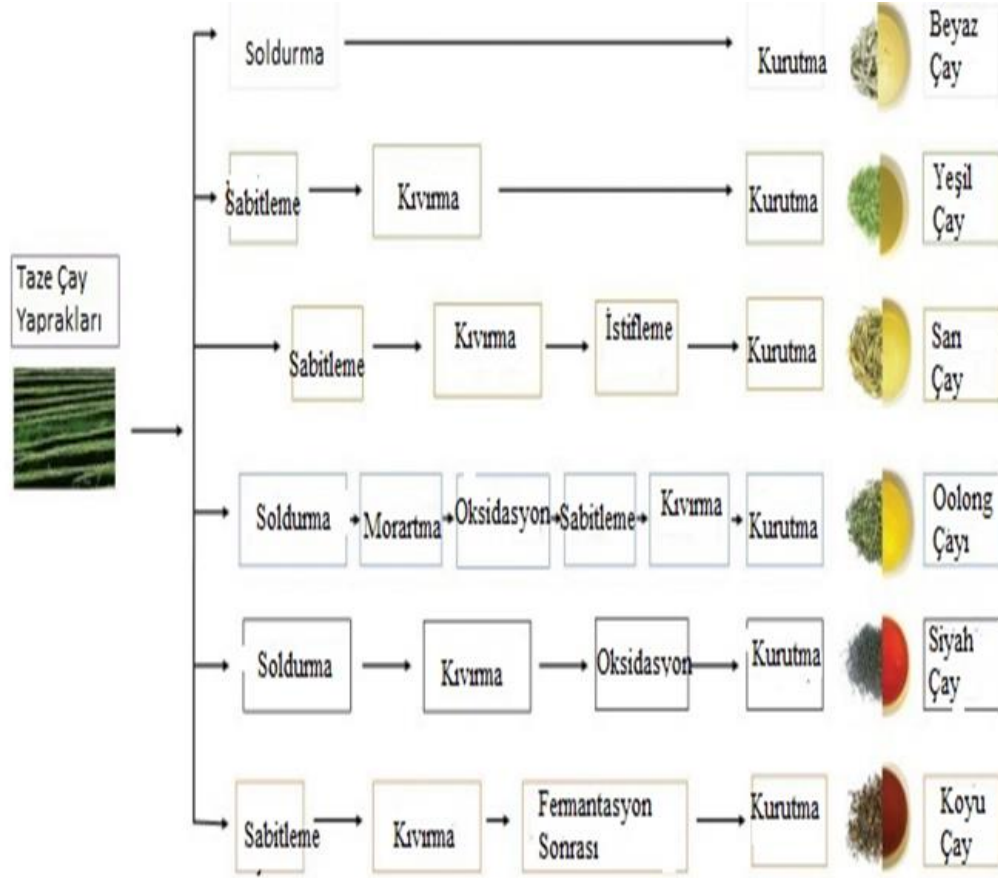
Türkiye'de çay yetiştiriciliğine dair ilk atılım 1888 yılında yapılmış, ilk çay fabrikası ise 1947 yılında Rize'de açılmıştır (Üstün & Demirci, 2013). Türkiye'de çay üretimi yapılan alanlar Doğu Karadeniz Bölgesi'nde Gürcistan sınırından başlayıp Ordu'nun Fatsa ilçesine kadar olan kuşakta yer almaktadır. Çay yetiştiriciliğinin yapıldığı iller Rize, Trabzon, Artvin, Ordu ve Giresun'dur. Gürcistan hattından, Trabzon ilinin Araklı ilçesine kadar olan alan Türkiye'de çay yetiştirilmesine en elverişli ve birinci derecede verimli çay alanlarını kapsamaktadır. Günümüzde Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan halkın geçimini sağladığı en önemli tarım bitkisi çaydır (Harman, 2013).

Ülkemizdeki çay plantasyonlarının büyük bir kısmı olan %65,96'sını Rize ili karşılamakta olup, bunu sırasıyla Trabzon (%24,09), Artvin (%9,52) ve Giresun-Ordu (%4,63) illeri izlemektedir (Yurteri vd., 2019).



Şekil 14. Tarih boyunca dünya çapında çayın yayılımı ve günümüzde başlıca çay üreten ülkeler (Hinojosa-Nogueira vd., 2021)

Tüm çay türleri aynı bitkiden elde edilse de üretim süreçleri nedeniyle çayların bileşimleri birbirinden farklıdır (Yılmaz ve Acar-Tek, 2023). Çayın işlenme şekli değiştikçe elde edilen çay türü farklı olmaktadır (Vinson vd., 2004). Çayın işlenmesinin ana süreçleri Tablo 2’de verilmiştir. Çin’de üretim prosedürlerine göre; yeşil, sarı, beyaz, oolong, siyah ve koyu çay olarak altı ana çay türü vardır. Yeşil ve sarı çay fermente edilmemiş, beyaz çay hafif fermente edilmiş, oolong çay yarı fermente edilmiş, siyah çay tamamen fermente edilmiş, koyu çay ise sonradan fermente edilmiş çaylardır (Şekil 15). Eksojen mikroorganizmalar tarafından sonradan fermente edilen koyu çaydan farklı olarak, beyaz, oolong ve siyah çaylar için 'fermentasyon' terimi, çay yapraklarında bulunan endojen oksidatif enzimlerin neden olduğu doğal oksidasyon reaksiyonlarını ifade etmektedir. Her çay türünün kendine özgü duyuşal özellikleri (örneğin tat, aroma ve demleme rengi) ve kimyasal bileşimi vardır (Fang vd., 2019). Beyaz çay, bu çaylar arasında en az işlem görmüş olanıdır (Hilal & Engelhardt, 2007).



Şekil 15. Çay çeşitleri ve işleme aşamaları (Hinojosa-Nogueira vd., 2021)

Tablo 2. Çay işlemenin ana süreçleri (Hinojosa-Nogueira vd., 2021)

Üretim süreci	Yapraklardaki değişiklikler
Soldurma	Genellikle güneşin etkisiyle bitkinin suyunun bir kısmının buharlaştırılması
Sabitleme	Sıcaklık uygulamasıyla yapraklarda oksidasyon reaksiyonlarını durdurulması
Kıvrma	Yaprağı şekillendirerek, daha uygulanabilir hale getirilmesi
Kurutma	Geriye kalan nemin uzaklaştırılması
Yığınlama	Biraz nem ekleyerek yaprakların istiflenmesi
Morartma	Yapraklarda kırılmaya neden olan süreç
Oksidasyon	Endojen enzimlerin, yaprakların yapılarını, bileşiklerini bozduğu ve dönüştürdüğü süreç
Fermantasyon sonrası	Yaprağın; eksojen mikroorganizmalar tarafından üretilen, kimyasal, besinsel ve organoleptik özellikleri değiştiren fermentatif süreç

5.1. Beyaz Çay

Beyaz çay adını olgunlaşmamış çay yaprakları ve tomurcukları örten küçük, ipeksi beyaz tüylerden almaktadır (Şekil 16) (Samanta, 2022). Sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle günümüzde yeni yeni popülerlik kazanan beyaz çayın tarihi Çin'deki Tang Hanedanlığı dönemine (M.S. 618-907) dayanmaktadır (Salman vd., 2018). O dönemlerde günümüzde üretilen yöntemlerden farklı olarak sıkıştırılmış formda üretilen beyaz çay özellikle kraliyet mahkemesi üyeleri gibi üst sınıfların tercih ettiği çay çeşidi olmuştur. Song Hanedanlığı (M.S. 960-1279) döneminde ise beyaz çay, saygın bir içecek haline gelmiş ve üretim şekli değişmiştir. Bu döneme ait kayıtlara göre; tam açılmamış gümüşü renkli çay filizi tomurcukları ve çok taze yaprakları hızlı bir şekilde buharla muamele edildikten sonra kurutulmuş, toz haline getirilmiş ve çay seremonileri sırasında lezzetli çaylar yapmak için kaselerde çırpılarak tüketilmiştir. O yıllarda neredeyse sadece Çin'de bilinen bu yöntem zamanla farklılaşmış, gelişmiş ve 1700'lü yılların sonlarında bugünkü modern üretim yöntemi ortaya çıkmaya başlamıştır. 19. yüzyılın ikinci yarısında beyaz çay üretimi için özel çay genotipleri geliştirilmiş, birkaç yıl sonra da Çin beyaz çayları, diğer ülkelerde de satılmaya ve tanınmaya başlanmıştır (Mao, 2013). Beyaz çayın çok eski bir geçmişi olması ve sağlık açısından pek çok olumlu özelliği ortaya konmuş olmasına rağmen diğer çay türlerine göre tüketiminin hala düşük olması maliyetinin yüksek olması ve ulaşılabilirliğinin zor olması gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Dias vd., 2013).



Şekil 16. Beyaz çay (Diatek-Türkiye'de Beyaz Çay Üretimi, 2014)

Beyaz ay, *Camellia sinensis* bitkisinden üretilir ve tüm çaylar arasında en düşük üretime sahiptir. Tomurcuklar, demlenen beyaz aya açık gri renk ve hafif tatlı bir aroma vermektedir. Beyaz ay yaprakları, birkaç defa demlenmeye uygundur. Dünyanın en nadide ve pahalı ayı olarak erken bahar döneminde yılda sadece bir kez toplanan çay tomurcuklarından elde edilir. Tomurcuklar, beyaz aya açık gri renk veren gümüş rengi tüylerle kaplıdır. Diğerk aylara göre ısı ya da oksidasyon işlemine en az uğrayan türdür (ştn & Demirci, 2013;Diatek-Türkiye’de Beyaz ay retimi, 2014). Beyaz aydaki kimyasal değışikliklere katkıda bulunan en önemli basamak soldurma işlemidir. Soldurma işlemi süresince hücre zarları yavaş yavaş parçalanarak kateşinin, polifenol oksidaz ve peroksidaz ile etkileşime girmesine izin verir (Chen vd., 2020). Beyaz ay diğerk çaylardan farklı olarak hasat edildikten sonra sadece soldurulup kurutulduğu için içeriğindeki etken maddelerin kaybı çok azdır (ştn ve Demirci, 2013). Beyaz ay, yeşil ve siyah aya oranla daha az kafein içerir ancak “kafeinsiz” değildir (Diatek-Türkiye’de Beyaz ay retimi, 2014). Beyaz ay minimum işleme tabi tutulduğundan tıbbi etkileri de oldukça fazladır. İçeriğindeki fenolik maddelerin, güçlü antioksidan aktiviteleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, cilt hastalıkları, kemik ve diş gelişimi, antimikrobiyal etki, metabolizma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hinojosa-Nogueira vd., 2021).

Beyaz ay üretimi için toplanan filizlerin tomurcukları, genelde gölgede kurutulmaktadır. Beyaz ayın kurutulması için uygulanan en eski metod ise güneşte kurutmadır. Günümüzde hala güneşte kurutma yöntemi uygulanabildiği gibi gölgede kurutma ve tamburlu kurutucularda kurutma da yapılabilmektedir. Seçilen yönteme göre çay tomurcukları önce soldurulmakta ve ardından kurutulmaktadır. Ülkemizde ÇAYKUR tarafından yapılan üretime göre; hasat edilen tomurcuklar yaklaşık bir buçuk gün soldurmaya bırakılarak nem oranı %55’e düşürülmektedir. Ardından nihai üründeki nispi nem miktarı %5-7 olana kadar yaklaşık 24-34 saat oda sıcaklığında, gölgede kurutma işlemi uygulanmaktadır (Salman vd., 2018).

Beyaz ay; henüz açılmamış çok taze çay yaprağı tomurcuklarından toplandığı için retilbilecek miktar az olduğundan, tomurcukların sadece elle toplanabilmesi işçilik maliyetini artırdığından ve bitkinin bu kısmında su oranının yüksek oluşu nedeni ile 5-6 kg taze yaş çay yaprak tomurcuğundan sadece 1 kg beyaz çay retilbildiğinden diğerk aylara göre daha pahalıdır (Salman vd., 2018).

Türkiye dışında üretilen çaylarda tarım zararlılarına karşı pestisit kullanılmaktadır. Türkiye’de yetiştirilen çaylarda ise kar ve soğuk doğal yollardan tarım zararlılarını öldürdüğü için pestisit kullanılmamaktadır. Türkiyede çay tarımında kimyasal ilaç, üretiminde katkı maddesi kullanılmadığından yüzde yüz doğal ve sağlıklı tek çaydır. Dünyada, Türk çayının kalite ve ekolojik değerlerine, yapısal özelliklerine sahip başka bir ürün olmamakla beraber, çay üretilen ülkelerde üzerine kar yağan tek çay Türk çayıdır. Bu özellik Türk çayının daha değerli olmasını sağlamaktadır (Diatek-Türkiye’de Beyaz Çay Üretimi, 2014).

5.1.1. Beyaz Çayın Kimyasal Bileşimi

Beyaz çayın en önemli bileşenleri fenolik maddelerdir. Çay polifenoller; flavonoidler, flavonoller, flavandioller ve fenolik asitlerdir ve kuru ağırlığın yaklaşık %30’unu oluşturmaktadır (Salman vd., 2018). Kateşin başta olmak üzere, beyaz çay flavonoidler açısından zengindir. Epigallokateşin gallat (EGCG), epigallokateşin (EGC), epikateşin (EC) ve epikateşin gallat (ECG), beyaz çayda bulunan başlıca kateşinlerdir. Çay yapraklarındaki toplam kateşinlerin %50-80’ini EGCG oluşturur, çayın başlıca biyoaktif bileşeni kabul edilir ve çayla ilişkili olumlu etkilere katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Çayın kateşin içeriği, yaprakların kurutulmadan önce nasıl işlendiğine, coğrafi konum ve yetiştirme koşullarına bağlıdır. Ayrıca flavonoid konsantrasyonu çayın türüne ve hazırlanışına (örn: kullanılan miktar, demleme süresi, sıcaklık) bağlıdır (Dias vd., 2013; Hilal & Engelhardt, 2007).

Bütün çay tiplerinin analiz edildiği bir çalışmada, predominant kateşin olan EGCG’nin en yüksek miktarda beyaz çayda olduğu tespit edilmiştir (Zhao vd., 2011). Benzer şekilde beyaz çayın EGCG değerinin (8 g/100 g) yeşil çaydan (6,75 g/100 g) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Beyaz çayda bulunan antioksidanların bir grubu olan flavonoidlerin, kanser hücrelerinin büyümesini engellediği ve yenilerinin oluşmasını önlediği, yine içerdiği antioksidanlar nedeniyle antibakteriyel, antiviral etkiye sahip olduğu, diğer bir antioksidan grubu olan kateşinlerin kolesterolü düşürdüğü tespit edilmiştir. Çay bitkisinin antienflamatuar ve antioksidatif etkisi aracılığıyla hem koruyucu hem de düzenleyici etkisi olduğu ve bu etkiye aracılık eden en önemli bileşenlerin başında EGCG geldiği ifade edilmiştir (Şekil 17) (Hilal & Engelhardt, 2007).

Bileşik	Beyaz Çay	Yeşil Çay	Siyah Çay
C	78.9±0.20	73.5±0.27	49.2±0.18
EC	7.47±0.36	10.3±0.56	5.03±0.68
ECG	29.4±0.55	3.04±0.08	10.1±0.29
EGC	15.1±0.51	16.3±0.46	4.1±0.62
EGCG	106±2.91	64.0±0.84	12±0.51
GC	9.06±0.66	3.79±0.28	8.59±0.94
CG	15.1±2.23	7.01±1.16	2.9±1.52
TTF	-	-	8.01±0.45
C:(+)-kateşin; EC: (-)-epikateşin; ECG: (-)-epikateşin 3-gallat; EGC:(-)-epigallokateşin; EGCG: (-)-epigallokateşin 3-gallat; GC:(-)-gallokteşin; CG: (-)-kateşin gallat; TTF (toplam teafavin)			

Şekil 17. Çay çeşitlerinin kateşin ve theaflavin içeriği (mg/g) (Tenore, 2013)

5.1.2. Beyaz Çayın Sağlık Üzerine Etkileri

Son yıllarda reaktif türlerinin neden olduğu oksidatif hasarın; kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve belirli kanser türleri gibi çeşitli hastalıkların gelişmesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle endojen savunmalar reaktif türlerine karşı yetersiz olduğunda, çay antioksidanlarının oksidatif stres aracılı hastalıkların başlangıcını ve/veya ilerlemesini önlemede büyük önem taşıyabileceği ileri sürülmüştür (Dias vd., 2013). Şimdiye kadar yapılan birçok çalışma; çayın antioksidan, antienflamatuar, immün-düzenleyici, antikanser, kardiyovasküler koruyucu, anti-diyabetik, anti-obezite ve hepato-koruyucu etkileri gibi çeşitli sağlık fonksiyonları olduğunu göstermiştir. Ayrıca, çay tüketiminin insanlar için güvenli olduğu düşünülmektedir, çünkü çay tüketiminin ciddi yan etkileri hakkında raporlar nadirdir (Tang vd., 2019).

Oksidatif stresin, kanser dahil birçok hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Valko vd., 2007). Birçok çalışmada beyaz çayın yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu ve hücreleri serbest radikallere karşı koruduğu ayrıca uzun süreli tüketiminin akut oksidatif stresle ilişkili hastalıklardan koruyabileceği gösterilmiştir (Espinosa Ruiz vd., 2018).

Oksidatif stres nedeniyle gerçekleşen DNA hasarı, karsinogenezde önemli bir adımdır, çeşitli tümörlerde tespit edilen DNA kırılmaları ve çapraz bağ oluşumu gibi birçok oksidatif DNA lezyonu, kansere giden yolda bu tür bir hasarın olduğu ihtimalini güçlü kılar. Daha önce yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında, beyaz çay ve içeriğindeki polifenollerin etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmasa da

antikanserojenik ve antimutajenik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Çay polifenollerinin prostat kanserini engellediğine dair güçlü kanıtlar bulunmuştur (Siddiqui vd., 2006).

Önleyici tedaviler açısından doğal ürünler önemli bir potansiyele sahiptir. Bitkilerde yer alan fitokimyasallar, insanlar tarafından alternatif tedavi amacıyla tercih edilmektedir (Ju vd., 2016). Birçok aktif bileşik geniş çapta araştırılmadığı ve onaylanmadığı için tedavide direkt kullanılmamaktadır. Yapılan araştırmalar arttıkça doğal kökenli ilaç sayısı da artmaktadır. Doğal ürünler son yıllarda dikkate değer ölçüde kanser terapötikleri olarak ilgi çekmektedir (Wani vd., 1971; Turan vd., 2006; Ege vd., 2020).

Özellikle antioksidan aktivitenin artırılması/oksidatif stresin baskılanması, reseptör blokajı, Faz-I ve Faz-II enzim blokajları, apoptozun indüklenmesi, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, anjiyogenetik yolların baskılanması, hücre siklus arrestinin indüklenmesi, onkogen ekspresyonunun inhibisyonu, hücre adezyonu ve invazyonunun inhibisyonu gibi çeşitli spesifik yollar temel alınarak, özellikle doğal ürünler ya da bitkileri içeren terapötik etkili ajanlar üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu konuda yapılacak olan çalışmalar, bitkisel preparatlar ile hastalıklar arasındaki mekanizmaları açıklamak ve meme kanserinin tedavisinde kullanılacak potansiyel kanser ilaçlarının oluşumu için yeni yaklaşımlar sağlayacaktır (Dikmen vd., 2008).

5.1.3. Beyaz Çayın Antikanser Etkisi

Çayda bulunan polifenoller, hücrelerde DNA hasarını ve kanser aktivitesini azaltarak kanseri önlemede önemli rol oynamaktadır (Sharangi, 2009). Özellikle EGCG'nin, kanserojen maddelere müdahale ederek ve DNA'ya zarar vermeden önce oksidan türleri azaltarak anti-mutajenik ve anti-enflamatuar etkisinin olduğu gösterilmiştir (Dias vd., 2013).

Beyaz çay sulu ekstraktının yüksek antioksidan aktiviteye sahip olduğu, HeLa ve BEL-7402 hücrelerinin çoğalmasını etkili bir şekilde baskılayabildiği doğrulanmıştır (Liu vd., 2018).

Beyaz çayın insan kolorektal adenokarsinom hücreleri üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, kolon kanseri hücre dizisi HT-29'un çoğalmasını

engellediği, kaspazları aktive ettiği ve sağlıklı hücrelerin DNA'sını oksidatif hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (Hajiaghaalipour vd., 2015).

Beyaz çayın, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) hücre hatlarında apoptozu indüklediği ve apoptozun indüklenmesine, kısmen PPAR- γ ve 15-LOX sinyal yollarının yukarı regülasyonu ve kaspaz 3'ün gelişmiş aktivasyonu yoluyla aracılık ettiği gösterilmiştir (Mao vd., 2010).

Epigallocateşin-3-gallat (EGCG)'ın meme kanseri tümörlerini inhibe ettiği ve antikanser ilaçların *in vitro* ve *in vivo* etkilerini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca EGCG'nin meme kanseri tedavisi için tamamlayıcı ve çok yönlü bir adjuvan adayı oluşturduğuna şüphe olmadığı bildirilmiştir (Marín vd., 2023). Ancak gıdalarda doğal olarak bulunan bileşiklere maruz kalmanın; antioksidan gücü, biyoyararlanımı ve güvenliği üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. Doğal ürünlerin kemoprevensiyona yönelik faydaları konusunda, izole bileşikler yerine gıda matrisini kullanan deneysel araştırmalara ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (Santos vd., 2024).

Sprague Dawley sıçanlara verilen yeşil çay ekstraktlarının, kanserojen kaynaklı tümör yükünü ve invazyonu önemli ölçüde azalttığı ayrıca ilk tümöre kadar olan gecikmeyi önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Yeşil çayın, meme kanseri hücrelerinin büyümesini yavaşlatma yeteneğini sahip olduğu bildirilmiştir (Kavanagh vd., 2001). EGCG'nin *in vitro* ve *in vivo* olarak koruyucu antikarsinogenik etki gösterebileceği çeşitli sinyal yollarını modüle ederek hareket ettiği gösterilmiştir (Marín vd., 2023). EGCG'nin enflamasyonu, oksidatif stresi, apoptozu baskılayabildiği bildirilmiştir (Shen vd., 2024). Yeşil çayın; hücre göçünü ve meme kanseri oluşumunu, EGCG'den daha etkili bir şekilde bastırdığı gösterilmiştir. Ayrıca fitokimyasalların karışımının, antikanser potansiyelini arttırabileceği bildirilmiştir (Santos vd., 2024).

Beyaz çayın içeriğindeki fenolik maddelerin güçlü antioksidan aktiviteleri nedeniyle kanser dahil birçok hastalık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Hinojosa-Nogueira vd., 2021). Son beş yılda yapılan çalışmalarda; beyaz çayın lipid peroksidasyonunu engelleyerek, oksidatif stresi ve kaspaz-3 ekspresyonunu azaltarak apoptozu düşürdüğü bildirilmiştir (Yıldırım vd., 2020).

Beyaz çayda bulunan antioksidanların bir grubu olan flavonoidlerin, kanser hücrelerinin büyümesini engellediği ve yenilerinin oluşmasını önlediği bildirilmiştir

(Hilal ve Engelhardt, 2007). Beyaz ay kapsamlı bir şekilde incelenen ve çeşitli kanserlere karşı kimyasal bir onleyici olduğu bildirilen kateşinler içerisinde antiinflamatuvar ve antikanser potansiyeli en fazla olan EGCG gibi polifenol antioksidanları diğer çaylardan daha yüksek konsantrasyonlarda içermektedir (Liu vd., 2018; Farhan, 2022).

Günümüzde meme kanserinin birçok tedavisi olmakla beraber hiçbiri tam çözüm sunmamaktadır ve hala meme kanserinden muzdarip olan, uygulanan tedavilere rağmen hayatını kaybedenlerin sayısı çok fazladır. Diyete fonksiyonel gıdaların eklenmesi tedaviye katkıda bulunabilir veya kanserin oluşumunu engelleyebilir. Yapılan literatür değerlendirmesinde bu tür fonksiyonel gıdalardan biri olan ve günlük hayatta rutin bir içecek olarak kullanabileceğimiz beyaz çayın, meme kanserini onleyici veya tedavi edici etkileri ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu araştırmanın amacı beyaz çayın kemopreventif etkisinin olup olmadığını belirlemektir. Bulgularımızın olumlu olması halinde, tüm dünyada özellikle kadınlar için önemli bir sağlık sorunu olan meme kanserinin görülme sıklığının azalmasına ve dolayısıyla kanser kaynaklı komplikasyonların onlenmesine katkı sağlayacaktır. Ayrıca elde edilen sonuçlarla gelecekte meme kanserinin onlenebilmesi için farklı bakış açılarına ışık tutmayı hedefliyoruz.

6. GEREÇ VE YÖNTEM

6.1. Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar ve Markaları

Yapılan deneylerde kullanılan cihazlar ve markaları Tablo 3’de sunulmuştur.

Tablo 3. Kullanılan cihazlar ve markaları

Cihaz Adı	Markası
Soğutmalı santrifüj	Heraus 3SR+ Multifuge
Otomatik pipetler	Eppendorf, Socorex
Vorteks	Velp Scientifica
Distile su cihazı	Sartorius Arium 61316
Manyetik karıştırıcı	Wisestir Msh
Mikroplaka okuyucu	Thermo Multiscan Go
Mikroplaka yıkayıcı	Biotek EL X 50
-80 Derin dondurucu	Newbrunswick Scientific
Çalkalamalı su banyosu	Uniterm
Hassas Terazi	Precisa XB 220A
Etüv	MEMMER UF 55
pH metre	Hanna HI2210
Doku takip cihazı	Thermo Scientific, Shandon Citadel 2000
Doku gömme cihazı	Leica, EG1150 H ve EG1150 C
Mikrotom cihazı	Leica, RM2255
Doku boyayıcı	Leica, ST5020 Multistainer Bath Array
Işık mikroskobu	Olympus trioküler BX51 TF
Mikroskop kamera ataçmanı	Olympus DP72

6.2. Çalışmalarda Kullanılan Kimyasallar ve Markaları

Yapılan deneylerde kullanılan kimyasallar ve markaları Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4. Kullanılan kimyasallar ve markaları

Kimyasalın Adı	Markası
Etanol	IsoLab/MERCK
Triklorasetik asit (TCA)	MERCK
Tiyobarbitürik asit (TBA)	MERCK
1,1,3,3 Tetrametoksipropan (TEP)	FLUKA
Ditiyobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB)	Sigma
Tri sodyum sitrat ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$)	MERCK
Redükte glutatyon (GSH)	Sigma-Aldrich
Di sodyum hidrojen fosfat (Na_2HPO_4)	HIMEDIA
Sodyum Dihidrojen Fosfat (NaH_2PO_4)	HIMEDIA
Potasyum Klorür (KCl)	HIMEDIA
Sodyum Klorür (NaCl)	MERCK
Dimetil sülfoksit (DMSO)	MERCK
Sodyum Dodesil Sülfat (SDS)	Sigma-Aldrich
Asetik asit (CH_3COOH)	MERCK
N-Methyl-N-Nitrosourea (MNU)	TRC
Sodyum Karbonat (Na_2CO_3)	Sigma
Folin Ciocalteu's fenol reaktifi 2N	Sigma-Aldrich
Gallik asit	Sigma
Aluminyum Nitrat [$\text{Al}(\text{NO}_3)_3$]	Carlo Erba
Potasyum Asetat (KCH_3COO)	HIMEDIA
Kuersetin	Thermoscientific
Metanol	MERCK
Harris Hematoksilen	MERCK
Eozin-G	MERCK
Papanicolaou Boyama Kiti (Staining Kit)	Abcam
Ksilol	MERCK
Parafin	MERCK
Hidrojen Klorür (HCl)	MERCK

6.3. Çalışmalarda Kullanılan Ticari Kitler ve Markaları

Çalışmada kullanılan ELISA kitleri, kitlerin üretici firmaları ve katalog numaraları Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan kitler, üretici firmalar ve katalog numaraları

Kullanılan Ticari Kitler	Üretici firma, Katalog Numarası
VEGF	BT-LAB, E0659Ra
CA 15-3	BT-LAB, E1139Ra
IL-6	BT-LAB, E0135Ra
M-CSF	ELABSCIENCE, E-EL-R0601
MMP-9	BT-LAB, E0321Ra
TIMP-1	ELABSCIENCE, E-EL-R0540
ER- α	ELABSCIENCE, E-EL-R1006
TNF- α	BT-LAB, E0764Ra
PC	BT-LAB, E0870Ra

6.4. Beyaz Çayın Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Çalışmada kullanılan beyaz çayın antioksidan kapasitesinin tayini için, ekstraktlarda toplam polifenol ve flavonoid madde miktarı çalışmaları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi.

6.4.1. Beyaz Çay Örneklerinin Temini

Türkiye dışında üretilen çaylarda, tarım zararlılarına karşı pestisit kullanılmaktadır. Türkiye’de yetiştirilen çaylarda ise kar ve soğuk doğal yollardan tarım zararlılarını öldürdüğü için pestisit kullanılmamaktadır. Türkiye’de çay tarımında kimyasal ilaç, üretiminde katkı maddesi kullanılmadığından yüzde yüz doğal ve sağlıklı tek çaydır. Bu özellik Türk çayının daha değerli olmasını sağlamaktadır. Çalışmada kullanılan beyaz çay (BÇ) örnekleri ÇAYKUR Genel Müdürlüğü’nün 2022 yılı bahar döneminde, Rize ilinden hasat edilen beyaz çay sürgünlerinden elde edildi.

6.4.2. Beyaz Çay Ekstraktlarında Toplam Polifenol Miktarının Belirlenmesi

Beyaz çay ekstraktlarının toplam polifenol miktarını belirlemek için modifiye edilmiş Folin-Ciocalteu spektrofotometrik metodu kullanıldı. Metodun prensibi, bazik ortamda fosfotungstik asidin ($H_3P[W_3O_{10}]_4$), fosfotungstik mavisine indirgenmesine dayanır. Oluşan fosfotungstik mavisinin absorbansı, aromatik fenolik grupların sayısı ile orantılıdır. Toplam polifenol miktarının belirlenmesi için gallik asit standart olarak kullanıldı (Horžić vd., 2009).

Ekstraktların toplam polifenol miktarını belirlemek için; 0,1 g beyaz çay tartılarak üzerine 50 mL kaynamış su eklendi ve 10 dk manyetik karıştırıcıda, üstü kapalı olarak demlendikten sonra filtre kağıdı ile süzüldü.

6.4.2.1. Toplam Polifenol Miktarının Tayini İçin Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

Toplam polifenol miktarının belirlenmesinde kullanılan çözeltiler ve bu çözeltilerin hazırlanışları Tablo 6’da verilmiştir.

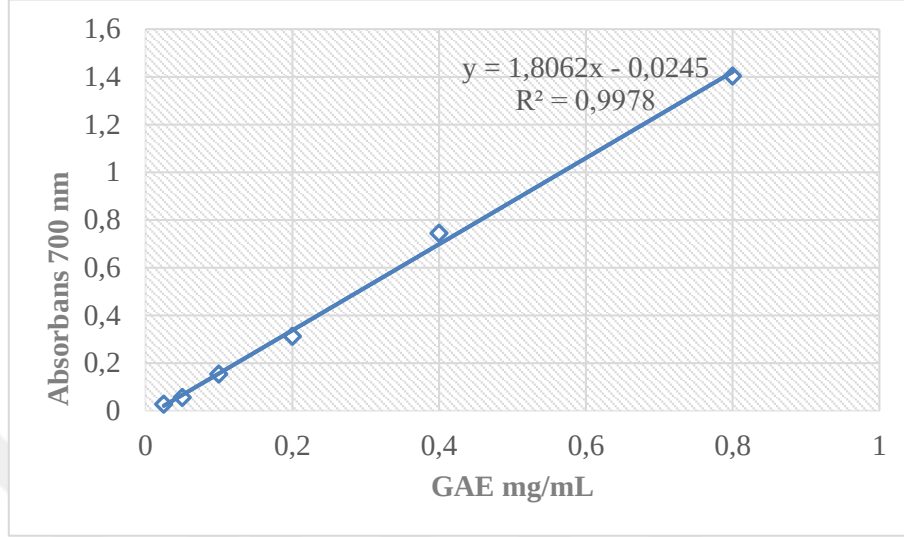
Tablo 6. Toplam polifenol miktarının belirlenmesinde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

Çözeltiler	Hazırlanışları
%20’lik Na_2CO_3	10 g Na_2CO_3 tartıldı, saf suda çözülerek son hacmi 50 mL’ye tamamlandı
1:10 Folin-Ciocalteu Reaktifi	1 mL 2 N Folin-Ciocalteu reaktifi üzerine 9 mL saf su eklenerek 1:10 oranında seyreltme yapıldı. Tayin öncesi taze hazırlanarak kullanıldı.
Gallik Asit Standardı	0,01 g gallik asit 10 mL metanolde çözülerek 1 mg/mL’lik stok gallik asit standardı elde edildi. Stok standarttan 0,8 mg/mL’lik standart hazırlanarak bundan 0,4 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,05 mg/mL, 0,025 mg/mL ve 0,0125 mg/mL gallik asit standart serisi oluşturuldu.

6.4.2.2. Toplam Polifenol Miktarı Tayininin Yapılışı

Toplam polifenol miktarının belirlenmesi için mikropilaka üzerine Tablo 7’de belirtilen miktarlarda pipetlemeler yapıldı, mikropilaka oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonrasında absorbanslar 700 nm’de

okutularak gallik asit standart grafiği çizildi (Şekil 18) ve standart grafiği yardımıyla mg GAE/g kuru ağırlık cinsinden konsantrasyonlar hesaplandı.



Şekil 18. Gallik asit standart grafiği

Tablo 7. Beyaz çay ekstraktının toplam polifenol içeriğinin belirlenmesi

	Kör	Standart	Numune
Distile Su	12.5 µl	-	-
Standartlar	-	12.5 µl	-
Ekstrakt	-	-	12.5 µl
1:10 Folin-Ciocalteu Reaktifi	62.5 µl	62.5 µl	62.5 µl
%20'lik Na ₂ CO ₃	125 µl	125 µl	125 µl
Oda sıcaklığında, karanlıkta 30 dk inkübasyon 700 nm'de mikropilaka okuyucuda absorbans ölçüldü.			

6.4.3. Beyaz Çay Ekstraktlarında Toplam Flavonoid Miktarının Belirlenmesi

Beyaz çay ekstraktlarının toplam flavonoid içeriği, alüminyum klorür metodu kullanılarak belirlendi. Metodun prensibi, asitli ortamda AlCl₃'ün flavonlar ve flavonollerin C-4 keto grubu ve C-3 veya C-5 hidroksil grupları ile kararlı kompleksler oluşturmaya esasına dayanır ve metotta standart olarak kuersetin kullanılır. Ayrıca AlCl₃, flavonoidlerin A- ve B- halkalarının ortohidroksil gruplarıyla kompleks oluşturur (Chang vd., 2002; Lin & Tang, 2007).

Ekstraktların toplam flavonoid miktarını belirlenmek için; 0,05 g beyaz çay tartılarak üzerine 50 mL kaynamış su eklendi ve 10 dk manyetik karıştırıcıda, üstü kapalı olarak demlendikten sonra filtre kağıdı ile süzüldü.

6.4.3.1. Toplam Flavonoid Tayini İçin Kullanılan Çözeltiler ve Hazırlanışları

Toplam flavonoid miktarının belirlenmesi için kullanılan çözeltiler ve bu çözeltilerin hazırlanışları Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Toplam flavonoid miktarının belirlenmesinde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

Çözeltiler	Hazırlanışları
%80’lik Etanol Çözeltisi	80 mL saf etanolün hacmi saf su ile 100 mL’ye tamamlandı.
%10’luk $Al(NO_3)_3$	2,5 g $Al(NO_3)_3$ tartıldı, saf su ile hacmi 25 mL’ye tamamlandı.
KCH_3COO	2,45 g KCH_3COO tartıldı, saf su ile hacmi 25 mL’ye tamamlandı.
Kuersetin Standardı	0,008 g kuersetin 10 mL metanolde çözülerek 0,8 mg/mL’lik stok kuersetin standardı elde edildi. Stok standarttan 0,4 mg/mL, 0,2 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,05 mg/mL, 0,025 mg/mL ve 0,0125 mg/mL’lik kuersetin standart serisi oluşturuldu.

6.4.3.2. Toplam Flavonoid Tayininin Yapılışı

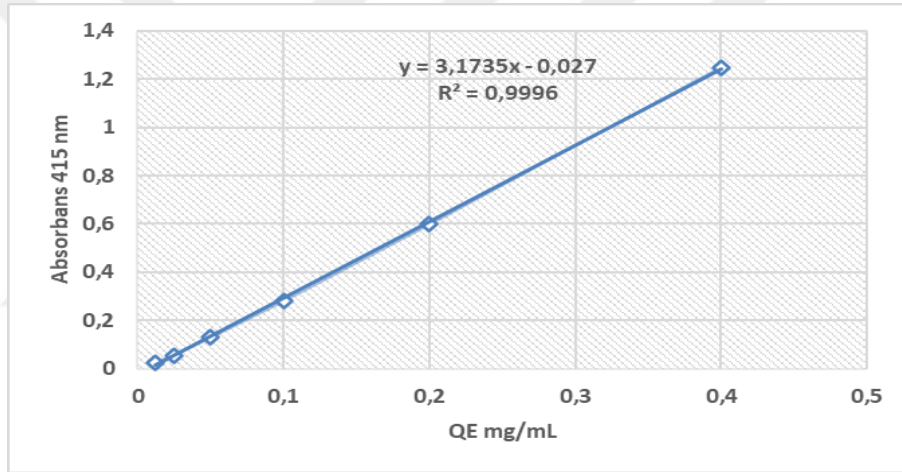
Toplam flavonoid miktarının belirlenmesi için mikropilaya üzerine Tablo 9’da belirtilen miktarlarda pipetlemeler yapıldı, mikropilaya oda sıcaklığında ve karanlıkta 40 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonrasında absorbanlar 415 nm’de spektrofotometrik olarak okutuldu.

Tablo 9. Beyaz çay ekstraktının toplam flavonoid içeriğinin belirlenmesi

	Kör	Standart	Numune
Distile Su	80 µl	-	-
Standartlar	-	80 µl	-
Ekstrakt	-	-	80 µl
%80'lik Etanol	688 µl	688 µl	688 µl
%10'luk Al (NO ₃) ₃	16 µl	16 µl	16 µl
1 M KCH ₃ COO	16 µl	16 µl	16 µl

Oda sıcaklığında, karanlıkta 40 dk inkübasyon
415 nm'de mikropilaka okuyucuda absorbans ölçüldü.

Kuersetin standart grafiği çizildi (Şekil 19) ve standart grafiği yardımıyla mg QE/g kuru ağırlık cinsinden konsantrasyonlar hesaplandı.



Şekil 19. Kuersetin standart grafiği

6.4.4. Beyaz Çay Ekstraktlarının HPLC Analizi

Beyaz çay ekstraktlarının HPLC analizi için, kaynamış sıcak su üzerine 1,5 g beyaz çay eklenerek 10 dakika demlendikten sonra filtreden geçirildi. Ardından ISO14502-2/2005 standart metodu kullanılarak beyaz çayın içerik analizi gerçekleştirildi.

6.5. Deney Hayvanı Çalışmaları

6.5.1. Etik Kurul

Çalışmanın etik protokolleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02.12.2021 tarihli 2021/17 karar numaralı onayı ile gerçekleştirildi ve araştırmada tüm etik kurallara uyuldu. Çalışmalar Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Deney Hayvanları Ünitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Laboratuvarı ile Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarında yürütüldü. Çalışma RTEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP, Rize, Türkiye) tarafından çay ihtisas projesi (ÇİP) olarak ÇİP-2022-1331 numaralı proje kodu ile desteklendi. Deneylerde kullanılan laboratuvarımızda mevcut olan malzemeler haricinde olan tüm sarf malzemeler, kimyasallar, deney hayvanları ve kitler proje bütçesinden temin edildi.

6.5.2. N-Metil-N-Nitrozoüre (MNU) ve Beyaz Çayın Hazırlanması

Sıçanların haftalık kilo ölçümleri yapılarak kg miktarına göre gerekli beyaz çay tartıldı. Kaynamış (100°C) musluk suyu eklenerek 10 dk. manyetik karıştırıcıda, üstü kapalı olarak demlendikten sonra filtre kağıdı ile süzüldü. Günlük olarak taze hazırlanan beyaz çay ekstraktları oda sıcaklığına getirilerek kullanıldı.

MNU, TRC'den (Kanada) temin edildi. MNU sırasıyla 1 (g):10 (mL):10 (mL) oranında dimetil sülfoksit (DMSO) ve %0,9 salin içinde çözüldü. İnsan doz eşdeğeri, $(k \times w^{2/3}) \times 10^{-4}$ formülü kullanılarak hesaplandı. Formülde bulunan; k değeri bir sabittir (9,5 m²), w ise sıçanın gram cinsinden ağırlığıdır (Gao vd., 2021).

6.5.3. Sıçanların Ortam Şartları

Mevcut çalışma için güç analizi yapıldıktan sonra, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden 3 haftalık ve ağırlıkları ortalama 120-130 g olan 50 adet Sprague Dawley ırkı dişi sıçan temin edildi. Sıçanlar, çalışma boyunca şeffaf polietilen kafeslerde tutuldu. Beslenmeleri standart pellet yem ve musluk suyuna erişimleri *ad libitum* olacak şekilde sağlandı. Sıçanlar, 12 saat aydınlık-12 saat karanlık foto periyotta, nemi %55 (±%5) ve sıcaklığı 23 (±2)°C olan

standart laboratuvar koşullarında tutuldu. Hayvanlara cerrahi işlemten 12 saat öncesine kadar su ve yiyecek verildi.

6.5.4. Deney Gruplarının Oluşturulması

Adaptasyon süresinden sonra tüm gruplarda ortalama kilolar eşit olacak şekilde ve her grupta 10 adet hayvan olarak rastgele 5 farklı deney grubu oluşturuldu.

Grup 1: Kontrol Grubu (K); Kontrol grubundaki sıçanların çalışma boyunca suya ve yeme serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı, doğum sonrası 7. Haftanın sonunda i.duk olarak 1,5 mg MNU çözücüsü (DMSO+%0,9 serum fizyolojik) verildi.

Grup 2: Tedavi Edilmemiş Grup (MNU); Tedavi edilmemiş gruptaki sıçanların çalışma boyunca suya ve yeme serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı, doğum sonrası ortalama 7. Haftanın sonunda i.duk olarak 1,5 mg MNU verildi.

Grup 3: Taxol Grubu (TAX); Tedavi grubundaki sıçanların çalışma boyunca suya ve yeme serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı, doğum sonrası 7. haftanın sonunda 1,5 mg MNU i.duk olarak verildi. Tümörler oluşmaya başladıktan sonra 3 hafta boyunca haftada 1 kez 5 mg/kg kemoterapi ilacı olan taxol i.p. olarak verildi.

Grup 4: Düşük Doz Beyaz Çay Grubu (BÇ-50); Düşük doz beyaz çay grubundaki sıçanların çalışma boyunca suya ve yeme serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Adaptasyon sonrası gavaj ile haftada 5 gün 50 mg/kg/mL beyaz çay verilmeye başlandı, doğum sonrası 7. haftanın sonunda 1,5 mg MNU i.duk olarak uygulandı. Ardından 14 hafta süreyle haftada 5 gün 50 mg/kg/mL beyaz çay gavaj ile verilmeye devam edildi.

Grup 5: Yüksek doz Beyaz Çay Grubu (BÇ-200); Yüksek doz beyaz çay grubundaki sıçanların çalışma boyunca suya ve yeme serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Adaptasyon sonrası gavaj ile haftada 5 gün 200 mg/kg/mL beyaz çay verilmeye başlandı, doğum sonrası 7. haftanın sonunda 1,5 mg MNU i.duk olarak uygulandı. Ardından 14 hafta süreyle haftada 5 gün 200 mg/kg/mL beyaz çay gavaj ile verilmeye devam edildi.

BÇ-50 ve BÇ-200 grupları, beyaz çayın farklı dozlarının meme kanserini önleyici etkisini belirlemek için oluşturuldu.

6.5.5. Deneysel Uygulamalar

Sıçanlara verilecek beyaz çay dozları, literatürdeki bilgiler temelinde 50 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün olarak belirlendi (Cui vd., 2012). Sıçanların kilo tartımları haftalık olarak yapıldı ve beyaz çay dozları, kg başına hesaplanarak haftalık olarak güncellendi. Beyaz çayların gerekli dozları 1 mL'ye karşılık gelecek şekilde hesaplandı. Günlük taze olarak demlenen beyaz çaylar, oda sıcaklığına getirildi ve ardından gavaj uygulamaları yapıldı. Beyaz çay verilmeyen gruplara ise aynı stresi yaşamaları için oral gavajla musluk suyu verildi.

Adaptasyon süreci sonrasında, 4 hafta boyunca BÇ-50 ve BÇ-200 gruplarına sırasıyla 50 mg/kg/mL ve 200 mg/kg/mL beyaz çay, diğer gruplara da 1 mL musluk suyu oral gavajla verildi.

Gavaj uygulamasının 4. haftasının sonunda deneysel meme kanseri modelinin oluşturulması için 100 mg/kg ketamin (100 mg/10 mL, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg rompun (%2, 25 mL, Bayer, USA) i.p. olarak uygulandı. Anestezi sağlandıktan sonra, öncelikle meme başlarına zarar vermemek için tüy dökücü köpükle meme başları ortaya çıkarıldı. Enjeksiyonlar tüm sıçanlarda sağ 3. meme başına yapıldı. K grubuna meme başına 25 µL MNU çözücüsü (DMSO + %0,9 NaCl), diğer gruplara meme başına 1,5 mg olacak şekilde 25 µL hacminde MNU i.duk olarak yavaşça enjekte edildi (Şekil 20).



Şekil 20. İntraduktal MNU enjeksiyonu uygulanmış sıçan

Sıçanlar anestezi altındayken gözlerinin kurumaması için steril suni gözyaşı damlası damlatıldı. İ.duk gidişi izlemek için MNU solüsyonu içine susam tohumu büyüklüğünde brom fenol mavisi eklendi (Bu ve Li, 2020). MNU uygulamasından sonra, tüm gruplarda 14 hafta boyunca oral gavaj uygulamasına devam edildi. Tablo-10’da açıklandığı şekilde uygulamalar yapıldı.

Tablo 10. Hayvan gruplarına yapılan oral gavaj uygulamaları

Gruplar	Sıçan Sayısı	Ajan	Doz	Veriliş Şekli	Veriliş Sıklığı
Kontrol	10	Su	1 mL	Oral Gavaj	Haftada 5 gün
MNU	10	Su	1 mL	Oral Gavaj	Haftada 5 gün
TAX	10	Su	1 mL	Oral Gavaj	Haftada 5 gün
BÇ-50	10	BÇ	50 mg/kg/mL	Oral Gavaj	Haftada 5 gün
BÇ-200	10	BÇ	200 mg/kg/mL	Oral Gavaj	Haftada 5 gün

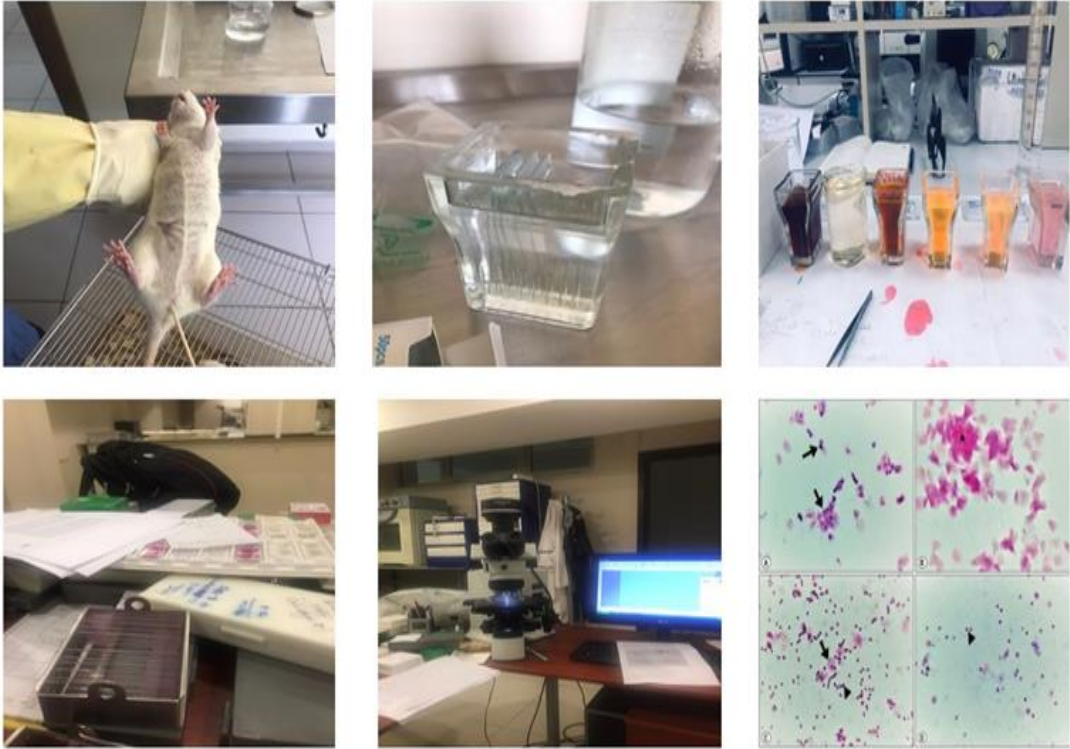
Tümörler oluşmaya başladıktan sonra TAX grubuna, 3 hafta boyunca haftada 1 kez i.p. olarak 5 mg/kg taxol uygulandı.

Çalışmanın son haftasında menstrüal döngüyü belirlemek için sıçanlardan vajinal smear alındı. Diöstrus veya proöstrus dönemlerinde olduğu tespit edilen sıçanlar hızla sakrifiye edilerek, her bir hayvandan kan alındı ve meme dokuları çıkarıldı. Diöstrus ve proöstrus dönemlerinde olmayan sıçanlar için sonraki günlerde tekrar vajinal smear alınarak, diöstrus veya proöstrus safhasında olduğu belirlenen sıçanlar aynı şekilde sakrifiye edilerek, meme dokuları çıkarıldı ve kanları alındı.

Çalışmanın özet grafiği Şekil 21’de gösterildiği şekilde şematize edilmiştir.

7. 10 dk %95 Etanolde bekletme
8. 5 dk boyunca EA-50 veya Modifiye EA-50 veya EA-65 boyası ile boyama
9. %95 Etanol 2 kez değiştirilerek 10 kez etanole batırıldı
10. %100 Etanolde 1 dk bekletme
11. Her biri 2 dk olarak ksilen 2 kez değiştirerek temizleme
12. Entellan ile kapatma yapıldı.

Hazırlanan preparatlar mikroskop altında değerlendirilerek proöstrus ve diöstrus safhasında olanlar belirlenerek sakrifiye edildi. Diğer sikluslarda olan sıçanlar için uygun gün beklenerek aynı işlem onlara da uygulandı.



Şekil 22. Menstrual döngünün belirlenmesi aşamaları

6.5.7. Doku Örneklerinin Toplanması

Deneyin sonunda sıçanlar ketamin (100 mg/kg, ip) ve rompun (10 mg/kg, ip) kombinasyonu ile uyuşturuldu. Anestezi derinliğini kontrol etmek için arka ayak pense ile sıkıldı. Anestezi altında sakrifiye edilen sıçanların meme dokuları histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler için %10'luk formaldehit solüsyonunda muhafaza edildi.

6.5.8. Kan Örneklerinin Toplanması

Sıçanlardan intrakardiyak yolla alınan kan örnekleri, antikoagülan içermeyen tüplere aktarıldı ve alınan kan örnekleri fibrin oluşması için oda sıcaklığında ortalama bir saat bekletildi. Örnekler daha sonra 2-8°C'de 15 dakika boyunca 3500 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar (süpernatantlar) aligotlanarak ependorflara koyuldu ve numuneler biyokimyasal parametreler çalışılana kadar RTEÜ Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan -80°C'de saklandı. Çalışmanın yapılacağı günden 24 saat önce ependorflar -80°C derin dondurucudan çıkartılarak, kademeli olarak sırasıyla -20°C ve ardından +4°C'de çözünmeleri sağlandı, serumlar çalışılacağı gün oda sıcaklığına çıkarıldı, vorteksenerek homojen hale gelmeleri sağlandı.

6.5.9. Biyokimyasal İşlemler

6.5.9.1.Serum MDA Tayini

MDA tayini için, Draper ve Hadley'in modifiye çift ısıtma metodu kullanıldı (Draper & Hadley, 1990). Bu metodun prensibi; lipit peroksidasyon ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile ısıtılması ile oluşan pembe renkli kompleks meydana gelmesidir. Oluşan pembe renkli kompleksin konsantrasyonu spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum MDA konsantrasyonları, spektrofotometrede 532 nm'de köre karşı okunduktan sonra, sonuçlar hazırlanan standart grafiği kullanılarak belirlendi ve nmol/mL olarak hesaplandı. MDA tayini için gerekli çözeltiler ve hazırlanışları Tablo 11'de gösterilmektedir.

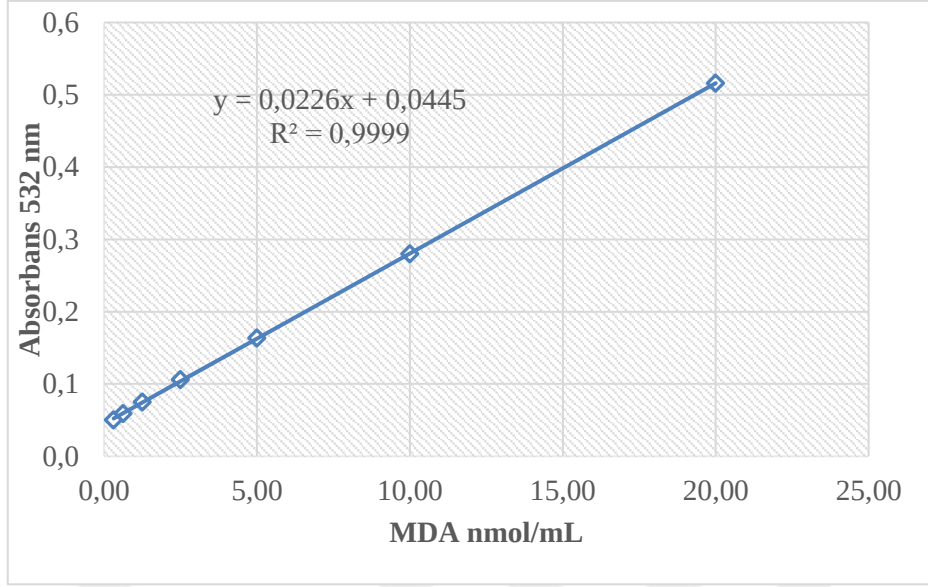
Tablo 11. MDA tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

Çözeltiler	Hazırlanışları
%10'luk TCA	10 g TCA tartılarak 100 mL'ye saf su ile tamamlandı.
%0,67'lik TBA	0,67 g TBA alınarak 100 mL'ye saf su ile tamamlandı ve ısıtılarak çözünmesi sağlandı.
MDA Standardı (1,1,3,3 Tetrametoksipropan (TEP))	1,6 µL TEP alınarak, 0,01 M HCl ile son hacim 50 mL'ye tamamlandı. 1 saat 50°C'de benmaride hidrolizin gerçekleşmesi sağlandı. Elde edilen 200 nmol/mL stok MDA çözeltisinden; 20 nmol/mL, 10 nmol/mL, 5 nmol/mL, 2,5 nmol/mL, 1,25 nmol/mL, 0,625 nmol/mL ve 0,3125 nmol/mL olacak şekilde seri dilüsyonlar yapılarak standart çözeltileri hazırlandı.

MDA tayini için Tablo 12'de belirtilen miktarlarda ependorflara pipetlemeler yapıldı, ardından ependorflar çalkalamalı sıcak su banyosunda 100°C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonrasında numuneler soğutuldu ve 4°C'de 5000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen süpernatantlardan 750 µL alındı ve süpernatantların üzerine 375 µL %0,67'lik TBA eklendi ve vortekslendi ardından 15 dk kaynar su banyosunda bekletildi, soğutuldu. Numune, standart ve kör için belirlenen mikrolarka kuyucuklarına üç tekrar olacak şekilde pipetlemeler yapıldı. Absorbanslar 532 nm'de okutularak standart grafiği çizildi ve hazırlanan standart grafiği yardımıyla konsantrasyonlar nmol/mL olarak hesaplandı.

Tablo 12. MDA tayini

	Kör	Standart	Numune
Distile Su	200 µl	-	-
Standartlar	-	200 µl	-
Numuneler	-	-	200 µl
%10'luk TCA	1 mL	1 mL	1 mL
Vorteksleme, ardından 15 dk çalkalamalı su banyosunda kaynar suda inkübasyon 5000 rpm'de 10 dk santrifüj Süpernatantlardan 750 µl pipetlendi			
%0,67'lik TBA	375 µl	375 µl	375 µl
Vorteksleme 15 dk çalkalamalı su banyosunda kaynar suda inkübasyon 532 nm'de mikrolarka okuyucuda absorbans ölçüldü.			



Şekil 23. MDA standart grafiği

6.5.9.2. Serum GSH Tayini

Tiyoller; bir kükürt atomu ve bir karbon atomuna bağlı bir hidrojen atomundan oluşan, sülfhidril grubu (-SH) içeren organik bileşiklerdir ve redüktan özellikleri sayesinde vücuttaki herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik role sahiptirler (Sen & Packer, 2000). GSH tayini, serbest sülfidril gruplarının Ellman reaktifiyle oluşturduğu sarı rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanmaktadır (Ellman, 1959). GSH tayini için gerekli çözeltiler ve hazırlanışları Tablo 13’de gösterildiği şekilde hazırlandı.

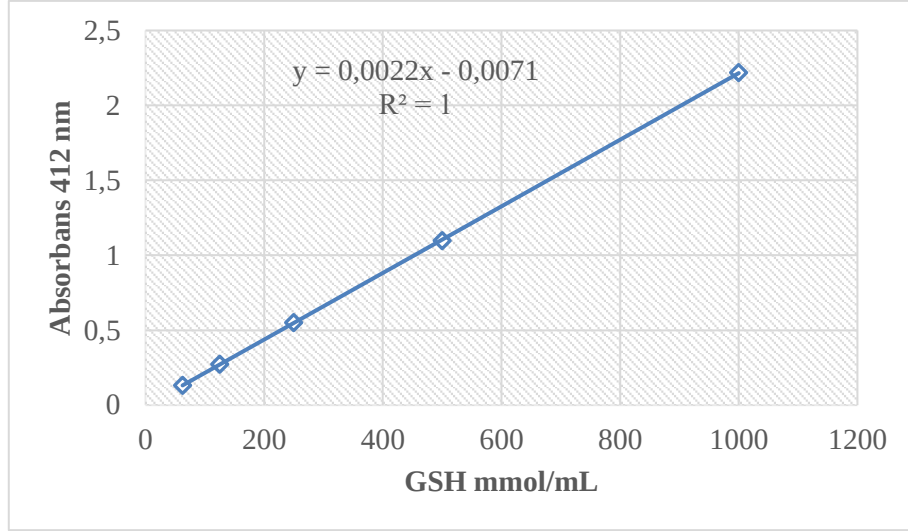
Tablo 13. GSH tayininde kullanılan çözeltiler ve hazırlanışları

Çözeltiler	Hazırlanışları
0,3 M Na ₂ HPO ₄	2,13 g Na ₂ HPO ₄ tartıldı, saf su ile çözülerek son hacmi 50 mL'ye tamamlandı.
%1' lik sodyum sitrat	1 g sodyum sitrat tartıldı, saf suda çözülerek son hacmi 100 mL'ye tamamlandı.
Ellman Ayıracı	0,004 g DTNB tartıldı, %1' lik sodyum sitrat çözeltisinde çözülerek son hacmi yine %1'lik sodyum sitrat çözeltisi ile 10 mL'ye tamamlandı.
GSH Standardı	0,0061 g L-glutasyon redüktaz tartıldı, son hacmi 2 mL olacak şekilde saf suda çözüldü. Elde edilen 10.000 mmol/mL stok çözeltiden 1000 mmol/mL, 500 mmol/mL, 250 mmol/mL, 125 mmol/mL, 62,5 mmol/mL ve 31,25 mmol/mL olacak şekilde standart çözeltiler hazırlandı.

GSH tayini için, mikroplakanın belirlenen kuyucuklarına üç tekrar olacak şekilde Tablo 14'de belirtilen miktarlarda pipetlemeler yapıldı ve mikroplaka iyice çalkalandı. Absorbanslar 412 nm'de okutularak standart grafiği çizildi (Şekil 24) ve standart grafiği yardımıyla konsantrasyonlar mmol/mL olarak hesaplandı.

Tablo 14. GSH analizi

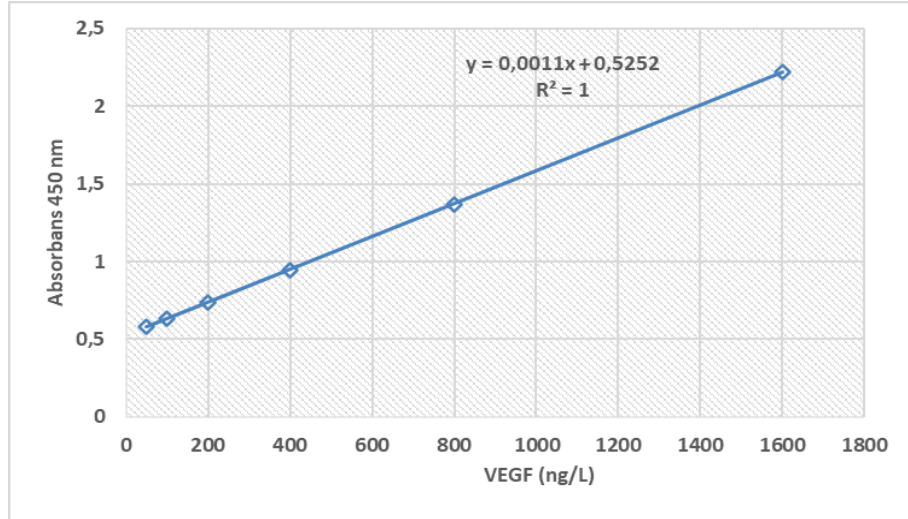
	Kör	Standart	Numune
Distile Su	25 µl	-	-
Standartlar	-	25 µl	-
Numuneler	-	-	25 µl
0,3 M Na ₂ HPO ₄	100 µl	100 µl	100 µl
Ellman Ayıracı	25 µl	25 µl	25 µl
412 nm'de mikroplaka okuyucuda absorbans ölçüldü.			



Şekil 24. GSH standart grafiği

6.5.9.3. Serum Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) Seviyelerinin Belirlenmesi

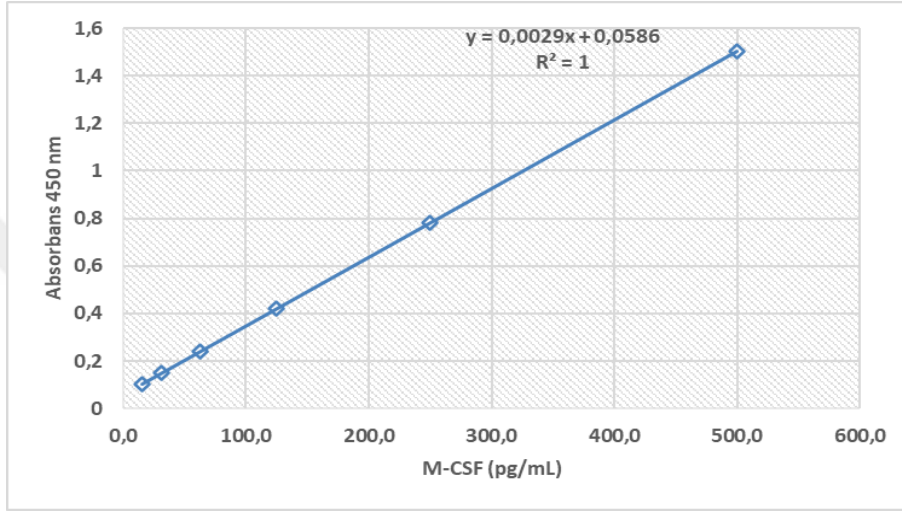
Serum VEGF seviyeleri ticari olarak satılan enzim bağlantılı immünosorbent assay (ELISA) kiti (BT-LAB, Katalog no: E0659Ra) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/L olarak hesaplandı (Şekil 25).



Şekil 25. VEGF standart grafiği

6.5.9.4. Serum Makrofaj-Koloni Uyarıcı Faktör (M-CSF) Seviyelerinin Belirlenmesi

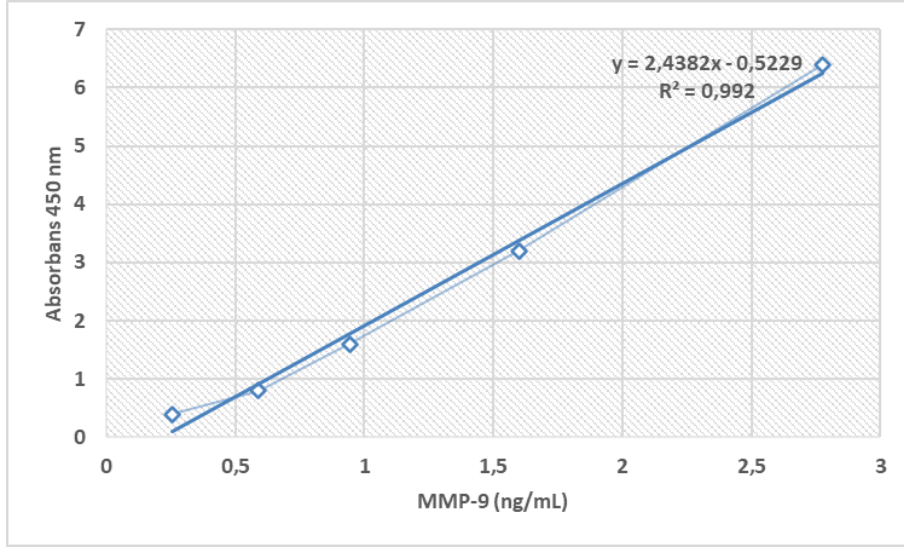
Serum M-CSF seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (Elabscience, Katalog no: E-EL-R0601) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla pg/mL olarak hesaplandı (Şekil 26).



Şekil 26. M-CSF standart grafiği

6.5.9.5. Serum Matriks Metaloproteinaz-9 (MMP-9) Seviyelerinin Belirlenmesi

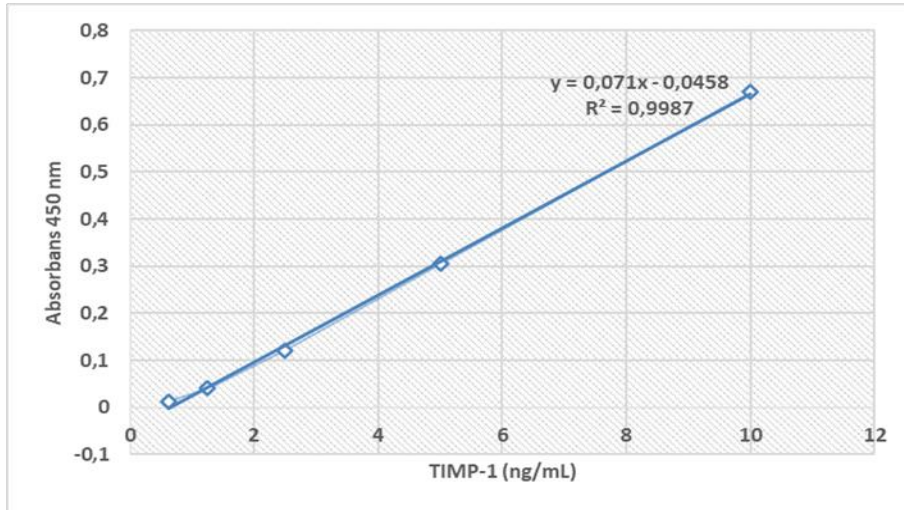
Serum MMP-9 seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (BT-LAB, Katalog no: E0321Ra) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/mL olarak hesaplandı (Şekil 27).



Şekil 27. MMP-9 standart grafiği

6.5.9.6. Serum Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri-1 (TIMP-1) Seviyelerinin Belirlenmesi

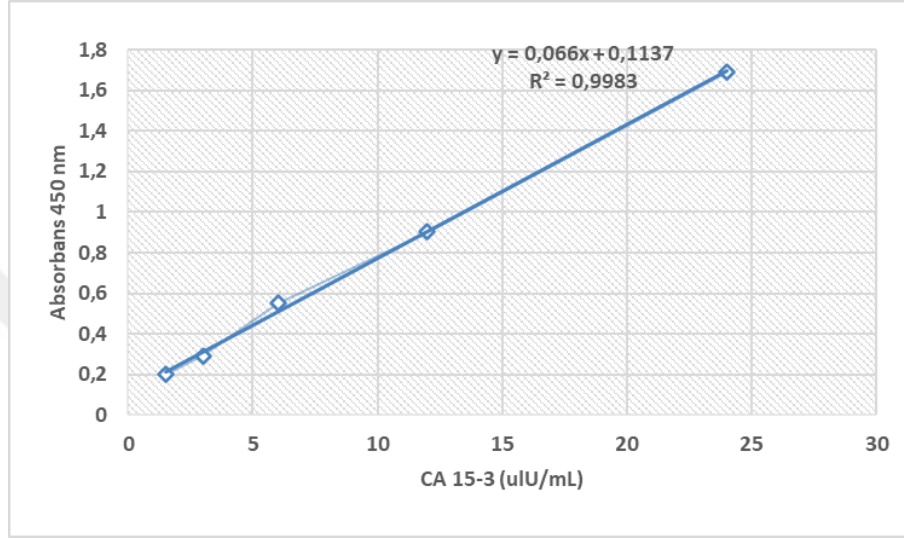
Serum TIMP-1 seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (Elabscience, Katalog no: E-EL-R0540) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/mL olarak hesaplandı (Şekil 28).



Şekil 28. TIMP-1 standart grafiği

6.5.9.7. Serum Kanser Antijeni 15-3 (CA 15-3) Seviyelerinin Belirlenmesi

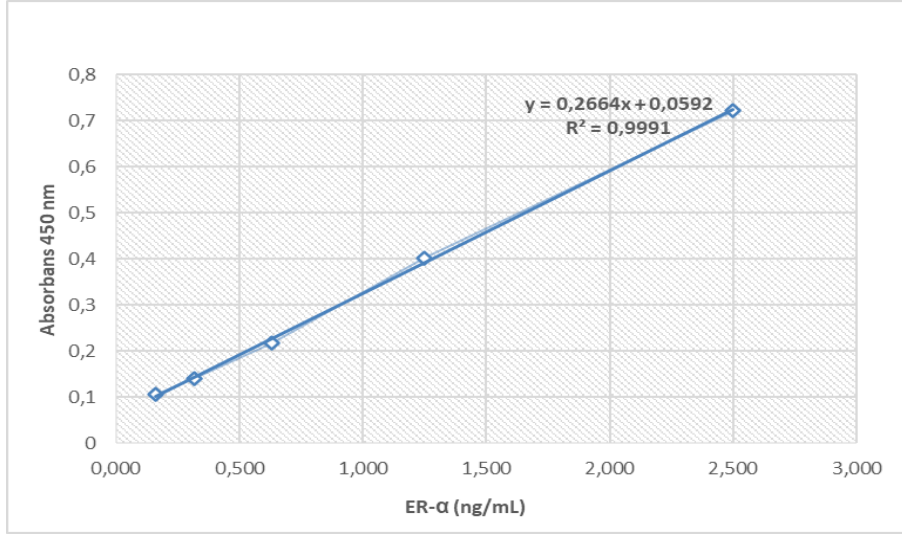
Serum CA 15-3 seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (BT-LAB, Katalog no: E1139Ra) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ulU/mL olarak hesaplandı (Şekil 29).



Şekil 29. CA 15-3 standart grafiği

6.5.9.8. Serum Östrojen Reseptörü- α (ER- α) Seviyelerinin Belirlenmesi

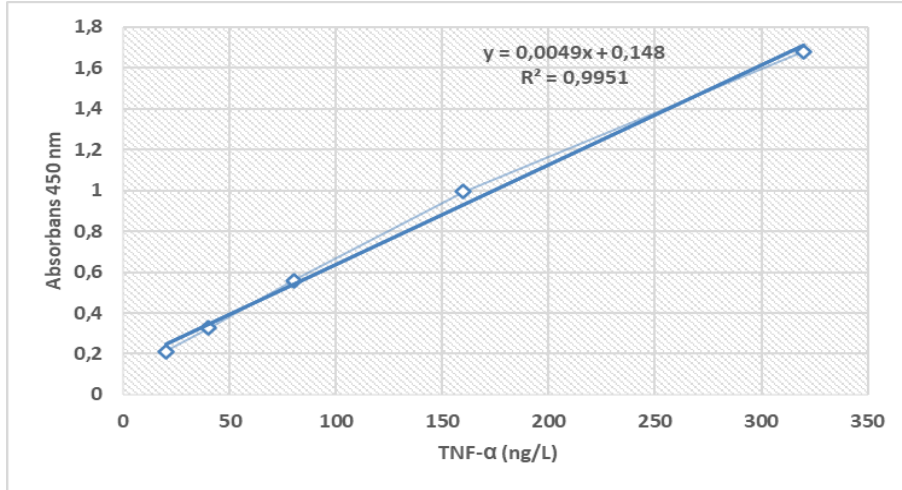
Serum ER- α seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (Elabscience, Katalog no: E-EL-R1006) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/mL olarak hesaplandı (Şekil 30).



Şekil 30. ER-α standart grafiği

6.5.9.9. Serum Tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum TNF-α seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (BT-LAB, Katalog no: E0764Ra) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/L olarak hesaplandı (Şekil 31).

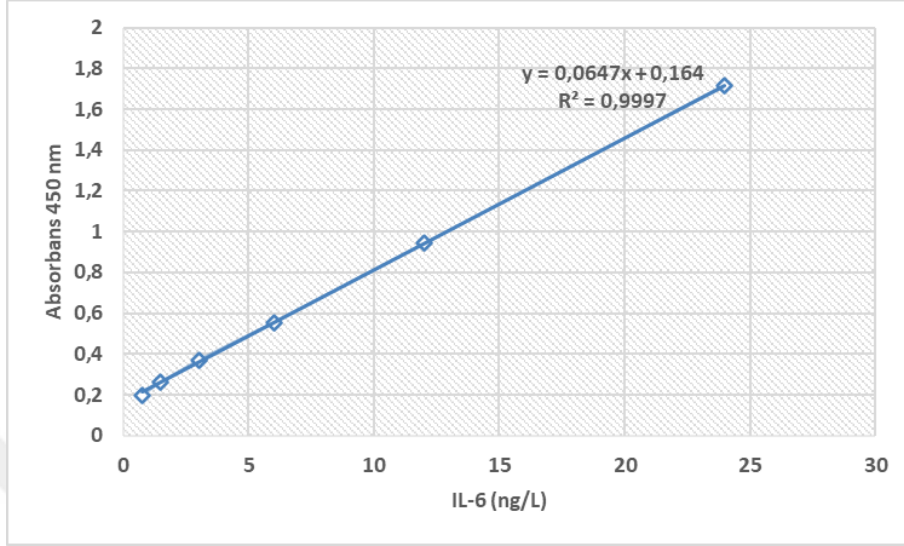


Şekil 31. TNF-α standart grafiği

6.5.9.10. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum IL-6 seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (BT-LAB, Katalog no: E0135Ra) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de

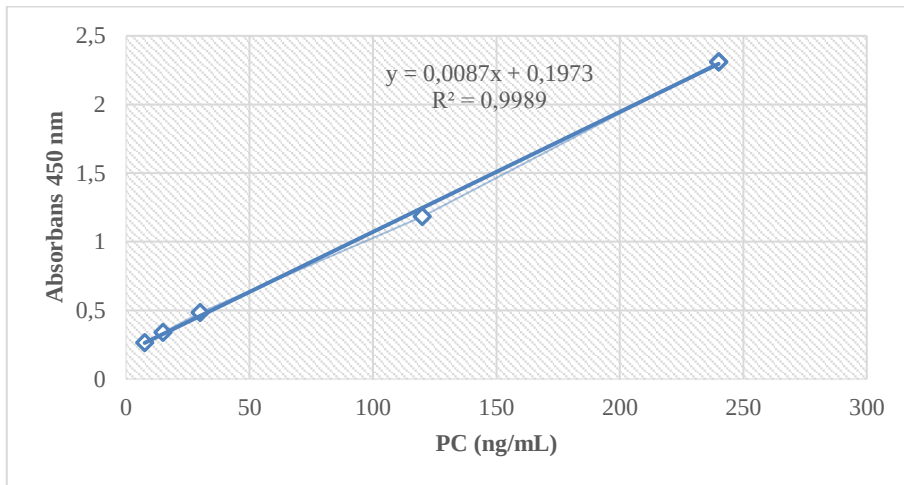
spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/L olarak hesaplandı (Şekil 32).



Şekil 32. IL-6 standart grafiği

6.5.9.11. Serum Protein Karbonil (PC) Seviyelerinin Belirlenmesi

Serum PC seviyeleri ticari olarak satılan ELISA kiti (BT-LAB, Katalog no: E0870Ra) ile üretici firma önerileri doğrultusunda belirlendi. 450 nm’de spektrofotometrik okuma yapıldı, veriler oluşturulan standart grafik aracılığıyla ng/mL olarak hesaplandı (Şekil-33).



Şekil 33. PC standart grafiği

6.5.10. Histolojik Doku Takip İşlemleri

Meme dokularının histolojik çalışmaları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

6.5.10.1. Hematoksilen–Eozin Boyama Yöntemi

Sıçanlardan çıkarılan meme bezi dokularına ait örnekler, 1.5 cm³ hacminde trimlenerek 10% fosfat tamponlu formalin (Merck KGAA, Darmstadt, Almanya) solusyonunda 24-36 saat boyunca bekletilerek fiksasyon işlemi uygulandı. Fiksasyon aşamasından sonra doku takip kasetlerine (Isolab GmbH, Almanya) konulan numuneler rutin histolojik takip prosedürleri için tam otomatik doku takip cihazı kullanılarak (Shendon Citedel 2000, Thermo Scientific, Almanya) sırası ile dehidrasyon (artan etanol serisi-%50, %70, %80, %90, %96, %100, Merck KGAA, Darmstadt, Almanya), mordanlama aşaması (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya), yumuşak parafine gömme (Merck KGAA, Darmstadt, Almanya) ve son olarak sert parafinde (Merck KGAA, Darmstadt, Almanya) iki saat boyunca bekletilme işlemleri sırasıyla gerçekleştirildi (Merck KGAA, Darmstadt, Almanya). Histolojik rutin doku takibinin ardından doku gömme cihazında (Leica 1150 EG, Leica Biosystems, Almanya) numuneler sert parafin kullanılarak doku gömme kasetlerine (Isolab GmbH, Almanya) gömüldü. Elde edilen meme bezi dokusuna ait parafin bloklardan döner mikrotom (Leica RM2525, Lecia Biosystems, Almanya) ile 3-4 µm kalınlığında kesitler alınarak Harris hematoksilen and Eosin G (H&E; Merck KGAA, Darmstadt), (Isolab GmbH, Almanya) ile boyandı.

6.5.10.2. İmmünohistokimyasal (IHC) Analiz

Çalışmamızda apoptotik hücreleri belirlemek için Kaspaz-3 (rabbit polyclonal, ab32351, Abcam, Birleşik Krallık), hücre proliferasyonunu gözlemlemek için Ki-67 primer antikorları (rabbit polyclonal, ab15580, Abcam, Birleşik Krallık) ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu DNA hasarını belirlemek için 8-OHdG primer antikorları (rabbit polyclonal, BS-1278R, Thermo Scientific, Almanya) kullanıldı. Primer antikor ile beraber sekonder antikor (Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP), ab205718, Abcam, Birleşik Krallık) kitleri kullanıldı.

Meme dokusuna ait kesitler üretici firmanın klavuzuna uygun olarak deparafinizasyon işlemi, ardından Leica IHC/ISH (Leica Biosystems, Leica, Almanya) cihazı kullanılarak sırası ile antijen yeniden canlandırma prosedürü uygulandıktan sonra primer ve sekonder antikorlar ile 60 dk inkübe edildi. Meme dokusuna ait kesitler diaminobenzidin tetrahidroklorür (LeicaltraviewDAB, Leica Biosystems, Almanya) ve Harris hematoksilen ile boyandı (Merck KGAA, Darmstadt, Almanya).

6.5.10.3. Semi-kantitatif Analiz

Kaspaz-3, Ki-67 ve 8-OHdG pozitifliği gösteren meme bezi epitel hücreleri Tablo 15’de gösterildiği gibi skorlandı. Çalışmanın deney grupları, körleştirilmiş çift kör histopatolog tarafından analiz edildi. Her bir preparatta 30 farklı alan rastgele olarak seçilerek skorlandı.

Tablo 15. İmmün-Pozitiflik skorlaması

Skor	Bulgu
0	-den az <5%
1	arasında 6%-25%
2	arasında 26%-50%
3	-den fazla >50%

6.5.11. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistics Program for Social and Science) 18.0.1 istatistik programına yüklenerek istatistiksel analizler yapıldı. Biyokimyasal, histopatolojik ve immünohistokimyasal analizler ile elde edilen veriler Shapiro-Wilk test, Skewness-Kurtois değerleri, Q-Q plot ve Levene testleri ile verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Parametrik veriler Aritmetik ortalama + Standart hata olarak, ifade edildi. Normal dağılıma uyan veriler için gruplar arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı One-Way ANOVA ve Tukey/LSD testleri ile değerlendirildi. Parametrik olmayan veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık [ortanca (%25-%75)] şeklinde ifade edildi. Bonferroni ve Kruskal-Wallis (ikili karşılaştırılma için Mann-Whitney U testi) testine göre ile analiz edildi.

İstatistiksel olarak anlamlılık derecesi $p < 0.05$ kabul edildi.

7. BULGULAR

7.1. Sıçanların Vücut Ağırlığı Değişimi

Çalışma süresince sıçanların toplam vücut ağırlığı artışı, haftada bir kez ölçüldü ve kaydedildi (Şekil-34). Çalışmanın başlangıcında tüm gruplardaki sıçanların ilk kiloları ölçüldüğünde gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı görüldü.



Şekil 34. Sıçanların ağırlık ölçümü

Sıçanların son kiloları kıyaslandığında, K grubu ile MNU grubu ($p=0.001$), MNU grubu ile TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 grupları ($p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.000$, sırasıyla) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edildi.

% kilo alımı = (Son kilo - İlk kilo) / İlk kilo * 100 formülü ile hesaplandı. Yüzde kilo alımları kıyaslandığında; K grubu ile MNU ($p=0.001$) grubu, MNU grubu ile TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 grupları ($p=0.003$, $p=0.000$, $p=0.001$, sırasıyla) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlendi. En fazla kilo artışının BÇ-50 grubunda, en az kilo artışının ise MNU grubunda olduğu belirlendi.

Tablo 16 ve Şekil 35'de çalışmanın başlangıcında ve sonunda sıçanların ölçülen vücut ağırlığı ve hesaplanan % kilo alımları verildi.

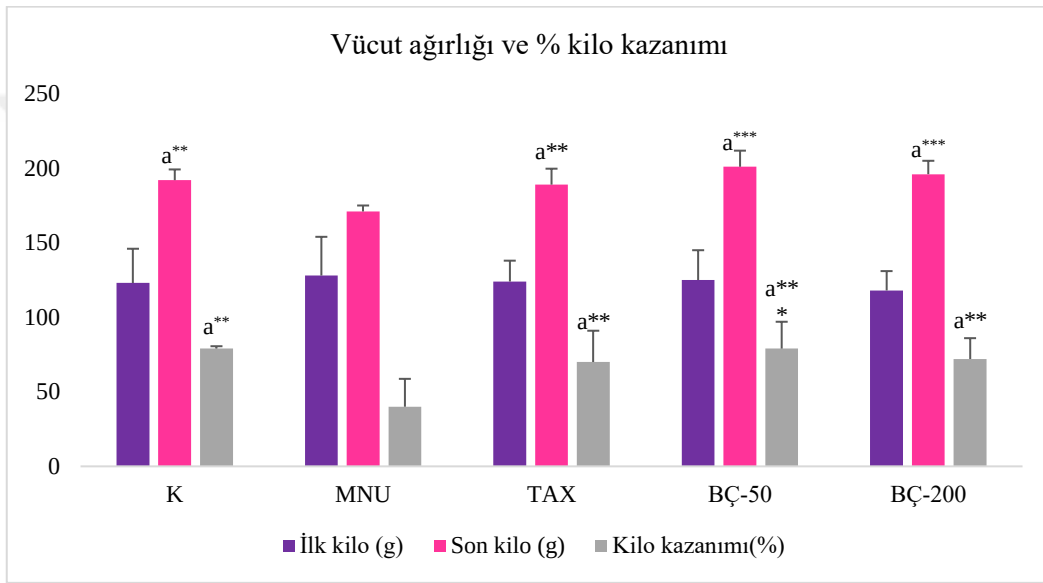
Tablo 16. Vücut ağırlığı ve % kilo alımı

Çalışma Grupları	Vücut Ağırlığı ve % Kilo Alımı		
	¹ İlk Kilo (g)	² Son Kilo (g)	² Kilo Kazanımı (%)
K	123 (23)	192± 3.2 ^{a**}	79±0.8 ^{a**}
MNU	128 (26)	171±1.6	40±7.6
TAX	124 (14)	189±3.8 ^{a**}	70±7.4 ^{a**}
BÇ-50	125 (20)	201±3.3 ^{a***}	79±6.1 ^{a***}
BÇ-200	118 (13)	196±2.9 ^{a***}	72±4.5 ^{a**}

^a: $p < 0.01$, ^{a***}: $p < 0.001$

^a : MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı

¹One-way ANOVA, LSD; ²Kruskal Wallis



Şekil 35. Vücut ağırlığı ve % kilo alımı

^a: $p < 0.01$, ^{a***}: $p < 0.001$

^a: MNU grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı

7.2. Biyokimyasal Bulgular

7.2.1. Beyaz Çay Ekstraktlarının Toplam Fenolik ve Flavonoid Madde Miktarı, HPLC Analiz Sonuçları

Toplam fenolik madde miktarı, gallik asit kullanılarak oluşturulan standart grafik ile 226±3,13 mg GA/g kuru ağırlık olarak belirlendi.

Toplam flavonoid madde miktarı, kuersetin kullanılarak oluşturulan standart grafik ile 10,6±2,8 mg Q/g kuru ağırlık olarak tespit edildi.

Çalışmada kullanılan BÇ ekstraktlarının HPLC analizi, toplam kateşin içeriğinin %12,74 olduğu ve bunun %9,2'sinin EGCG olduğunu ortaya koydu. Ekstraktların HPLC analiz sonuçları Tablo 17’de verildi.

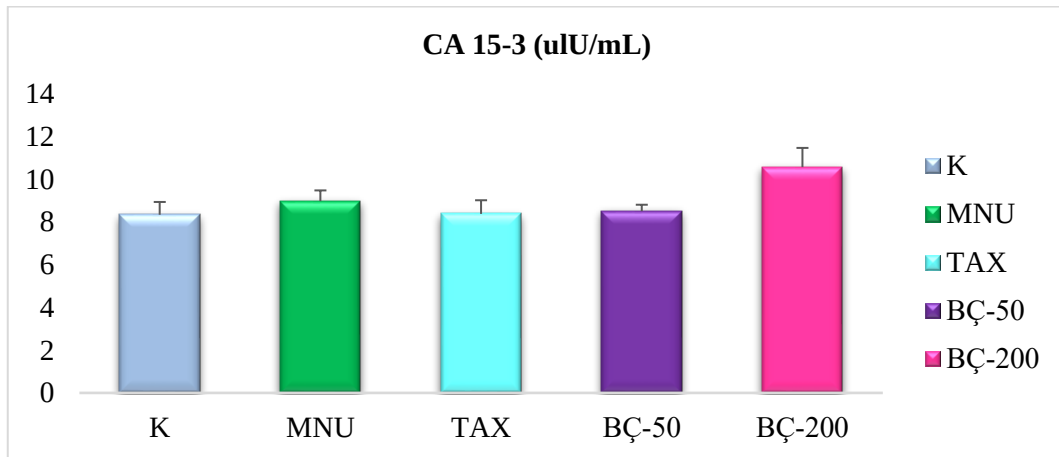
Tablo 17. Beyaz çay ekstraktlarının HPLC analizi sonuçları

Beyaz Çay Analiz (HPLC) Sonuçları	
	% Kuru Madde
Gallik asit	0,11
Kafein	5,01
EGC	0,38
C	0,00
EC	0,87
EGCG	9,20
ECG	2,28
Toplam Kateşin (EGC+EC+EGCG+ECG)	12,74

7.2.2. Serum Numunelerinin Analiz Sonuçları

7.2.2.1. Serum Kanseri Antijeni 15-3 (CA 15-3) Seviyeleri

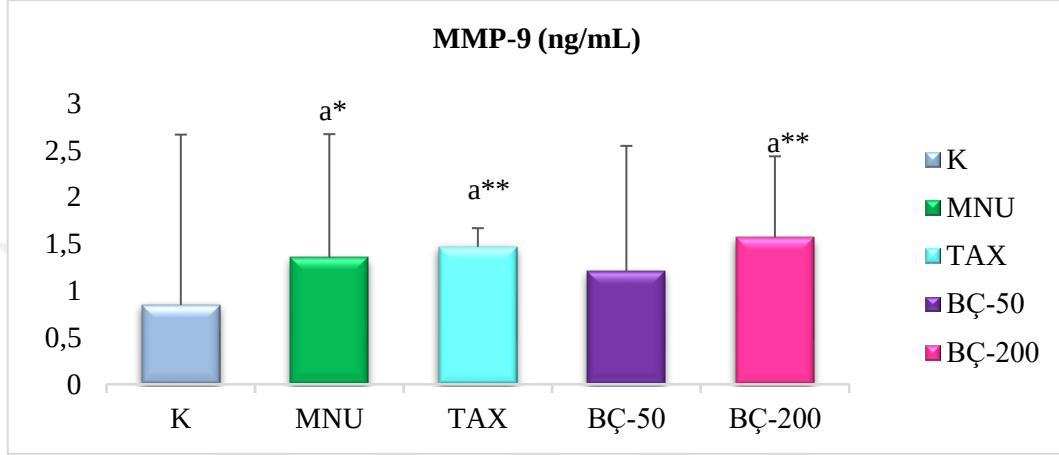
Serum CA 15-3 seviyeleri; K grubuna göre MNU grubunda daha yüksekti. MNU grubuna göre; TAX ve BÇ-50 gruplarının CA 15-3 seviyeleri daha düşük, BÇ-200 grubunda ise daha yüksekti. Fakat serum CA 15-3 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-36).



Şekil 36. Serum CA 15-3 (uIU/mL) düzeyleri

7.2.2.2. Serum Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) Seviyeleri

Serum MMP-9 seviyeleri kıyaslandığında; K grubu ile MNU, TAX ve BÇ-200 grupları ($p=0.035$, $p=0.009$, $p=0.004$, sırasıyla) arasında anlamlı farklılık vardı. MNU grubu ile kıyaslandığında BÇ-50 grubunda MMP-9 seviyeleri daha düşük, TAX ve BÇ-200 gruplarında ise yüksekti fakat farklar anlamlı değildi (Şekil 37).



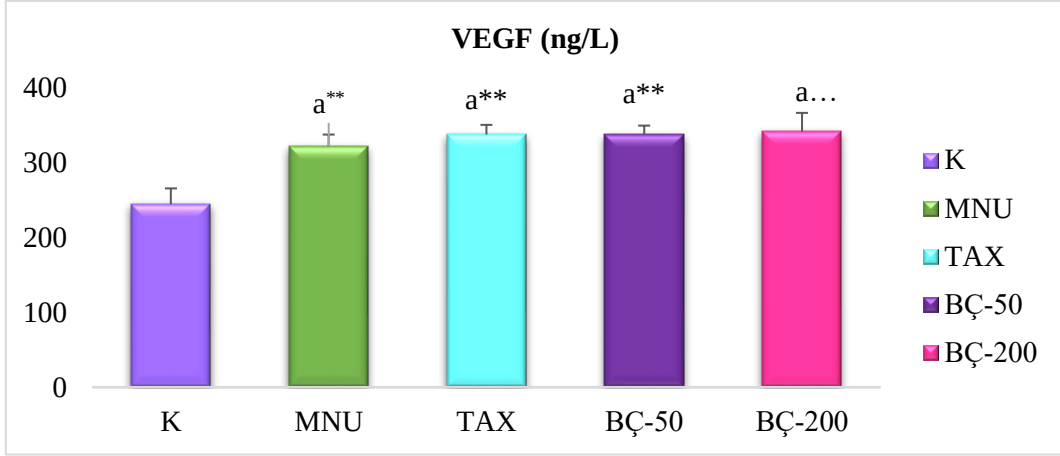
Şekil 37. Serum MMP-9 (ng/mL) düzeyleri

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

a: K grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

7.2.2.3. Serum Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF) Seviyeleri

Serum numunelerinde vaskülarizasyonu belirlemek için, VEGF seviyeleri ölçüldü. Serum VEGF seviyeleri kıyaslandığında; K grubuna göre tüm gruplarda VEGF seviyeleri daha yüksekti. K grubu ile MNU, TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 ($p=0.007$, $p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.000$, sırasıyla) grupları arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Şekil-38).



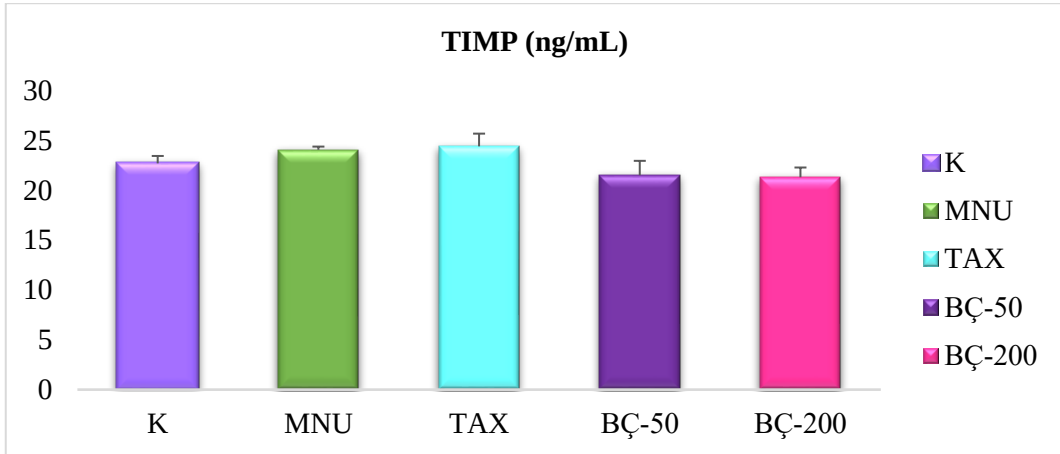
Şekil 38. Serum VEGF (ng/L) düzeyleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

a: K grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı

7.2.2.4. Serum Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri-1 (TIMP-1) Seviyeleri

Serum TIMP-1 seviyeleri; K grubu ile kıyaslandığında MNU ve TAX gruplarında yüksek; BÇ-50 ve BÇ-200 gruplarında ise daha düşüktü. Ancak gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil-39).

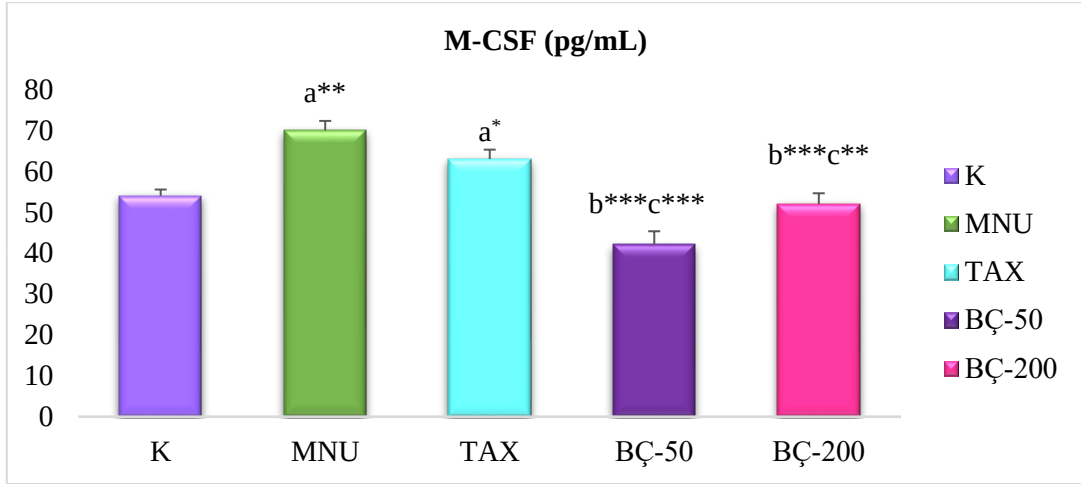


Şekil 39. Serum TIMP-1 (ng/mL) düzeyleri

7.2.2.5. Serum Makrofaj-koloni uyarıcı faktör (M-CSF) Seviyeleri

Serum M-CSF seviyeleri; K grubu ile kıyaslandığında MNU ($p=0.001$) ve TAX ($p=0.049$) gruplarında anlamlı derecede yüksekti. MNU grubu ile

kıyaslandığında TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 gruplarında M-CSF seviyeleri düşüktü fakat sadece BÇ-50 ($p=0.000$) ve BÇ-200 ($p=0.000$) grupları arasında anlamlı bir farklılık vardı. TAX grubu ile kıyaslandığında M-CSF seviyeleri BÇ-50 ($p=0.000$) ve BÇ-200 ($p=0.008$) gruplarında anlamlı derecede düşüktü. En düşük M-CSF değerlerinin beyaz çay gruplarında olduğu tespit edildi (Şekil-40).

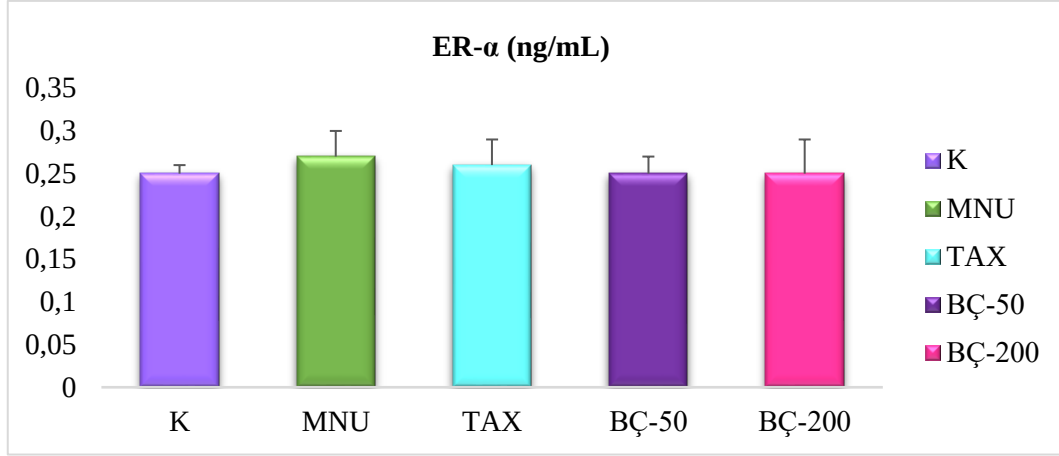


Şekil 40. Serum M-CSF (pg/mL) düzeyleri
*: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

- a:** K grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı,
- b:** MNU grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı,
- c:** TAX grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli derecede farklı.

7.2.2.6. Serum Östrojen Reseptörü- α (ER- α) Seviyeleri

ER- α seviyeleri kıyaslandığında; MNU grubunda ER- α seviyelerinin tüm gruplardan daha yüksek olduğu, K ve BÇ gruplarında aynı düzeylerde olduğu fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi (Şekil-41).



Şekil 41. Serum ER-α (ng/mL) düzeyleri

Serum CA 15-3, VEGF, M-CSF, MMP-9, ER-α ve TIMP-1 seviyeleri Tablo 18’de verildi.

Tablo 18. Serum MMP-9, CA 15-3, VEGF, TIMP-1, ER-α ve M-CSF düzeyleri

Çalışma Grupları	Ölçülen Parametreler					
	¹ CA 15-3 (uIU/mL)	¹ MMP-9 (ng/mL)	¹ VEGF (ng/L)	¹ TIMP-1 (ng/mL)	¹ M-CSF (pg/mL)	² ER-α (ng/mL)
K	8.34±0.6	0.85±1.82	245±21	22.7±0.74	54±1.55	0.25 (0.01)
MNU	8.98±0.5	1.35±1.32 ^{a*}	322±16 ^{a**}	24.06±0.32	70±2.32 ^{a**}	0.27 (0.03)
TAX	8.38±0.64	1.47±0.2 ^{a**}	338±13 ^{a*}	24.4±1.28	63±2.3 ^{a*}	0.26 (0.03)
BÇ-50	8.51±0.3	1.21±1.34	338±12 ^{a**}	21.5±1.45	42±3.34 ^{b***c**}	0.25 (0.02)
BÇ-200	10.57±0.9	1.57±0.75 ^{a***}	342±25 ^{a***}	21.3±0.98	52±2.63 ^{b***c**}	0.25 (0.04)

*: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

b: MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

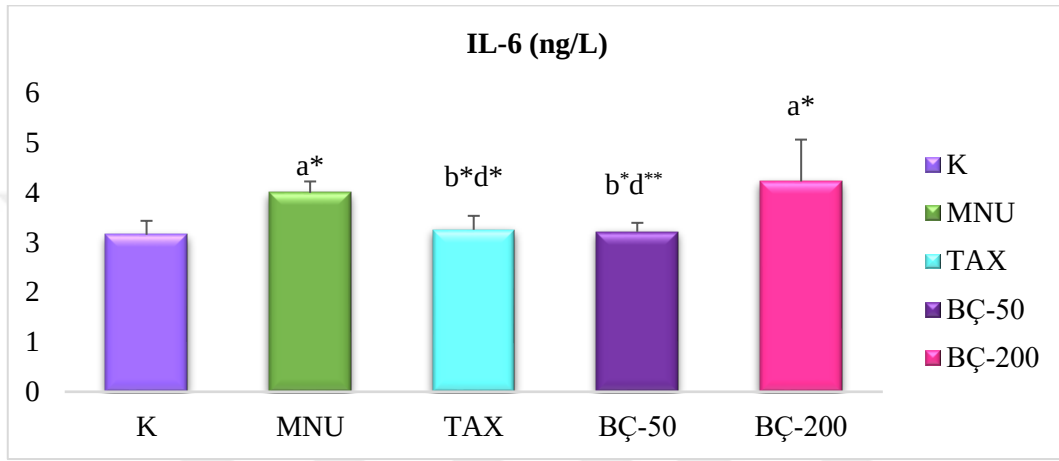
c: TAX grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

¹One-way ANOVA, LSD; ²Kruskal Wallis

7.2.2.7. Serum İnterlökin-6 (IL-6) Seviyeleri

Serum IL-6 seviyeleri kıyaslandığında; K grubuna göre, MNU ve BÇ-200 ($p=0.019$, $p=0.02$, sırasıyla) gruplarında anlamlı olarak yüksekti. MNU grubuyla

kıyaslandığında; TAX ve BÇ-50 ($p=0.025$, $p=0.020$, sırasıyla) gruplarında anlamlı olarak düşüktü. MNU grubunda artan IL-6 düzeylerinin TAX ve BÇ-50 gruplarında azaldığı belirlendi. BÇ-200 grubuyla kıyaslandığında; TAX ve BÇ-50 ($p=0.002$, $p=0.001$, sırasıyla) gruplarında IL-6 seviyeleri anlamlı derecede düşüktü. Tedavi grupları arasında en düşük IL-6 seviyelerinin BÇ-50 grubunda olduğu tespit edildi (Şekil-42).



Şekil 42. Serum IL-6 (ng/L) düzeyleri

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$

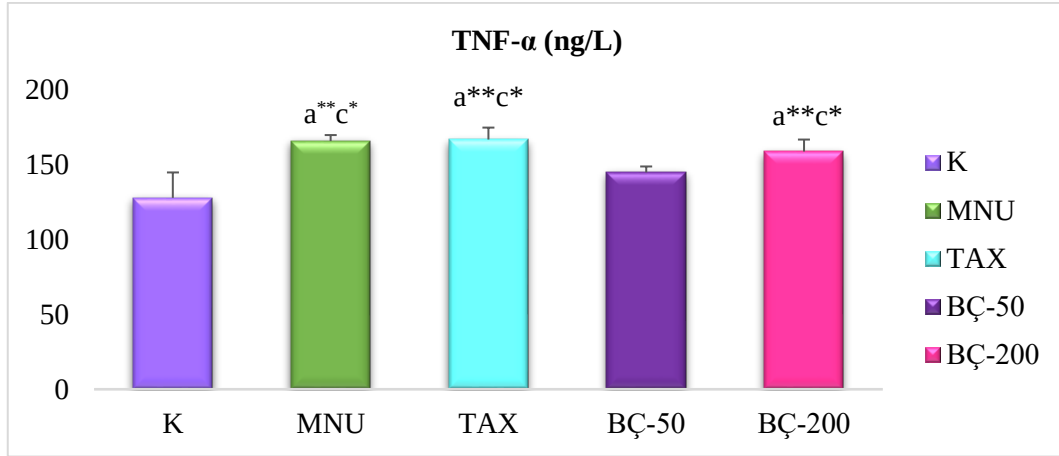
a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

b: MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

d: BÇ-200 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

7.2.2.8. Serum Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α) Seviyeleri

Serum TNF- α düzeyleri; K grubu ile kıyaslandığında MNU, TAX ve BÇ-200 ($p=0.005$, $p=0.001$, $p=0.004$, sırasıyla) gruplarında anlamlı derecede yüksekti. BÇ-50 grubuyla kıyaslandığında MNU, TAX ve BÇ-200 ($p=0.041$, $p=0.011$, $p=0.04$, sırasıyla) gruplarında anlamlı derecede yüksekti. Tedavi grupları arasında en düşük TNF- α seviyelerinin BÇ-50 grubunda olduğu tespit edildi (Şekil-43).



Şekil 43. Serum TNF- α (ng/L) düzeyleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

c: BÇ-50 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

Serum IL-6 ve TNF- α seviyeleri Tablo-19'da verildi.

Tablo 19. IL-6 ve TNF- α düzeyleri

Çalışma Grupları	Ölçülen parametreler	
	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)
K	3.15 $\pm$ 0.28	128 $\pm$ 17
MNU	3.99 $\pm$ 0.23 ^{a*}	166 $\pm$ 4 ^{a**c*}
TAX	3.25 $\pm$ 0.28 ^{b*d**}	172 $\pm$ 8 ^{a**c*}
BÇ-50	3.21 $\pm$ 0.18 ^{b*d**}	140 $\pm$ 4
BÇ-200	4.22 $\pm$ 0.84	164 $\pm$ 8 ^{a**c*}

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$

a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

b: MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

c: BÇ-50 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

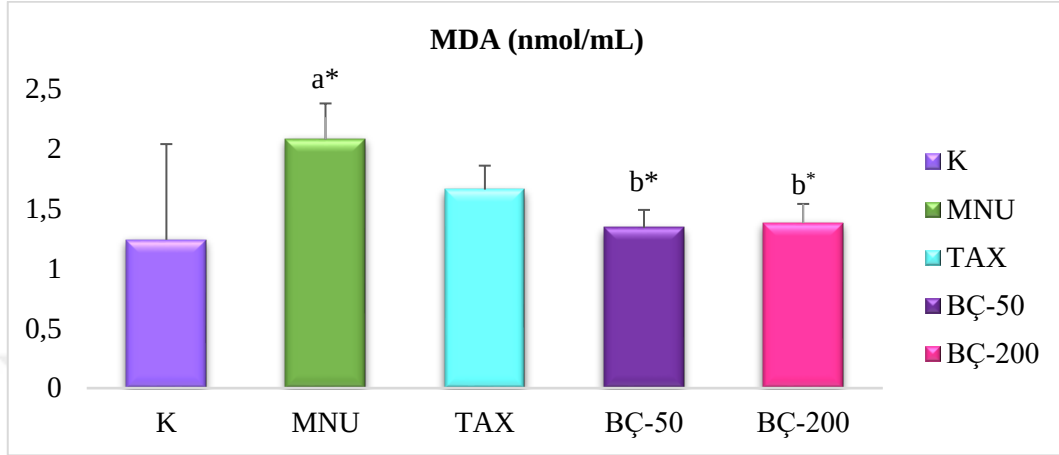
d: BÇ-200 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

One-way ANOVA, LSD

7.2.2.9. Serum MDA Seviyeleri

Çalışma gruplarının serum MDA seviyeleri; K grubu ile kıyaslandığında MNU grubunda ($p=0.01$) anlamlı derecede yüksekti. MNU grubu ile kıyaslandığında TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 gruplarında MDA seviyeleri düştü fakat sadece BÇ-50 ve BÇ-

200 ($p=0.013$, $p=0.023$, sırasıyla) grupları arasında anlamlı farklılık vardı. Tedavi grupları arasında en düşük MDA seviyelerinin beyaz çay gruplarında olduğu tespit edildi (Şekil-44).



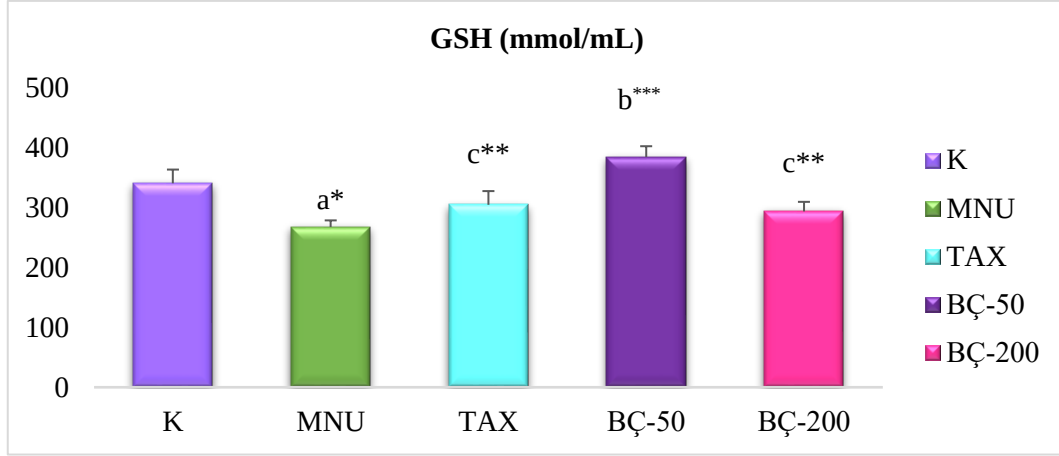
Şekil 44. Serum MDA (nmol/mL) düzeyleri
*: $p<0,05$

a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı

b: MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

7.2.2.10. Serum GSH Seviyeleri

Serum GSH seviyeleri; K grubuna göre MNU ($p=0.029$) grubunda anlamlı derecede yüksekti. MNU grubu ile kıyaslandığında TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 gruplarında GSH seviyeleri yüksekti fakat sadece BÇ-50 grubu ($p=0.000$) ile anlamlı olarak fark vardı. BÇ-50 grubu ile kıyaslandığında, TAX ve BÇ-200 ($p=0.005$, $p=0.001$, sırasıyla) gruplarında GSH seviyeleri anlamlı olarak düşüktü. En yüksek GSH seviyelerinin BÇ-50 grubunda olduğu tespit edildi (Şekil-45).



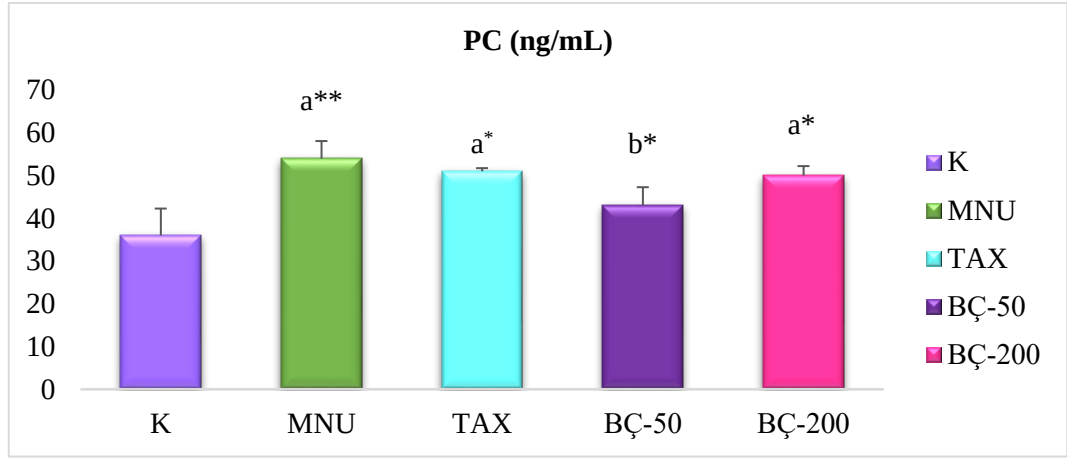
Şekil 45. Serum GSH (mmol/mL) düzeyleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

- a:** K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,
- b:** MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,
- c:** BÇ-50 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

7.2.2.11. Serum Protein Karbonil (PC) Seviyeleri

Serum PC düzeyleri; K grubu ile kıyaslandığında MNU, TAX ve BÇ-200 ($p=0.003$, $p=0.019$, $p=0.027$, sırasıyla) gruplarında anlamlı olarak yüksekti. MNU grubu ile kıyaslandığında TAX, BÇ-50 ve BÇ-200 gruplarında PC seviyeleri düşüktü, fakat sadece BÇ-50 ($p=0.046$) grubu ile anlamlı farklılık vardı. Tedavi grupları arasında en düşük PC seviyelerinin BÇ-50 grubunda olduğu tespit edildi (Şekil-46).



Şekil 46. Serum PC (ng/mL) düzeyleri

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

b: MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

Serum MDA, GSH ve PC seviyeleri Tablo-20’de verildi.

Tablo 20. Serum MDA, GSH ve PC düzeyleri

Çalışma Grupları	Ölçülen parametreler		
	MDA (nmol/mL)	GSH (μ mol/mL)	PC (ng/mL)
K	1.24 $\pm$ 0.8	341 $\pm$ 23	36 $\pm$ 6.3
MNU	2.08 $\pm$ 0.3 ^{a*}	268 $\pm$ 11 ^{a*}	54 $\pm$ 4.1 ^{a**}
TAX	1.66 $\pm$ 0.2	305 $\pm$ 23 ^{c**}	51 $\pm$ 0.76 ^{a*}
BÇ-50	1.34 $\pm$ 0.15 ^{b*}	385 $\pm$ 18 ^{b***}	43 $\pm$ 4.3 ^{b*}
BÇ-200	1.38 $\pm$ 0.16 ^{b*}	294 $\pm$ 16 ^{c**}	50 $\pm$ 2.24 ^{a*}

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

a: K grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

b: MNU grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı,

c: BÇ-50 grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı.

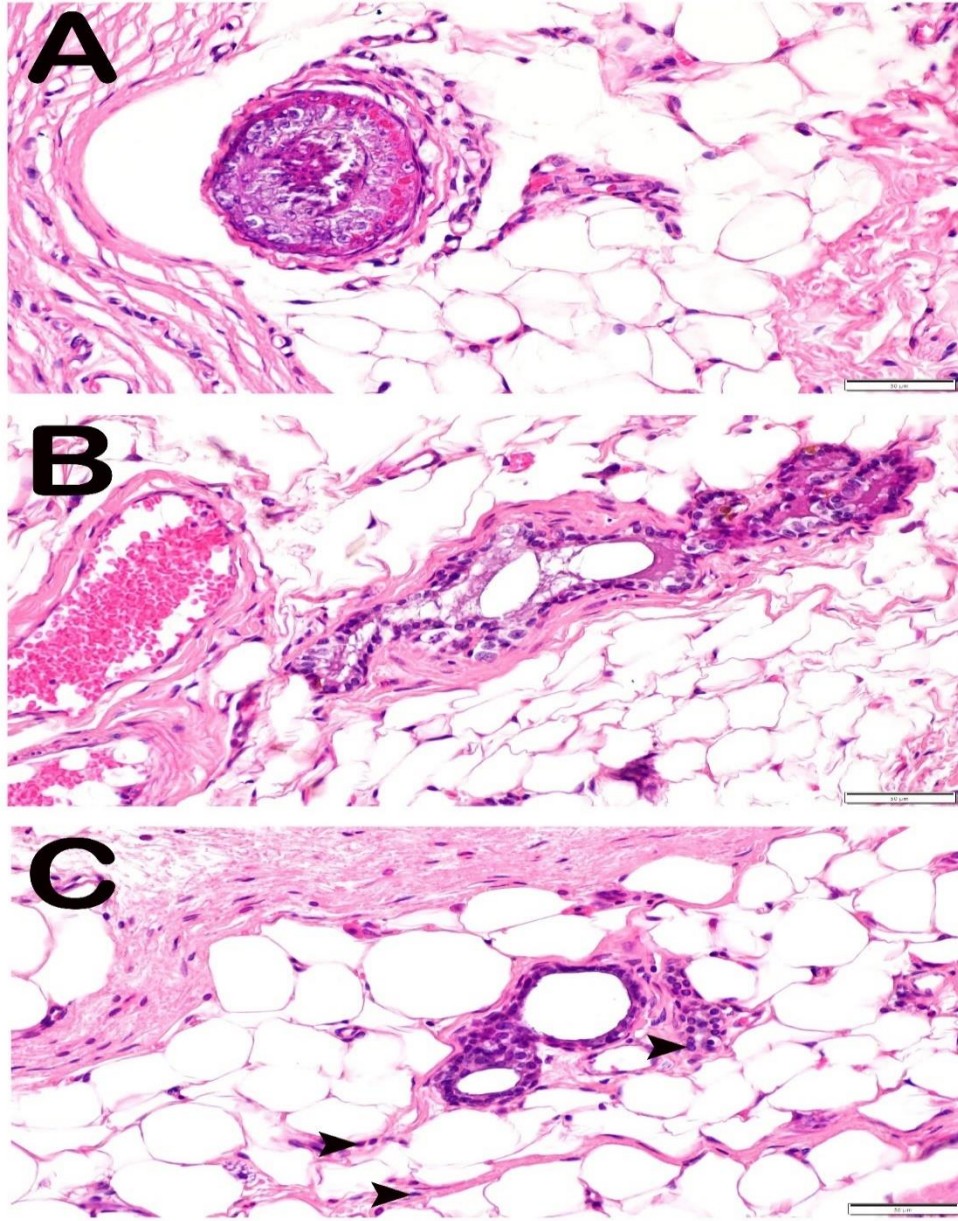
One-way ANOVA, LSD.

7.3. Histopatolojik Bulgular

MNU uygulanmış gruplara ait meme bezi kesitlerinde gözlenen kanser çeşitleri patoloji tanılama kılavuzlarına uygun olarak Tablo 21’de gösterildiği gibi olduğu belirlendi. Harris hematoksilin ve Eozin G (H+E) ile boyanan meme bezi dokusuna ait kesitler, ışık mikroskobu altında incelendiğinde deneklerin %62’sinde, meme bezinde hiperplazik epitel hücrelerinin bez lümenini doldurarak duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipi kanser olduğu saptandı (Tablo 21, Şekil 47a). Bunun yanında, deneklerin %28’inde hiperplazik epitel hücrelerinin meme bezinin lümeni ile beraber çevre dokulara yayılarak invaziv duktal karsinom (IDC) tipi kanser olduğu gözlemlendi (Tablo 21, Şekil 47b). Deneklerin %10’unda ise hiperplazik meme bezi epitel hücrelerinin meme bezinin çevre dokulara yayılarak invaziv lobular karsinom (ILC) tipi kanser olduğu belirlendi (Tablo 21, Şekil 47c).

Tablo 21. MNU ile indüklenmiş meme kanseri grubunda meme kanseri tipleri

Meme Kanseri Tipi	Yüzdelere
<i>Duktal Karsinom İn Situ (DCIS)</i>	62%
Adenoid kistik	55%
Metaplastik	4%
Lenfoidden zengin stromalı adenokarsinom	3%
<i>İnvaziv Duktal Karsinom (IDC)</i>	28%
Lenfoidden zengin stromalı adenokarsinom	28%
<i>İnvaziv Lobüler Karsinom (ILC)</i>	10%
Lobüler klasik	8%
Mikropapiller	2%

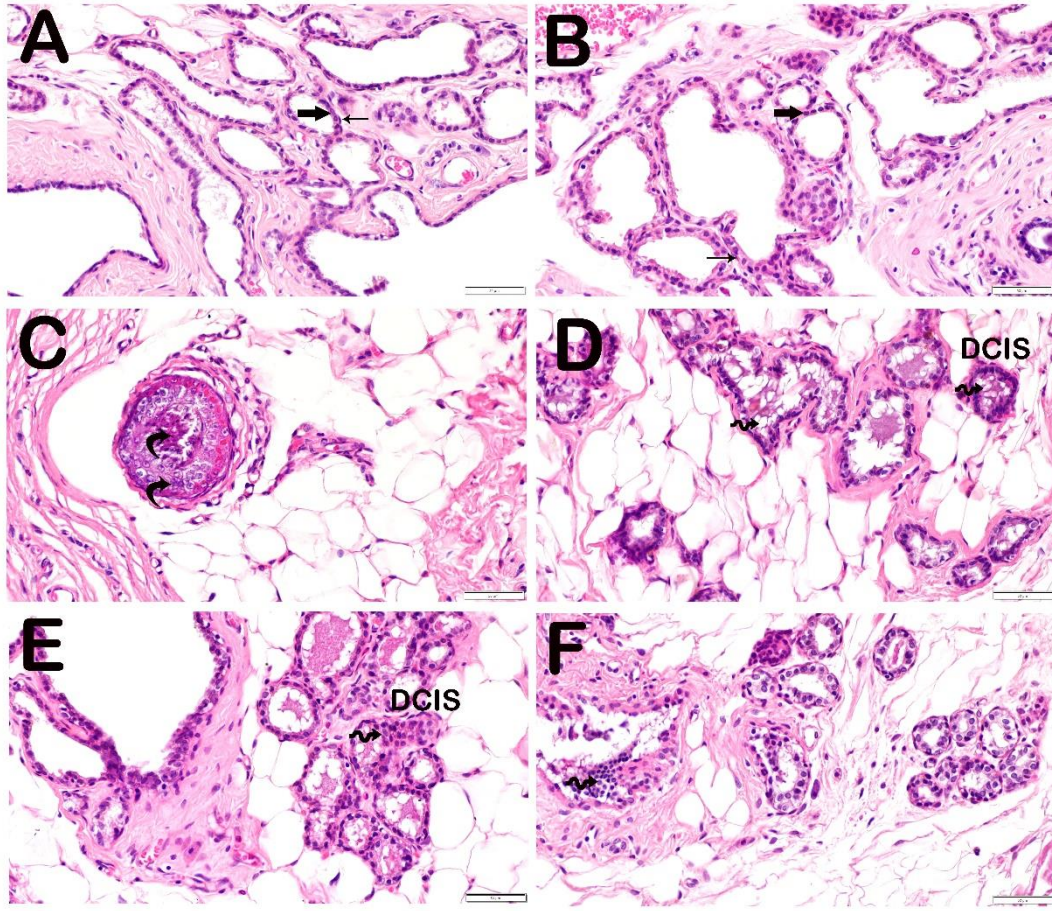


Şekil 47. MNU uygulanmış gruplara ait meme bezi kesitlerinde gözlemlenen kanser çeşitlerinin temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri

A (x20): Meme bezinin hiperplazik epitel hücrelerinin bez lümenini doldurarak duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipi kanser oluşturduğu izlenmekte (deneklerin %62'sinde). **B (x20):** Hiperplazik epitel hücrelerinin meme bezinin lümeni ile beraber çevre dokulara yayılarak invaziv duktal karsinom (IDC) tipi kanser oluşturduğu izlenmekte (deneklerin %28'sinde). **C (x20):** Hiperplazik meme bezi epitel hücrelerinin meme bezinin çevre dokulara yayılarak invaziv lobüler karsinom (ILC) tipi kanser oluşturduğu izlenmekte (deneklerin %10'unda).

H+E ile boyanan kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinde, K grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki epitel hücreler ve miyoepiteliyal hücrelerden oluşan meme bezleri içerdiği gözlemlendi (Şekil 48a-b). Bunun aksine, MNU grubu meme bezlerinin, hiperplazik epitel hücreler içerdiği saptandı. Hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinde yaygın olarak DCIS tipi kanser oluşumları gözlemlendi (Şekil 48c). TAX grubu meme bezlerinde hiperplazik epitel hücrelerin azalmış olduğu (spiral ok) saptandı (Şekil 48d). Benzer olarak, BÇ-50 grubu meme bezlerinde DCIS tipte hiperplazi gösteren epitel hücreleri sayıca azalmış olduğu belirlendi (Şekil 48e). BÇ-200 grubunda hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin aynı şekilde sayıca azalmış olduğu gözlemlendi (Şekil 48f).





Şekil 48. Harris hematoksilen ve Eozin G ile boyanmış meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri

A(x20)-B(x40) Kontrol Grubu: K grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki epitel hücreler (ok) ve mioepiteliyal (ince ok) hücrelerden oluşan meme bezleri izlenmekte. **C(x40) MNU grubu:** Çok sayıda meme bezlerinin hiperplazik epitel hücrelerinin içerdiği gözlenmekte. Hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinde hiperplazik epitel hücrelerin genellikle lümene doldurarak duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipi kanser oluşumları izlenmekte. **D(x40) TAX grubu:** Hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin sayıca azalmış olduğu (spiral ok) gözlenmekte. **E(x40) BÇ-50 grubu:** Duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipte hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin (spiral ok) sayıca azalmış olduğu gözlenmekte. **F(x40) BÇ-200 grubu:** Hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin (spiral ok) sayıca azalmış olduğu gözlenmekte.

7.3.1. İmmünohistokimyasal (IHC) Bulgular

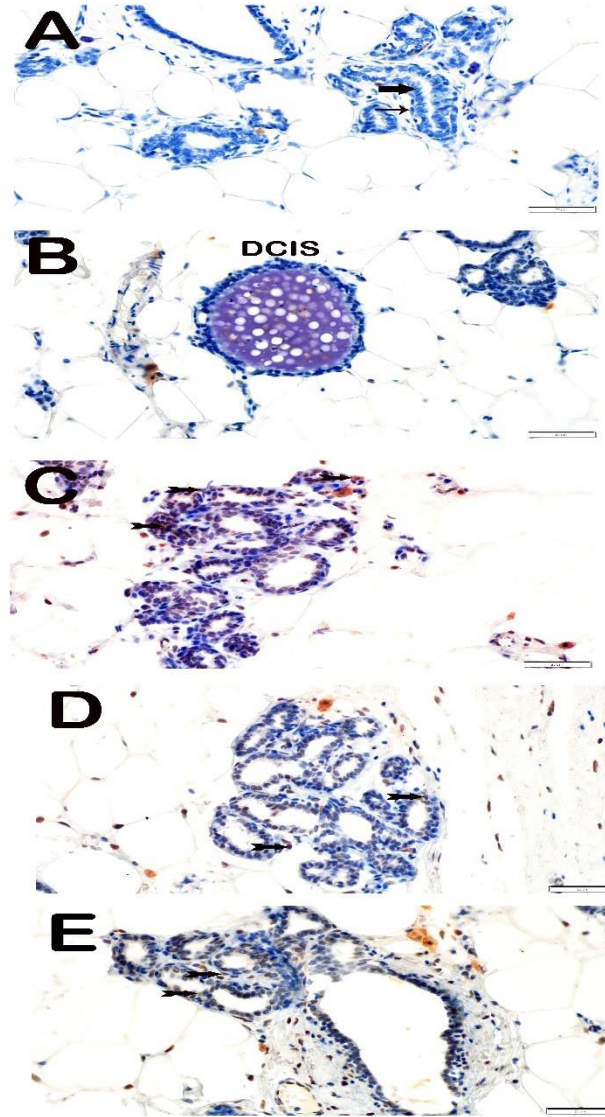
7.3.1.1. Kaspaz-3 Primer Antikoru

Apoptotik epitel hücreleri belirlemek için Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskobu altında incelendiğinde; K grubuna ait kesitlerde, normal yapıdaki Kaspaz-3 negatif epitel hücreler ve miyoepiteliyal hücrelerden oluşan meme bezleri içerdiği gözlemlendi (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 0(0-0.5, Tablo 22, Şekil 49a). Benzer olarak, MNU grubunda DCIS tipi kanser oluşumları gözlenen meme bezlerinde hiperplazik epitel hücrelerinin Kaspaz-3 negatif olduğu belirlendi (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 0(0-1), Tablo 22, Şekil 49b). Bunun aksine TAX grubunda yoğun Kaspaz-3 pozitifliği gösteren apoptotik hiperplazik epitel hücrelerinin sayısında artış olduğu saptandı (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 2(1-2), Tablo 22, Şekil 49c). Benzer olarak BÇ-50 grubunda DCIS tipte hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin Kaspaz-3 pozitifliği gösteren epitel hücrelerinin sayıca artmış olduğu gözlemlendi (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 2(2-2) Tablo 22, Şekil 49d). BÇ-200 grubu meme bezi kesitlerinde Kaspaz-3 pozitifliği gösteren çok sayıda apoptotik hiperplazik epitel hücrelerinin artmış olduğu saptandı (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 2(2-2), Tablo 22, Şekil 49e).

Tablo 22. İmmün Pozitiflik Skoru Sonuçları (medyan(%25-%75 çeyrekler arası aralık))

Gruplar	Kaspaz-3	Ki-67	8-OHdG
Kontrol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)
MNU	0(0-1)	3(2-3) ^a	2(2-3) ^a
TAX	2(1-2) ^{a,b}	0(0-0.5) ^b	1(1-1) ^b
BÇ-50	2(2-2) ^{a,b}	0(0-1) ^b	1(0-1) ^b
BÇ-200	2(2-2) ^{a,b}	0(0-1) ^b	1(0-1) ^b

^aP<0.001 K grubuna kıyasla,
^bP<0.001 MNU grubuna kıyasla,
Bonferroni düzeltmeleri ile Mann Whitney U testi.



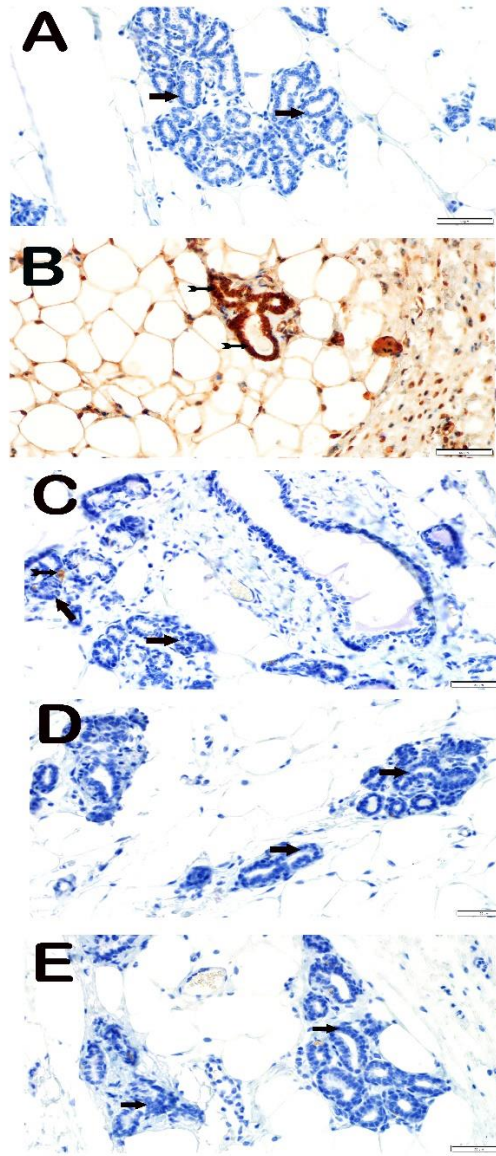
Şekil 49. Primer Kaspaz-3 primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskobu ekran görüntüleri

A(x40) Kontrol Grubu: Kontrol grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki immün-negatif epitel hücreler (ok) ve miyoepiteliyal (ince ok) hücrelerden oluşan meme bezleri izlenmekte (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 0(0-0.5)). **B(x40) MNU grubu:** Duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipi kanser oluşumları gözlemlenen meme bezlerinde, hiperplazik epitel hücrelerinin Kaspaz-3-negatif olduğu gözlenmekte (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 0(0-1)). **C(x40) TAX grubu:** Yoğun Kaspaz-3 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinde (spiral ok) izlenmekte (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 2(1-2)). **D(x40) BÇ-50 grubu:** Duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipte hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin Kaspaz-3 pozitifliği gösteren

(spiral ok) apoptotik epitel hücrelerinin sayıca artmış olduğu gözlenmekte (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 2(2-2)). **E(x40) BÇ-200 grubu:** Kaspaz-3 pozitifliği gösteren çok sayıda hiperplazik epitel hücreleri (spiral ok) olduğu gözlenmekte (Kaspaz-3 pozitiflik skoru: 2(2-2)).

7.3.1.2. Ki-67 Primer Antikoru

Hücre proliferasyonunu gözlemlemek için Ki-67 primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitleri, temsili ışık mikroskobu altında incelendiğinde; K grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki immün-negatif epitel hücrelerden oluşan meme bezleri içerdiği gözlemlendi (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0.5, Tablo 22, Şekil 50a). Bunun aksine, MNU grubunda DCIS tipi kanser oluşumları gözlemlenen meme bezlerinde yoğun Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerin sayıca artmış olduğu saptandı (Ki-67 pozitiflik skoru: 3(2-3) Tablo 22, Şekil 50b). Bunun aksine, TAX grubu meme bezlerinde Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerin sayıca azalmış olduğu gözlemlendi (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0.5), Tablo 22, Şekil 50c). Benzer olarak BÇ-50 grubu meme bezlerinde DCIS tipte Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerin sayıca azalmış olduğu saptandı (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0), Tablo 22, Şekil 50d). BÇ-200 grubu meme bezi kesitlerinde Ki-67 pozitifliği gösteren çok sayıda hiperplazik epitel hücrenin sayıca azalmış olduğu ve yaygın olarak immün-negatif epitel hücrelerinin bulunduğu gözlemlendi (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0), Tablo 22, Şekil 50e).



Şekil 50. Ki-67 primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri

A(x40) Kontrol Grubu: Kontrol grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki Ki-67-negatif epitel hücreler (ok) oluşan meme bezleri izlenmekte (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0)).

B(x40) MNU Grubu: Duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipi kanser oluşumları gözlemlenen meme bezlerinde yoğun Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerinin sayıca artmış olduğu izlenmekte (Ki-67 pozitiflik skoru: 3(2-3)).

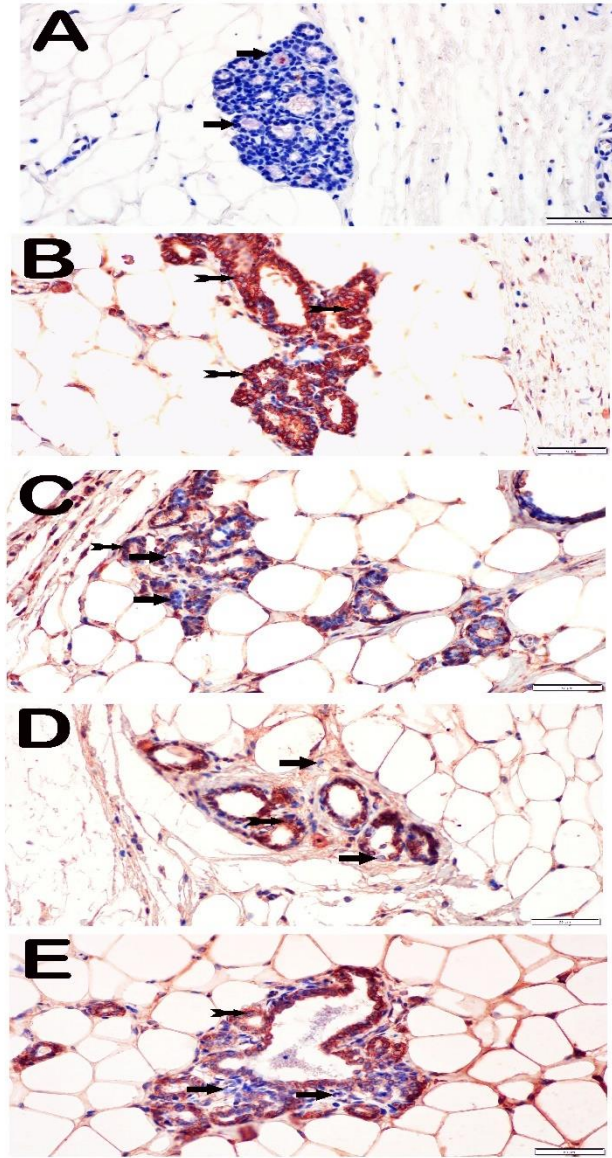
TAX Grubu: Meme bezlerinde Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerinin sayıca azalmış olduğu gözlemlenmekte (spiral ok) izlenmekte (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0.5)).

D(x40) BÇ-50 Grubu: Duktal karsinom *in situ* (DCIS) tipte Ki-67 pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerinin (spiral ok) sayıca azalmış

olduğu gözlenmekte (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0)). **E(x40) BÇ-200 Grubu:** Ki-67 pozitifliği gösteren çok sayıda hiperplazik epitel hücrelerin sayıca azalmış olduğu ve yaygın olarak immün-negatif epitel hücrelerin bulunduğu (ok) gözlenmekte (Ki-67 pozitiflik skoru: 0(0-0)).

7.3.1.3. 8-OHdG Primer Antikoru

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu DNA hasarını belirlemek için, 8-OHdG primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitleri temsili ışık mikroskobu altında incelendiğinde; K grubuna ait kesitlerde normal yapıda immün-negatif epitel hücreler içeren meme bezleri gözlemlendi (8-OHdG pozitiflik skoru: 0(0-0), Tablo 22, Şekil 51a). Bunun aksine, MNU grubu meme bezi kesitlerinde yoğun 8-OHdG pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin sayıca artmış olduğu saptandı (8-OHdG pozitiflik skoru: 2(2-3) Tablo 22, Şekil 51b). MNU grubuna kıyasla, TAX grubu meme bezlerinde 8-OHdG pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerin sayıca azalmış olduğu saptandı (8-OHdG pozitiflik skoru: 1(1-1), Tablo 22, Şekil 51c). Benzer şekilde, BÇ-50 grubu meme bezlerinde 8-OHdG pozitifliği gösteren hiperplazik epitel hücrelerin sayıca azalmış olduğu gözlemlendi (8-OHdG pozitiflik skoru: 1(0-1), Tablo 22, Şekil 51d). BÇ-200 grubu meme bezi kesitlerinde 8-OHdG pozitifliği gösteren çok sayıda hiperplazik epitel hücrenin sayıca azalmış olduğu gözlemlendi (8-OHdG pozitiflik skoru: 1(0-1), Tablo 22, Şekil 51e).



Şekil 51. 8-OHdG primer antikoru ile inkübe edilmiş meme bezi kesitlerinde temsili ışık mikroskopik ekran görüntüleri

A(x40) Kontrol Grubu: K grubuna ait kesitlerde normal yapıdaki immün-negatif epitel hücrelerden (ok) oluşan meme bezleri izlenmekte (8-OHdG pozitiflik skoru: 0(0-0)). **B(x40) MNU grubu:** Yoğun 8-OHdG pozitivitesi gösteren hiperplazik epitel hücreleri içeren meme bezlerinin sayıca artmış olduğu izlenmekte (8-OHdG pozitiflik skoru: 2(2-3)). **C(x40) TAX grubu:** Meme bezlerinde 8-OHdG pozitivitesi gösteren hiperplazik epitel hücrelerin sayıca azalmış olduğu gözlenmekte (spiral ok) (8-OHdG pozitiflik skoru: 1(1-1)). **D(x40) BÇ-50 grubu:** 8-OHdG pozitivitesi gösteren hiperplazik epitel hücrelerin (spiral ok) sayıca azalmış olduğu gözlenmekte (8-OHdG pozitiflik skoru: 1(0-1)). **E(x40) BÇ-200 grubu:** 8-OHdG pozitivitesi gösteren çok

sayıda hiperplazik epitel hücrenin sayıca azalmış olduğu (spiral ok) gözlenmekte (8-OHdG pozitiflik skoru: 1(0-1).



8. TARTIŞMA, SONUÇLAR VE ÖNERİLER

8.1. Tartışma ve Sonuçlar

Meme kanseri, dünya çapında yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip, özellikle kadınları etkileyen bir hastalıktır (Kubatka vd., 2018). Medikal tedaviler meme kanserinin tedavisinde tamamen etkili değildir (Lopes vd., 2017). Son yıllarda bitkisel kaynaklı gıdalara ve bu gıdaların aktif bileşenlerine olan ilgi artmış, özellikle kansere karşı koruyucu etkileri üzerine çalışmalar yapılmıştır (Cragg & Newman, 2005). Günümüzde kanserin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için polifenollerin kullanımı ile ilgili görüş birliğinin sağlanması için bilimsel kanıtlar yetersizdir. Bu nedenle farklı kanser tür ve evrelerinde kullanılacak olan polifenolün türü, kullanım miktarı ve süresinin belirlenmesi için klinik çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir (Alkan & Rakicioglu, 2021).

Dünya çapında çay olarak bilinen *Camellia sinensis*, en eski ve en çok tüketilen içeceklerinden birisidir. Yeşil çayın, antikanser ve antienflamatuar etkileri iyi bilinmektedir (Farhan, 2022). Beyaz çay, diğer çaylarla kıyaslandığında en az işlem görmüş, buna bağlı olarak da içeriğindeki kateşin ve antioksidan bakımından en zengin çaydır. Şimdiye kadar yeşil çay ve başta EGCG olmak üzere kateşinlerle ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, beyaz çay ile ilgili mevcut çalışmalar sınırlıdır. Beyaz çay; çeşitli kanserlere karşı kimyasal bir önleyici olduğu bildirilen, kateşinler içerisinde antiinflamatuar ve anti-kanser potansiyeli en fazla olan EGCG gibi polifenol antioksidanları diğer çaylardan daha yüksek konsantrasyonlarda içermektedir (Liu vd., 2018; Farhan, 2022). Bu bağlamda beyaz çayın, meme kanserinin önlenmesinde kullanılabileceği düşüncesinden yola çıkarak bu çalışmayı planladık. Bulgularımızda, beyaz çayın antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerine ilaveten proliferasyonu inhibe etme, DNA hasarını önleme ve kanser hücresi apoptozunu indüklemeye yoluyla meme kanseri oluşumunu önleyebileceğini göstermektedir.

MNU ile indüklenen tümörler, histolojik ve biyolojik olarak insandaki lezyonlara benzemektedir (Hong Sporn, 1997). Ayrıca literatür taramalarımız sonucunda, daha avantajlı olmasına rağmen i.duk MNU enjeksiyonu ile indüklenmiş meme kanseri modeli ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğunu belirlendi. Bu çalışma,

sıçanlarda MNU ile i.duk indüklenerek oluşturulan meme kanseri modelinde, beyaz çayın meme kanserinin oluşumunu önlemesi üzerine yapılan ilk çalışmadır.

Çay yaprağının toplam fenolik madde içeriği ile antioksidan aktivitesi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu ve çayın antioksidan aktivitesinden esas olarak fenolik bileşiklerin sorumlu olduğu bildirilmiştir (Akbulut vd., 2020). Mevcut çalışmada kullanılan beyaz çayın, Zhao vd. (2019) ile Peiro vd. (2014) tarafından yapılan çalışmalarda kullanılan beyaz çaylardan daha yüksek toplam fenolik madde içeriğine sahip olduğu belirlendi. Bölgemizden toplanan beyaz çay kullanılarak yapılan başka bir çalışmada; beyaz çayın flavonoid içeriğinin çalışmamızda kullanılan beyaz çayın flavonoid içeriğinden yüksek, fenolik içeriğinin ise düşük olduğu tespit edildi (Türker, 2021). Türkiye’de yetiştirilen beyaz çay çeşitlerinin antioksidan aktivitesi ve fenolik madde profilinin incelendiği diğer bir çalışmada, benzer şekilde beyaz çayın flavonoid içeriğinin çalışmamızda kullanılan beyaz çayın flavonoid içeriğinden yüksek, fenolik içeriğinin ise düşük olduğu belirlendi (Yenicirak, 2019). Çayın mineral, element, kateşin ve toplam fenolik madde içeriği ayrıca antioksidan aktivitesi çayın tipi, sürgün dönemi, demlenme süresi ve sıcaklığa göre değişmektedir (Akbulut vd., 2020). Çalışmamızda kullanılan beyaz çay ekstraktlarının HPLC analizinde, toplam kateşin miktarının büyük çoğunluğunun EGCG olduğu belirlendi. Benzer şekilde, daha önce yapılan çalışmalarda tüm çay türleri arasında en yüksek EGCG içeriğinin beyaz çayda bulunduğu bildirilmiştir (Dias vd., 2013). *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda EGCG'nin güçlü bir kemo-önleyici ajan olduğunu gösterilmiştir (Filippini vd., 2020). Bu verilere dayanarak beyaz çaydaki yüksek miktarda EGCG'nin meme kanseri gelişimi veya ilerlemesinin önlenmesiyle ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda kanserin protein, karbohidrat ve lipid metabolizmalarında bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (Heber vd., 1992). Serbest oksijen radikalleriyle, antioksidan temizleme sistemi arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelen oksidatif stresin meme karsinomunun kökeninde, gelişmesinde ve yayılmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Serbest radikallerinin artması, biyomoleküllerde oksidatif mutilasyonu indükleyerek mutageneze, lipid peroksidasyonuna ve sonuçta karsinogeneze yol açabileceği bildirilmiştir (Phani vd., 2022). Protein karbonil; lipid peroksidasyon ürünlerinden daha erken oluşur, daha stabildir, yarılanma ömrü daha uzundur ve oksidatif protein hasarınının iyi bir

göstergesi olarak kabul edilir (Reznick & Packer, 1994; Dalle-Donne vd., 2006). Yüksek PC düzeyleri ile meme kanseri riskinin ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Rossner vd., 2007). Serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı sonucunda, GSH seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (Arauz vd., 2016). Çalışmamızda K grubuna kıyasla; MNU grubunun GSH düzeyi daha düşük, MDA ve PC düzeyleri ise yüksekti. Tedavi gruplarında MNU grubuna kıyasla; GSH düzeyleri yüksek, MDA ve PC düzeyleri ise düşüktü. Özcan vd. (2015) bizim sonuçlarımıza benzer şekilde MNU ile indükledikleri sıçan kanser modelinde GSH seviyelerinin azaldığını, tedavi sonrasında ise GSH seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Yine benzer şekilde Liu vd. (2018) beyaz çayın; GSH düzeylerini arttırdığını, MDA düzeylerini azalttığını; Cui vd. (2012) çay polifenolünün MDA düzeylerini önemli ölçüde azalttığını, GSH düzeylerini ise arttırdığını bildirmişlerdir. Gautam vd. (2018) MNU ile indükledikleri kanser vakalarında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde MDA ve PC seviyelerinin arttığını, GSH seviyelerinin azaldığını, tedavi gruplarında ise MDA ve PC seviyelerinin azaldığını, GSH seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca çalışmada kullandığımız beyaz çayla, aynı bölgeden toplanan beyaz çayın; obez ratlarda serum MDA seviyelerini azalttığı, GSH seviyelerini ise arttırdığı gösterilmiştir (Toraman, 2022). Mevcut çalışmada MNU maruziyeti ile artan MDA ve PC, azalan GSH seviyelerinin özellikle düşük doz beyaz çay ile aksi yönde değiştiği belirlendi. Sonuçlarımız yüksek antioksidan içeriğine sahip beyaz çayın, vücuttaki oksidatif stresi azaltarak kanseri önlemeye yardımcı olabileceği fikrimizi desteklemektedir.

Kanser gelişiminde rol oynayan en önemli belirteçlerinden biri olan 8-OHdG, DNA hasarının göstergesidir (Voulgaridou vd., 2011). Mevcut çalışmada K grubunda immün-negatif epitel hücreler gözlenirken, MNU grubunda 8-OHdG pozitifliğinin artması DNA hasarı oluştuğunu, tedavi gruplarında 8-OHdG pozitifliğinde azalma olması ise beyaz çayın DNA hasarı oluşumunu engellediğini ortaya koymuştur. Benzer şekilde Kumar vd. (2012) beyaz çay ve yeşil çayın oksidatif strese ve DNA hasarına karşı iyileştirici etkisini inceledikleri çalışmalarında, hem beyaz hemde yeşil çayın oksidatif hasar ve DNA hasarıyla mücadelede etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Daha önce yapılan çalışmalarda beyaz çayın, antikanser aktiviteye sahip olduğu ve DNA koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş, güçlü antioksidan aktivitesinden dolayı kemoterapötik ajan olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Hajiaghaalipour vd., 2015).

Kanserin en yaygın komplikasyonu olan kaşeksi, kanserden ölümlerin önemli bir sebebidir (Tosun & Köksal, 2012). Çalışmamızda MNU grubunda, kilo kazanımının neredeyse diğer grupların yarısı kadar olduğu tespit edildi. Bu durumun, kanserin sebep olduğu kaşeksinin bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz. K grubuyla aynı düzeyde kilo alan BÇ-50 grubunda verilen düşük doz beyaz çayın, meme karsinogenezine karşı optimum koruyucu etkiye sahip olabileceğini söyleyebiliriz. Beyaz çay tümörlerin büyümesini engellediğinden, beyaz çay verilen gruplardaki hayvanlar sağlıklı hayvanlarla aynı miktarda kilo almış olabilir.

Meme kanseri kanallar ve epitelyal hücrelerden kaynaklanır ve yavaş yavaş hiperplaziden atipik hiperplaziye, *in situ* karsinomdan erken ve ileri invaziv karsinoma kadar gelişir (Zhang & Gu, 2020). Atipik hiperplazi ve DCIS gibi meme öncü kanserleri, invaziv meme kanseri gelişimiyle yakından ilişkilidir. Müdahale yoluyla meme intraepitelyal neoplazisinin yükünün azaltılmasının, invaziv kanser yükünün azalmasına sebep olabileceği düşünülmektedir (O'Shaughnessy, 2000). Gao vd. (2021) yaptıkları pilot çalışmada i.duk olarak MNU ile indükledikleri meme kanserinde tümörlerin papiller, kribriform, duktal, ve tubuler karsinom olmak üzere %89'unun IDC olduğu tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmamızda ise %28 IDC, %62 DCIS ve %10 ILC olduğu belirlenmiştir. Hem Gao vd. yaptığı çalışmada, hemde bizim çalışmamızda örneklem sayısı az olduğu için oluşan kanser türlerinde farklılıklar ortaya çıkmış olabileceğini düşünüyoruz.

CA 15-3 özellikle meme kanserli hastalarda, kemik metastazlarının prognozu için en yaygın kullanılan serum belirtecidir (Duffy vd., 2000; Fejzić vd., 2015). CA 15-3'ün yüksek olması metastazın, özellikle de kemik metastazının belirtisi olabileceği bildirilmiştir (Steinauer vd., 2014). Hemen hemen tüm serum belirteçlerinde olduğu gibi, *in situ* veya düşük evreli invaziv hastalıklar için duyarlılığın olmaması ve meme kanseri için özgüllüğün olmaması, CA 15-3'ün erken meme kanserini saptamak için kullanılmasını engellemektedir (Duffy vd., 2000). Erken evre meme kanserli hastalarda; prognozu belirlemek için CA 15-3 ölçümü önerilmemesine rağmen belirtecin ölçülmesi nispeten kolay ve ucuz olduğu için yeni teşhis edilen meme kanseri hastalarının optimum yönetiminin planlanmasında, ameliyat öncesinde CA 15-3 düzeyi mevcut prognostik faktörlerle birleştirilerek kullanılabileceği bildirilmiştir (Sturgeon vd., 2008; Duffy vd., 2000). Mevcut çalışmada CA 15-3 seviyeleri, MNU

grubuna kıyasla TAX ve BÇ-50 gruplarında daha düşük, BÇ-200 grubunda ise daha yüksekti fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Malkoç vd. (2018) MNU ile indükledikleri meme kanseri vakalarında bizim çalışmamıza benzer şekilde CA 15-3 seviyelerinin arttığını fakat çalışmamızdan farklı olarak tedavi sonrasında CA 15-3 seviyelerinin anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Karimi vd. (2019) DMBA ile indükledikleri meme kanseri vakalarında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde CA 15-3 seviyelerinin K grubuna göre yüksek olduğu, tedavi sonucunda ise CA 15-3 seviyelerindeki düşüşün anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada CA 15-3 seviyelerinin MNU grubunda artması, TAX ve BÇ-50 grubunda azalması, düşük doz beyaz çayın meme kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapiye benzer etkilerinin olabileceğini düşündürmektedir. Fakat çalışmamız survey çalışması olmadığından ve hastalığın erken evresinde CA 15-3 duyarlılığı az olduğundan gruplar arasında anlamlı farklılıklar oluşmamış olabileceğini düşünüyoruz.

VEGF, vücutta hem fizyolojik olaylarda hem de tümör büyümesi ve yayılmasını içeren patolojik birçok hastalıkta rol oynar (Mattei vd., 1996). VEGF aşırı eksprese edildiğinde, birçok kanser türünde kontrolsüz anjiyogenez ve hücrel metastaz gibi patolojik süreçlere katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (Peng vd., 2019). Meme kanserli hastalarda serum VEGF düzeylerinin arttığı ve malignite arttıkça VEGF düzeylerinin daha da yükseldiği gösterilmiştir (Shivakumar vd., 2009). Beyaz çayda bol bulunan EGCG'nin, VEGF ekspresyonunu inhibe ederek insan meme kanseri hücrelerinin büyümesini, göçünü ve istilasını baskıladığı gösterilmiştir (Braicu vd., 2013). VEGF düzeyinin azalması, anjiogenezin önlenmesi açısından önemlidir ancak EGCG'nin meme kanserli bireylerde kullanılması ile ilgili yapılan çalışma sayısı sınırlıdır (Burçin Alkan vd., 2021). Tatar vd. (2019) DMBA ile indükleyerek oluşturdukları meme kanseri vakalarında tedavi sonrası VEGF seviyelerinin düştüğünü göstermişlerdir. Çalışmamızda MNU grubunda VEGF seviyeleri; K grubuna göre yüksekti, tedavi gruplarında ise VEGF seviyelerindeki artışın daha fazla olduğu görüldü fakat TAX ve BÇ-50 gruplarında VEGF seviyeleri aynı düzeylerde olduğu belirlendi. K grubuna göre, tüm gruplarda VEGF seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti. Tümör anjiyogenezinin etkili inhibisyonunun, tümörün ilerlemesini önleyebileceği fakat antianjiyojenik ajanların tek başına, tümörleri ortadan kaldıramayabileceği belirtilmiştir (Qi vd., 2022). Daha önce yapılan çalışmalarda

tedavilerin çoğunun, meme kanseri üzerinde sınırlı etkileri olduğu gösterilmiştir (Bergers & Hanahan, 2008). Bu bağlamda, düşük doz beyaz çayın vaskülarizasyon üzerine etkisinin kemoterapi grubuna benzer olduğunu söyleyebiliriz.

MMP'ler, doku mimarisini koruyan ve yeniden şekillendiren çinko bağımlı hücre dışı bir proteaz ailesidir. Bazal membranların ve hücre dışı matrisin (ECM) bozulması, tümör istilası ve göçünde önemli bir adımdır; bu nedenle MMP'ler kanser metastazında önemli rol oynarlar (Liu vd., 2019). MMP'ler metastaz, anjiyogenez, apoptozun engellenmesi ve antitümör savunma mekanizmalarında bulunmalarından dolayı kanser araştırmalarında hedef konumundadırlar (Kessenbrock vd., 2010). MMP-9, çeşitli kanser türlerinin metastaz ve invaziv yeteneklerinden sorumlu önemli bir MMP'dir, bazal membranın ana yapısal bileşeni olan ve özellikle tümör hücre migrasyonunda önemli olan tip IV kollajeni parçalar (Liu vd., 2019, Zheng & Liu, 2017). Daha önce yapılan çalışmalarda, MMP-9'un meme kanseri dokularında yüksek oranda eksprese edildiği, lenf nodu metastazı ve tümör evrelemesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca meme kanseri tedavisine rehberlik etmek ve prognozu tahmin etmek için referans olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Li vd., 2017). Çay polifenollerinin aktif bir bileşeni olan EGCG'nin, HepG2 hücre hattında MMP-2 ve MMP-9 salgılanmasını inhibe ettiği, MUC1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş ve sonuç olarak EGCG'nin belirgin antikanser, invazyon ve metastaz etkileri olduğu bildirilmiştir (Lu vd., 2007). Tatar vd. (2019) DMBA ile indükledikleri meme kanseri vakalarında yüksek MMP-9 seviyelerinin, tedavi sonrasında azaldığını göstermişlerdir. Mevcut çalışmada; K grubuna kıyasla, MNU grubunda MMP-9 seviyeleri anlamlı olarak yüksekti. MNU grubuna kıyasla; TAX ve BÇ-200 gruplarında MMP-9 seviyeleri yüksek, BÇ-50 grubunda ise düşüktü fakat farklar anlamlı değildi. K grubu ile BÇ-50 grubu arasında anlamlı fark olmaması özellikle düşük doz beyaz çayın MNU'nun tümör oluşturucu etkisini inhibe ederek ve meme kanseri gelişimini yavaşlatarak metastazı önleyebileceğini düşündürmektedir.

Metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP'ler), matriks proteinazların aktivitesini inhibe ederek meme kanserinden kaynaklı metastazı baskıladıkları bilinmektedir. Meme kanseri hastalarında, TIMP-1 ve TIMP-2 seviyelerinin yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir. TIMP-1 yüksekliği lenf nodu metastazı, TIMP-2 yüksekliği ise uzak metastazların gelişimiyle ilişkilidir (Çapanoğlu & Bakar, 2018).

TIMP protein ailesinin, en aktif olanı TIMP-1 dir ve MMP'lerin aktivitesini inhibe eder (Arpino vd., 2015). TIMP-1 ekspresyonu, normal dokuların çoğunda daha az belirgindir ancak inflamasyon ve hastalık gibi durumlarda ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Jackson vd., 2016). Daha önce yapılan çalışmalarda, meme kanseri dahil birçok kanserde TIMP-1'in aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir (Ries, 2014). Mevcut çalışmada; K grubuna kıyasla, MNU ve TAX gruplarında TIMP-1 seviyeleri daha yüksek, beyaz çay gruplarında ise daha düşüktü fakat gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Tatar vd. (2019) DMBA ile indükledikleri meme kanseri vakalarında, çalışmamızdan farklı olarak tüm terapötik gruplarda TIMP-1 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. TIMP-1'in meme kanserindeki rolünün altında yatan mekanizmaların hala belirsizliğini koruduğu bildirilmiştir (Kobuch vd., 2015).

M-CSF, çoğu dokuda yapısal olarak eksprese edilir ve dolaşımda kolayca belirlenir (Hamidzadeh vd., 2020). Dolaşımdaki M-CSF'nin aşırı ekspresyonu, kötü prognozla ilişkilidir ve hastaların prognozunu tahmin etmek için kullanılır (Chambers vd., 1997). M-CSF, insan meme kanserlerinin %70'inden fazlasında eksprese edilir. Meme kanseri hastalarında iyi huylu meme tümörü olan hastaların, sağlıklı deneklere kıyasla M-CSF seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Ławicki vd., 2006). Tatar vd. (2019), DMBA ile indükledikleri meme kanseri vakalarında; vaka grubunda yüksek olan M-CSF seviyelerinin, tedavi gruplarında azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda K grubuna kıyasla, MNU grubunda M-CSF seviyeleri anlamlı olarak daha yüksekti. MNU ve TAX grupları ile karşılaştırıldığında ise beyaz çay gruplarında M-CSF seviyeleri anlamlı olarak daha düşüktü. Tüm gruplar içinde beyaz çay gruplarında M-CSF seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olması, beyaz çayın meme kanseri oluşumunu önlemede olumlu etkisi olduğu düşüncemizi desteklemektedir.

Apoptoz, kanserin normal gelişimi ve tedavisi dahil tüm süreçlere entegre olan hücre ölümünün bir şeklidir (Buschhaus vd., 2017). Apoptozun bozulması, kanserin ayırt edici özelliklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kaspaz-3 ve Kaspaz-8'in apoptotik yanıtın anahtar düzenleyicileri olduğu ayrıca tümör oluşumu sırasında bir grup sistein proteaz olan kalpain ailesi ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. Meme kanseri hastalarında; yüksek kaspaz-3 ekspresyonunun, meme kanserine özgü olumsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Pu vd., 2017). Kaspaz-3 aktivitesinin

belirlenmesi, kanser hücrelerinin yaşayabilirliği ve tedaviye yanıtı hakkında kritik bilgiler sağlamaktadır (Buschhaus vd., 2017). Liu vd. (2018) beyaz çayın, kanser hücre serilerinde kaspaz-3 aktivitesini arttırdığını ve apoptoz indüksiyonu yoluyla kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiğini göstermişlerdir. Roy vd. (2009) MNU ile indükledikleri meme kanseri vakalarında; kaspaz-3 seviyelerinin azaldığını, tedavi sonrasında ise kaspaz-3 seviyelerinin arttığını bildirmişlerdir. Yine benzer şekilde Gautam vd. (2018) MNU ile indükledikleri kanser vakalarında kaspaz-3 seviyelerinin azaldığını, tedavi sonrasında ise arttığını göstermişlerdir. Mevcut çalışmamızda benzer şekilde, kemoterapi ve beyaz çayın kaspaz-3 aktivitesini arttırarak kanser hücrelerini apoptoza soktuğu, MNU ve K grubunda ise apoptotik hücrelerin sayısının çok düşük olduğu belirlendi. Verilerimiz kemoterapi gibi beyaz çayın da apoptozu indükleyerek kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediğini göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda MNU indüksiyonu sonucunda sıçanların meme dokusunda belirgin hücrel hiperplazi sergilediği bildirilmiştir (El-Beltagy vd., 2021). Benzer şekilde çalışmamızda da, MNU grubunda hiperplazik alanlar arttığı belirlendi. MNU maruziyetiyle meme dokusunda meydana gelen histopatolojik değişikliklerin ve hiperplazinin beyaz çay kullanımıyla başarılı bir şekilde onarıldığı gösterildi.

Ki-67, meme kanseri dahil birçok kanser türünde tümörün büyüme oranını değerlendirmek için proliferatif bir belirteç olarak kullanılmaktadır (Davey vd., 2021; Lal vd., 2017). Ki-67, hücre döngüsünün tüm aktif fazlarında eksprese edilir, M fazında zirve yapar, mitozdan sonra hızla dağılır, sabit G0 fazında ise eksprese edilmez. Normal sağlıklı meme dokusunda, Ki-67 (<%3) seviyelerinin çok düşük düzeylerde olduğu rapor edilmiştir. Ki-67'nin immünohistokimyasal değerlendirmesi, uzun yıllardır kullanılmakta olup klinikte patologlar tarafından Ki-67 indeksi olarak rapor edilmektedir (Zhang vd., 2021). Ki-67 pozitif olan hücrelerin büyük çoğunluğu kötü prognozla ilişkilidir (Van De Vijver, 2014). Daha önce yapılan çalışmalarda çay kateşinlerinin, proliferasyonun güçlü inhibitörleri olduğu gösterilmiştir (Singh vd., 2011). MNU grubunda, DCIS kanser oluşumları görülen alanlarda Ki-67 hiperplazik epitel hücrelerin sayıca artması, beyaz çay gruplarında ise bu hücrelerin azalması beyaz çayın proliferasyonu azaltarak kanserin oluşumunu engellediği düşüncemizi desteklemektedir. Kumar vd. (2018) DMBA ile indükleyerek oluşturdukları meme

kanseri vakalarında, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde DMBA verilen grupta Ki-67 ekspresyonunun daha yüksek olduğunu, tedavi sonrasında ise Ki-67 ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir.

Hajiaghaalipour vd. (2015), çalışmamızla uyumlu olarak beyaz çayın, güçlü antioksidan aktivite sergilediğini, düşük konsantrasyonlarda bile DNA hasarından önemli ölçüde koruyabildiğini ve bu durumun beyaz çayın artan konsantrasyonları ile arttığını, normal fibroblastlar için toksik olmadığını, yüksek anti-proliferatif aktivite gösterdiğini, ayrıca kaspaz yolu aktivasyonunun beyaz çay ile muamele edilen hücre serilerinde apoptozu tetiklediğini göstermişlerdir. Sonuç olarak, beyaz çayın, kemoterapötik ajan olarak potansiyel gösterdiğini ve düzenli beyaz çay tüketiminin sağlığı ve vücudu hastalıklara karşı koruyabileceğini bildirmişlerdir.

Kronik inflamasyon, kanserin başlaması veya ilerlemesine katkıda bulunan süreçlerle ilişkilidir. İki proinflamatuvar biyobelirteç olan IL-6 ve TNF- α enfeksiyon, doku hasarı ve obezite gibi stres durumlarına yanıt olarak yükselir (Il'yasova vd., 2005). Mevcut çalışmamızda; K grubuna kıyasla, MNU grubunda IL-6 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. MNU grubuyla kıyaslandığında, TAX ve BÇ-50 gruplarının IL-6 düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi. MNU grubu ile kıyaslandığında, TAX ve BÇ-50 gruplarının IL-6 seviyelerinin anlamlı bir şekilde düşük olması kemoterapi ve düşük doz beyaz çayın IL-6 düzeylerini baskılayarak, enflamasyonun azalması yoluyla, tümör büyümesinin önlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda K grubuna kıyasla, MNU ve TAX grubunda TNF- α düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer tedavi gruplarına kıyasla, BÇ-50 grubunda ise TNF- α düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü. TNF- α düzeylerinin, kemoterapi (TAX) ve MNU grubunda birbirine yakın değerler olması, kemoterapinin inflamatuvar yanıt oluşturarak tümörü teşvik edebileceğini düşündürmektedir. Hibino vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada tümör hücrelerini yok etmeye yönelik girişimlerin bazı durumlarda tümörü teşvik eden inflamatuvar yanıtlara sebep olabileceği gösterilmesi düşüncemizi desteklemektedir. Pramudya vd. (2022) MNU ile indükleyerek oluşturdukları meme kanseri vakalarında, TNF- α ve IL-6 seviyelerinin çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde yüksek olduğunu ve tedavi sonrasında azaldığını bildirmişlerdir. Rajakumar vd. (2018) hem MNU hemde DMBA ile indükleyerek oluşturdukları meme kanseri vakalarında, sonuçlarımıza benzer

şekilde sadece kanser oluşturulan gruplarda TNF- α ve IL-6 seviyelerinin yüksek olduğunu, tedavi sonrasında düştüğünü göstermişlerdir. Enflamatuvar sitokinler, hem bağışıklık hem de kanser hücreleri tarafından eksprese edilebilir. Böylece tümörle ilişkili enflamasyonu, çoğalmayı, hayatta kalmayı, ilerlemeyi, kaçışı, göçü, istilayı ve metastazı tetiklerler. Çalışmamızda enflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve TNF- α düzeyleri MNU maruziyetiyle yükseldiği görüldü. Bunların yüksek seviyelerinin meme kanserinin ilerlemesini teşvik ettiği bilinmektedir (Habanjar vd., 2023). Düşük doz beyaz çayın enflamatuvar sitokin seviyelerini düşürmesi, özellikle düşük doz beyaz çayın daha iyi anti-enflamatuvar etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, sıçanların ölüm oranlarını karşılaştırdığımızda; kontrol ve beyaz çay gruplarında sadece birer sıçan ölmesine rağmen, kanser oluşturularak herhangi bir tedavi verilmeyen MNU grubunda ölüm oranlarının dört kat, kemoterapi verilen TAX grubunda ise üç kat daha fazla olduğu belirlendi. Beyaz çay verilen gruplarda, hayvanların hayatta kalma oranının daha yüksekti. Buna dayanarak beyaz çayın, meme kanserinden koruma yoluyla sağkalım oranını arttırdığı söylenebilir. Beyaz çay verilen meme kanserli sıçanlarda sağkalım oranlarının artmasının yanısıra, fiziksel hareketlilik olarak diğer gruplardan daha aktif oldukları gözlemlendi.

Meme kanseri dahil birçok kanser için değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olan obezitenin oranı dünyada giderek artmakta ve tüm kanserlerin yaklaşık %4-8'i obeziteye bağlanmaktadır, bu riski azaltmak için obeziteden kaçınılması ve yaşam boyu, kiloyu en az düzeyde tutulması önerilmektedir (Byers vd., 2002; Pati vd., 2023; Yılmaz & Acar-Tek, 2023). Bunlara ilaveten normal metabolizmanın bir sonucu olarak dokularda meydana gelen hasarlar, kanser riskiyle ilişkili olduğundan "antioksidan besinler" olarak adlandırılan besinlerin kansere karşı koruma sağladığı düşünülmektedir (Willett, 1994). Daha önce yapılan çalışmalarda beyaz çayın obezite üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (Yılmaz & Acar-Tek, 2023), buna dayanarak beyaz çay tüketimi ile hem obezite önlenerek kanser oluşumu için risk faktörlerinden biri ortadan kaldırılırken, hem de yüksek miktarda antioksidan alımı ile dokularda meydana gelen hasar azaltılarak meme kanseri dahil birçok kanser çeşidine karşı koruma için yeni fırsatlar oluşturulmuş olabileceğini düşünüyoruz. Hayvanlar ve insanlar üzerindeki zararlı etkileri nadiren rapor edildiğinden çay ve çay bazlı ürünler güvenli kabul edilmektedir. Bu nedenle hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla

halka çay tüketimi önerilebileceği bildirilmiştir (Tang vd., 2019). Daha önce yapılan birçok çalışmada, çay polifenollerinin insan kanserlerinin kemoprevensiyonu ve terapötik uygulaması için umut verici bir aday olduğunu öne sürülmüştür (Li vd., 2018).

Sonuçlarımıza göre yüksek antioksidan içeriğine sahip beyaz çayın; lipid peroksidasyonu üzerinde iyileştirici etki gösterdiği, serbest radikallerin neden olduğu DNA, protein ve hücre hasarını önlediği, inflamatuvar sitokin seviyelerini azalttığı, apoptozu indükleyerek kanser hücrelerinin çoğalmasını önlediği, kaşeksi gibi komplikasyonları azalttığı ayrıca M-CSF salınımını bloke ederek tümör büyümesini inhibe ettiği belirlendi. Kanser baskılanması ve tedavi edilmesinde, inflamatuvar süreçleri inhibe etmek veya enflamasyonu tamamen ortadan kaldırmak önemli bir basamak olarak görülmektedir, bu bağlamda beyaz çay anti-enflamatuvar özelliğinden dolayı meme kanserinin başlamasını, ilerlemesini önlemede ve tedavide destek sağlayabilir. Beyaz ay; yüksek antioksidan içeriği ve antienflamatuvar etkisi başta olmak üzere, meme kanseri dahil birçok sağlık sorununu destekleyebilir. Özellikle meme kanserinden korunmak veya meme kanserinin ilerlemesini önlemek için potansiyel bir diyet müdahalesi olarak beyaz çay kullanılabilir. Bulgularımız, beyaz çayın anti-karsinojenik etkisi ve meme kanseri kemopreventif potansiyelini daha kapsamlı araştırmak için önemli gerekçeler sağlamaktadır.

Çalışmamız, i.duk MNU indüksiyonuyla oluşturduğumuz meme kanserinde, beyaz çayın koruyucu etkilerine ilişkin ilk deneysel araştırmadır. MNU ile indklediğimiz meme kanserinde oksidatif stres, apoptoz, DNA hasarı, enflamasyon gibi mekanizmaları ele alan bir pilot çalışmadır. Mevcut çalışmamız küçük bir örneklem grubundan oluşmasına rağmen, bulgularımız beyaz çayın meme kanserini nleme üzerine olumlu etkileri olduğunu ve kanserin yol açtığı kaşeksi gibi komplikasyonları büyük ölçüde azalttığını gösterdi. Mevcut çalışmada; özellikle iki farklı doz beyaz çay vererek, hangi dozun daha etkili olduğu araştırıldı. Sonuç olarak düşük doz beyaz çayın, yüksek doza göre meme karsinogenezini daha iyi önlediği belirlendi. Ayrıca bu çalışma ile beyaz çayın, meme kanserinden korunmak için bir diyet müdahalesi olarak potansiyel kullanımına ışık tutuldu. Beyaz ay kemoterapinin yerini alamaz, ancak faydalı özellikleri ile meme kanserinin önlenmesini destekleyebilecek bir yardımcı olarak kullanılabilir.

8.2. Öneriler

Beyaz çayın, kemoterapinin normal hücrelere verdiği hasarı ve kemoterapinin istenmeyen yan etkilerini ortadan kaldırma üzerindeki etkisi değerlendirilebilir. Beyaz çay kullanımı ile kemoterapinin istenmeyen yan etkilerinin önüne geçilebilirse, kemoterapi alan hastalarda beyaz çay takviyesiyle kemoterapinin verdiği hasar azaltılabilir, hatta belki önlenabilir.

Besinlerde bulunan diğer besin öğelerinin antagonist veya sinerjik etkisi fenolik bileşiklerin biyolojik aktivitesini etkileyebildiği bilinmektedir. Bu bağlamda beyaz çay başka bileşiklerle kombine olarak tüketilerek fenolik bileşenlerin sinerjik etkisiyle biyolojik aktivite göstererek beyaz çayın antikanser etkisi artırılabilir. Ayrıca beyaz çayın nanopartikül şeklinde verilmesi de biyoyararlanımını arttırabilir.

Apoptozis bulgularının hücre içi Ca^{+2} ve mitokondriyal Ca^{+2} gibi mekanizmaları ele alan çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bunun yanında mevcut çalışmada lipid peroksidasyonuna bağlı olarak oluşan oksidatif stres MDA, GSH ve PC seviyeleri ile değerlendirilmiştir. Bu kapsamda çalışmamızın diğer oksidan ve antioksidan enzim ve/veya proteinleri ele alan çalışmalar ile daha ayrıntılı vurgulanabilir.

Çalışmamızda çeşitli meme kanseri alt tipleri belirlenmiştir, farklı meme kanser alt tiplerini ele alan çalışmalarla bu koruyucu etkinin desteklenmesi gerekmektedir. Farklı doz ve çalışma süreleri ile başka çalışmalar yapılmalıdır. Bunun yanında beyaz çayın farklı kanser türleri için antikanser etkisi araştırılabilir. Beyaz çayın meme kanseri vakalarında antikanser etkisi kontrollü insan çalışmaları ile incelenebilir. Meme kanserinin tedavisiyle ilgili moleküler mekanizmaların tamamen aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abbaszadeh, H., Keikhaei, B. ve Mottaghi, S. (2019). A review of molecular mechanisms involved in anticancer and antiangiogenic effects of natural polyphenolic compounds. *Phytotherapy research : PTR*, 33(8), 2002-2014. ss. <https://doi.org/10.1002/PTR.6403>
- Açıkgoz, A., Akal Yıldız, E., Üniversitesi, H., Bilimleri Fakültesi, S., ve Diyetetik Bölümü, B., Sorumlu yazar, A., Açıkgoz, A. ve Tarihi, G. (2017). Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*, 5(1), 45-56. ss. <https://doi.org/10.30720/ERED.441784>
- Akbulut, A., Kara, Ş. M. ve Özcan, A. (2020). *Siyah, yeşil ve beyaz çayların kalite kriterleri, mineral içerikleri, antioksidan ve antimikrobiyal aktivite yönünden karşılaştırılması**. <https://doi.org/10.29278/azd.720699>
- Akçay, D. ve Gözüm, S. (2012). Kemoterapi Alan Meme Kanseri Hastalarda, Kemoterapinin Yan Etkilerine İlişkin Verilen Eğitim Ve Evde İzlemin Yaşam Kalitesine Etkisinin Değerlendirilmesi. *The Journal of Breast Health*, 8(4), 4. s.
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M. ve Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research 2017* 50:1, 50(1), 1-23. ss. <https://doi.org/10.1186/S40659-017-0140-9>
- Akyol, P., Dede, D. S., Bilgin, B., Ulaş, A., Nahit Şendur, M., Akinci, M. B., Başer, S., Erol, C., Hizal, M. ve Yalçın, B. (2022). The relationship between adjuvant chemotherapy and thiol-disulfide compounds. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 18(4), 1114-1118. ss. https://doi.org/10.4103/JCRT.JCRT_32_20
- Allred, C., Allred, K. F., Ju, Y. H., Clausen, L. M., Doerge, D. R., Schantz, S. L., Korol, D. L., Wallig, M. A. ve William, G. H. (2004). Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague–Dawley rats. *Carcinogenesis*, 25(2), 211-218. ss. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGG198>
- Allred, D. C. (2010). Ductal Carcinoma In Situ: Terminology, Classification, and Natural History. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2010(41), 134. s. <https://doi.org/10.1093/JNCIMONOGRAPHS/LGQ035>
- Alvarado, A., Faustino-Rocha, A. I., Colaço, B. ve Oliveira, P. A. (2017). Experimental mammary carcinogenesis - Rat models. *Life sciences*, 173, 116-134. ss. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2017.02.004>
- Animal Models for Human Cancer: Discovery and Development of Novel Therapeutics - Google Kitaplar.* (t.y.). Geliş tarihi 07 Mart 2024.

- Anstey, E. H., Shoemaker, M. L., Barrera, C. M., O'Neil, M. E., Verma, A. B. ve Holman, D. M. (2017). Breastfeeding and Breast Cancer Risk Reduction: Implications for Black Mothers. *American journal of preventive medicine*, 53(3 Suppl 1), S40. s. <https://doi.org/10.1016/J.AMEPRE.2017.04.024>
- Arauz, J., Ramos-Tovar, E. ve Muriel, P. (2016). Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside. *Annals of hepatology*, 15(2), 160-173. ss. <https://doi.org/10.5604/16652681.1193701>
- Arivazhagan, L. ve Sorimuthu Pillai, S. (2014). Tangeretin, a citrus pentamethoxyflavone, exerts cytostatic effect via p53/p21 up-regulation and suppresses metastasis in 7,12-dimethylbenz(α)anthracene-induced rat mammary carcinoma. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(11), 1140-1153. ss. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.06.007>
- Arpino, V., Brock, M. ve Gill, S. E. (2015). The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis. *Matrix Biology*, 44-46, 247-254. ss. <https://doi.org/10.1016/J.MATBIO.2015.03.005>
- Aydoğan, T., Cakcak, E., Şimşek, O., Erginöz, E., Aydoğan, F., Hatipoğlu, S. Kapan, S. (2013). Güncel çevresel risk faktörlerinin meme kanserine etkisi. *Bakırköy Tıp Dergisi*, <https://doi.org/10.5350/BTDMJB201309406>
- Azmanova, M. ve Pitto-Barry, A. (2022). Oxidative Stress in Cancer Therapy: Friend or Enemy? *Chembiochem : a European journal of chemical biology*, 23(10). <https://doi.org/10.1002/CBIC.202100641>
- Badve, S., Dabbs, D. J., Schnitt, S. J., Baehner, F. L., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Rakha, E. A., Richardson, A. L., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Tse, G. M., Weigelt, B., Ellis, I. O. ve Reis-Filho, J. S. (2010). Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Modern Pathology* 2011 24:2, 24(2), 157-167. ss. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.200>
- Baykara, O., Üniversitesi, İ., Tıp, C., Tıbbi, F., Abd, B., Adresi, Y., Temel, F., Binası, B., Biyoloji, T., Sağlık, B. ve Dergisi, B. (2016). *Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar Current Modalities In Treatment Of Cancer*. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2016.93823>
- Beral, V., Bull, D., Doll, R., Peto, R., Reeves, G., Skegg, D., Colditz, G., Hulka, B., La Vecchia, C., Magnusson, C., Miller, T., Peterson, B., Pike, M., Rookus, M. ve Thomas, D. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*, 358(9291), 1389-1399. ss. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06524-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06524-2)
- Bergers, G., Brekken, R., McMahon, G., Vu, T. H., Itoh, T., Tamaki, K., Tanzawa, K., Thorpe, P., Itohara, S., Werb, Z. ve Hanahan, D. (2000). Matrix

- metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nature cell biology*, 2(10), 737. s. <https://doi.org/10.1038/35036374>
- Bergers, G. ve Hanahan, D. (2008). Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature reviews. Cancer*, 8(8), 592-603. ss. <https://doi.org/10.1038/NRC2442>
- Bilimoria, M. M. ve Morrow, M. (1995). The woman at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. *CA: a cancer journal for clinicians*, 45(5), 263-278. ss. <https://doi.org/10.3322/CANJCLIN.45.5.263>
- Bistoni, G. ve Farhadi, J. (2015). Anatomy and Physiology of the Breast. *Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques*, 477-485. ss. <https://doi.org/10.1002/9781118655412.CH37>
- Borek, C. (2017). Dietary Antioxidants and Human Cancer. *Journal of Restorative Medicine*, 6(1), 53. s. <https://doi.org/10.14200/JRM.2017.6.0105>
- Braicu, C., Gherman, C. D., Irimie, A. ve Berindan-Neagoe, I. (2013). Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) inhibits cell proliferation and migratory behaviour of triple negative breast cancer cells. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 13(1), 632-637. ss. <https://doi.org/10.1166/JNN.2013.6882>
- Bray Bsc, F., Laversanne, | Mathieu, Hyuna, |, Phd, S., Ferlay, J., Siegel Mph, R. L., Soerjomataram, I., Ahmedin, | ve Dvm, J. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21834>
- Breast Cancer - PubMed*. (t.y.). Geliş tarihi 04 Mart 2024, gönderen <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493913/>
- Breast Cancer - StatPearls - NCBI Bookshelf*. (t.y.). Geliş tarihi 10 Mart 2024, gönderen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
- Breast Cancer Risk Factors You Can't Change | American Cancer Society*. (t.y.). Geliş tarihi 12 Mart 2024, gönderen <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/risk-and-prevention/breast-cancer-risk-factors-you-cannot-change.html>
- Bu, W. ve Li, Y. (2020). Intraductal Injection of Lentivirus Vectors for Stably Introducing Genes into Rat Mammary Epithelial Cells in Vivo. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 25(4), 389. s. <https://doi.org/10.1007/S10911-020-09469-W>
- Burçin Alkan, Ş., Rakıcıoğlu, N., Erbakan Üniversitesi, N., Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, S., Üniversitesi, H., Bilimleri Fakültesi, S., ve Diyetetik Bölümü, B., yazar, S. ve Author, C. (t.y.). Kanserin Önlenmesi ve Tedavisinde Polifenollerin Rolü The Role of Polyphenols on Cancer Prevention and Treatment. *Derleme Review Article CBU-SBED*, 2021(2), 372-379. ss. <https://doi.org/10.34087/cbusbed>

- Buschhaus, J. M., Gibbons, A. E., Luker, K. E. ve Luker, G. D. (2017). Fluorescence Lifetime Imaging of a Caspase-3 Apoptosis Reporter. *Current protocols in cell biology*, 77(1), 21.12.1. s. <https://doi.org/10.1002/CPCB.36>
- Cabioglu. (2012). *Bölüm 1 Memenin Anatomisi ve Fizyolojisi*.
- Cancer. (t.y.). Geliş tarihi 02 Nisan 2024, gönderen <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Ceter Sosin. (2021). *Rubus canencens DC. var. canencens Bitki Özütlerinin Meme Kanseri Hücreleri Üzerindeki Etkisi*. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Chambers, S. K., Kacinski, B. M., Ivins, C. M. ve Carcangiu, M. L. (1997). *Overexpression of Epithelial Macrophage Colony-stimulating Factor (CSF-1) and CSF-1 Receptor: A Poor Prognostic Factor in Epithelial Ovarian Cancer, Contrasted with a Protective Effect of Stromal CSF-1*. 3, 999-1007. ss. <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/3/6/999/2068947/999.pdf>
- Chang, C. C., Yang, M. H., Wen, H. M. ve Chern, J. C. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colometric methods. *Journal of Food and Drug Analysis*, 10(3), 178-182. ss. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2748>
- Chen, M., Rao, Y., Zheng, Y., Wei, S., Li, Y., Guo, T. ve Yin, P. (2014). Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PloS one*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0089288>
- Chen, Q., Shi, J., Mu, B., Chen, Z., Dai, W. ve Lin, Z. (2020). Metabolomics combined with proteomics provides a novel interpretation of the changes in nonvolatile compounds during white tea processing. *Food chemistry*, 332. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.127412>
- Circu, M. L. ve Aw, T. Y. (2010). Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free radical biology & medicine*, 48(6), 749-762. ss. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2009.12.022>
- Cragg, G. M. ve Newman, D. J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79. ss. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2005.05.011>
- Croce, C. M. (2008). Oncogenes and Cancer. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072367>, 358(5), 502-511.
- Cui, B. K., Liu, S., Li, S. H., Wang, J., Wang, Q. B., Li, S. P. ve Lin, X. J. (2012). Effect of Tea Polyphenol on Oxidative Injury in S180 Cells Induced Hepatocarcinoma Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(5), 5571. s. <https://doi.org/10.3390/IJMS13055571>

- Çapanoğlu, G. Ve Bakar, E. (2018). Meme Kanseri Ve Meme Kanseri Metastazında Rol Oynayan Moleküler Prognostik Faktörler. *Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3(2), 40-44. ss. <http://cusbed.cumhuriyet.edu.tr/tr/pub/cusbed/issue/42291/430004>
- Çeter, S. (2021). *Rubus Canescens dc. var. Canescens* bitki özütlerinin meme kanseri hücreleri üzerindeki etkisi. *Fen Bilimleri Enstitüsü*. <http://hdl.handle.net/20.500.12597/1501>
- Dalle-Donne, I., Aldini, G., Carini, M., Colombo, R., Rossi, R. ve Milzani, A. (2006). Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *Journal of cellular and molecular medicine*, 10(2), 389-406. ss. <https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2006.TB00407.X>
- Danesh, H., Ziamajidi, N., Mesbah-Namin, S. A., Nafisi, N. ve Abbasalipourkabir, R. (2022). Association between Oxidative Stress Parameters and Hematological Indices in Breast Cancer Patients. *International Journal of Breast Cancer*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/1459410>
- Davey, M. G., Hynes, S. O., Kerin, M. J., Miller, N. ve Lowery, A. J. (2021). Ki-67 as a Prognostic Biomarker in Invasive Breast Cancer. *Cancers*, 13(17). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13174455>
- Dias, T. R., Alves, M. G., Tomás, G. D., Socorro, S., Silva, B. M. ve Oliveira, P. F. (2014). White tea as a promising antioxidant medium additive for sperm storage at room temperature: A comparative study with green tea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(3), 608-617. ss. <https://doi.org/10.1021/jf4049462>
- Dias, T. R., Tomás, G. D., Teixeira, N. F., Alves, M. G., Oliveira, P. F., Silva, B. M., Silva, B. M., Henrique, I. D. ve Oliveira, P. (2013). White Tea (Camellia Sinensis (L.)): Antioxidant Properties And Beneficial Health Effects. *International journal of food science*, 19-26. ss. <https://doi.org/10.19070/2326-3350-130005>
- Diatek - Türkiye’de Beyaz Çay Üretimi. (t.y.). Geliş tarihi 08 Nisan 2024, gönderen https://www.diatek.com.tr/Makale-Yontem/Turkiyede-Beyaz-Cay-Uretimi/Turkiyede-Beyaz-Cay-Uretimi_3325.htm
- Dikmen, M., Öztürk, N., Öztürk, Y., Üniversitesi, A., Fakültesi, E., Anabilim Dalı, F. ve Anabilim Dalı, F. (2008). Nar Meyve Kabuğu Ekstresinin MCF-7 Hücre Proliferasyonu Üzerine Sitotoksik Ve İnhibitör Etkileri Cytotoxic And Inhibitory Effects Of Pomegranate Peel Extract On Proliferation Of MCF-7 Cells. *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm, Ankara*, 37(3), 179-190. ss.
- Do, Y., Cho, J. G., Park, J. Y., Oh, S., Park, D., Yoo, K. H., Lee, M. S., Kwon, B. S., Kim, J. ve Yang, Y. (2021). MiR-146a Regulates Migration and Invasion by Targeting NRP2 in Circulating-Tumor Cell Mimicking Suspension Cells. *Genes*, 12(1), 1-15. ss. <https://doi.org/10.3390/GENES12010045>

- Draper, H. H. ve Hadley, M. (1990). [43] Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation. *Methods in Enzymology*, 186(C), 421-431. ss. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-I](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-I)
- Duffy, M. J., Shering, S., Sherry, F., McDermott, E. ve O'Higgins, N. (2000). CA 15-3: A Prognostic Marker in Breast Cancer. <https://doi.org/10.1177/172460080001500410>, 15(4), 330-333. ss.
- Ege, M., Elmastaş, M., Üniveristesi, A., Fakültesi, E., Anabilim Dalı, F., Bilimleri Üniversitesi, S., Anabilim Dalı, B., Yazar, S. ve Author, C. (t.y.). *Antiviral Etkili Fitoterapötikler: Tıbbi Bitkiler ve Fitokimyasallar*.
- El-Beltagy, A. E. F. B., Elsyayad, H. I. H., Abdelaziz, K. K., Madany, A. S. ve Elghazaly, M. M. (2021). Therapeutic Role of Annona muricata Fruit and Bee Venom Against MNU-Induced Breast Cancer in Pregnant Rats and its Complications on the Ovaries. *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 13, 431. s. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S306971>
- Ellis, H. ve Mahadevan, V. (2013). Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)*, 31(1), 11-14. ss. <https://doi.org/10.1016/J.MPSUR.2012.10.018>
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70-77. ss. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic pathology*, 35(4), 495. s. <https://doi.org/10.1080/01926230701320337>
- Erel and Atahan. (2019). *Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi* 35.
- Espinosa Ruiz, C., Cabrera, L., López-Jiménez, J. Á., Zamora, S. ve Pérez-Llamas, F. (2018). Effects of long-term ingestion of white tea on oxidation produced by aging and acute oxidative damage in rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 74(1), 171-177. ss. <https://doi.org/10.1007/S13105-017-0591-Z>
- Esrefoglu. (2016). *Özel Histoloji* (2.). İstanbul Tıp Kitapevi.
- Fang, Z. T., Song, C. J., Xu, H. R. ve Ye, J. H. (2019). Dynamic changes in flavonol glycosides during production of green, yellow, white, oolong and black teas from *Camellia sinensis* L. (cv. Fudingdabaicha). *International Journal of Food Science & Technology*, 54(2), 490-498. ss. <https://doi.org/10.1111/IJFS.13961>
- Farhan, M. (2022). Green Tea Catechins: Nature's Way of Preventing and Treating Cancer. *International journal of molecular sciences*, 23(18). <https://doi.org/10.3390/IJMS231810713>
- Fejzić, H., Mujagić, S., Azabagić, S. ve Burina, M. (2015). Tumor marker CA 15-3 in breast cancer patients. *Acta medica academica*, 44(1), 39-46. ss. <https://doi.org/10.5644/AMA2006-124.125>

- Filippini, T., Malavolti, M., Borrelli, F., Izzo, A. A., Fairweather-Tait, S. J., Horneber, M. ve Vinceti, M. (2020). Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005004.PUB3>
- Foulkes, W. D., Smith, I. E. ve Reis-Filho, J. S. (2010). Triple-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*, 363(20), 1938-1948. ss. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1001389>
- Frick, C., Rumgay, H., Vignat, J., Ginsburg, O., Nolte, E., Bray, F. ve Soerjomataram, I. (2023). Quantitative estimates of preventable and treatable deaths from 36 cancers worldwide: a population-based study. *The Lancet Global Health*, 11(11), e1700-e1712. ss. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00406-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00406-0)
- Gal, A., Baba, A., Miclaus, V., Bouari, C., Taulescu, M., Bolfa, P., Borza, G. ve Cătoi, C. (2011). Comparative aspects regarding MNU-induced mammary carcinogenesis in immature Sprague-Dowley and Whistar rats. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca*, 159-163. ss. <https://eds.p.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=5e719645-0d6c-4c5a-8b0f-365e410e9b8e%40redis>
- Gal, A. F., Stan, L., Tăbăran, F., Rugină, D., Cătoi, A. F. ve Andrei, S. (2020). Chemopreventive Effects of Propolis in the MNU-Induced Rat Mammary Tumor Model. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4014838>
- Galli, F., Piroddi, M., Annetti, C., Aisa, C., Floridi, E. ve Floridi, A. (2005). Oxidative stress and reactive oxygen species. *Contributions to nephrology*, 149, 240-260. ss. <https://doi.org/10.1159/000085686>
- Gao, D., Liu, J., Yuan, J., Wu, J., Kuang, X., Kong, D., Zheng, W., Wang, G., Sukumar, S., Tu, Y., Chen, C. ve Sun, S. (2021). Intraductal administration of N-methyl-N-nitrosourea as a novel rodent mammary tumor model. *Annals of translational medicine*, 9(7), 576-576. ss. <https://doi.org/10.21037/ATM-21-1540>
- Gào, X., Wilsgaard, T., Jansen, E. H. J. M., Xuan, Y., Anusriti, A., Brenner, H. ve Schöttker, B. (2020). Serum total thiol levels and the risk of lung, colorectal, breast and prostate cancer: A prospective case-cohort study. *International Journal of Cancer*, 146(5), 1261-1267. ss. <https://doi.org/10.1002/IJC.32428>
- Gautam, S., Singh, P., Singh, M., Roy, S., Rawat, J. K., Yadav, R. K., Devi, U., Gupta, P. S., Saraf, S. A. ve Kaithwas, G. (2018). Rifaximin, a pregnane X receptor (PXR) activator regulates apoptosis in a murine model of breast cancer. *RSC Advances*, 8(7), 3512. s. <https://doi.org/10.1039/C7RA09689E>

- Georgescu, S. R., Mitran, C. I., Mitran, M. I., Matei, C., Popa, G. L., Erel, O. ve Tampa, M. (2022). Thiol-Disulfide Homeostasis in Skin Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1507. s. <https://doi.org/10.3390/JCM11061507>
- Globocan Türkiye_Kanser_Istatistikleri_2022.*
- Golubicic, I., Borojevic, N. ve Pavlovic, T. (2008). *Risk factors for breast cancer: is ionizing radiation among them?*
- Gönenç, A., Erten, D., Aslan, S., Akinci, M., Şimşek, B. ve Torun, M. (2006). Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell biology international*, 30(4), 376-380. ss. <https://doi.org/10.1016/J.CELLBI.2006.02.005>
- Gramza-Michalowska, A. ve Bajerska-Jarzebowska, • J. (t.y.). *Food ©2007 Global Science Books Leaves of Camellia sinensis: Ordinary Brewing Plant or Super Antioxidant Source?*
- Gupta, S. C., Kim, J. H., Prasad, S. ve Aggarwal, B. B. (2010). Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer metastasis reviews*, 29(3), 405-434. ss. <https://doi.org/10.1007/S10555-010-9235-2>
- Guyton and Hall. (2001). Protein sentezi, hücre fonksiyonu ve hücre çoğalmasının genetik kontrolü. İçinde Çavuşoğlu H. (Ed.), *Tıbbi Fizyoloji* (10th bs, 24-37. ss.).
- Güleş, Ö. Ve Eren, Ü. (2008). Apoptozun belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(2), 73-78. ss. <http://search/yayin/detay/82520>
- Habanjar, O., Bingula, R., Decombat, C., Diab-Assaf, M., Caldefie-Chezet, F. ve Delort, L. (2023). Crosstalk of Inflammatory Cytokines within the Breast Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4). <https://doi.org/10.3390/IJMS24044002>
- Hajiaghaalipour, F., Kanthimathi, M. S., Sanusi, J. ve Rajarajeswaran, J. (2015). White tea (Camellia sinensis) inhibits proliferation of the colon cancer cell line, HT-29, activates caspases and protects DNA of normal cells against oxidative damage. *Food chemistry*, 169, 401-410. ss. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2014.07.005>
- Halliwell, B. (1994). Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *The Lancet*, 344(8924), 721-724. ss. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92211-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92211-X)
- Hamidzadeh, K., Belew, A. T., El-Sayed, N. M. ve Mosser, D. M. (2020). The transition of M-CSF-derived human macrophages to a growth-promoting

- phenotype. *Blood Advances*, 4(21), 5460. s. <https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2020002683>
- Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., Fitzgibbons, P. L., Francis, G., Goldstein, N. S., Hayes, M., Hicks, D. G., Lester, S., Love, R., Mangu, P. B., McShane, L., Miller, K., Osborne, C. K., Paik, S., Perlmutter, J., ... Wolff, A. C. (2010). American Society of Clinical oncology/college of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 134(6), 907-922. ss. <https://doi.org/10.5858/134.7.e48>
- Hanahan, D. ve Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. ss. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013/ATTACHMENT/68024D79-3A9C-46C4-930B-640934F11E2E/MMC1.PDF>
- Hanahan D. (2022). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31–46. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>
- Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J. ve Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/S41572-019-0111-2>
- Harman, C. (t.y.). *Karadeniz Bölgesi'ndeki Endemik Tarım Ürünleri: Fındık, Çay Ve Kivi'nin Üretimi, Pazarlanması Ve Tüketimi*.
- Heber, D., Byerley, L. O. ve Tchekmedyian, S. (1992). Hormonal and metabolic abnormalities in the malnourished cancer patient: Effects on host-tumor interaction. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 16(6 SUPPL.). <https://doi.org/10.1177/014860719201600605>
- Heer, E., Ruan, Y., Mealey, N., Quan, M. L. ve Brenner, D. R. (2020). The incidence of breast cancer in Canada 1971–2015: trends in screening-eligible and young-onset age groups. *Canadian Journal of Public Health = Revue Canadienne de Santé Publique*, 111(5), 787. s. <https://doi.org/10.17269/S41997-020-00305-6>
- Heikkilä, K., Ebrahim, S. ve Lawlor, D. A. (2008). Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *European Journal of Cancer*, 44(7), 937-945. ss. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.047>
- Hibino, S., Kawazoe, T., Kasahara, H., Itoh, S., Ishimoto, T., Sakata-Yanagimoto, M. ve Taniguchi, K. (2021). Inflammation-Induced Tumorigenesis and Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/IJMS22115421>
- Hilal, Y. ve Engelhardt, U. (2007). Characterisation of white tea - Comparison to green and black tea. *Journal für Verbraucherschutz und*

Lebensmittelsicherheit, 2(4), 414-421. ss. <https://doi.org/10.1007/s00003-007-0250-3>

Hinojosa-Nogueira, D., Pérez-Burillo, S., Pastoriza de la Cueva, S. ve Ángel Rufián-Henares, J. (2021). *Food & Function REVIEW*. <https://doi.org/10.1039/d1fo00261a>

Hinyard, L., Wirth, L. S., Clancy, J. M. ve Schwartz, T. (2017). The effect of marital status on breast cancer-related outcomes in women under 65: A SEER database analysis. *The Breast*, 32, 13-17. ss. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2016.12.008>

Holliday, D. L. ve Speirs, V. (2011). Choosing the right cell line for breast cancer research. *Breast Cancer Research*, 13(4), 1-7. ss. <https://doi.org/10.1186/BCR2889/COMMENTS>

Hong, W. K. ve Sporn, M. B. (1997). Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 278(5340), 1073-1077. ss. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.278.5340.1073>

Horžić, D., Komes, D., Belščak, A., Ganić, K. K., Iveković, D. ve Karlović, D. (2009). The composition of polyphenols and methylxanthines in teas and herbal infusions. *Food Chemistry*, 115(2), 441-448. ss. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2008.12.022>

Hou, M. F., Lin, S. Bin, Yuan, S. S. F., Tsai, S. M., Wu, S. H., Ou-Yang, F., Hsieh, J. S., Tsai, K. B., Huang, T. J. ve Tsai, L. Y. (2003). The clinical significance between activation of nuclear factor kappa B transcription factor and overexpression of HER-2/neu oncoprotein in Taiwanese patients with breast cancer. *Clinica Chimica Acta*, 334(1-2), 137-144. ss. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00196-7](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00196-7)

Huang, Y. J. ve Nan, G. X. (2019). Oxidative stress-induced angiogenesis. *Journal of Clinical Neuroscience*, 63, 13-16. ss. <https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2019.02.019>

Hussain, S. A., Sulaiman, A. A., Balch, C., Chauhan, H., Alhadidi, Q. M. ve Tiwari, A. K. (2016). Natural Polyphenols in Cancer Chemoresistance. *Nutrition and cancer*, 68(6), 879-891. ss. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1192201>

Hvid, H., Thorup, I., Oleksiewicz, M. B., Sjögren, I. ve Jensen, H. E. (2011). An alternative method for preparation of tissue sections from the rat mammary gland. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63(4), 317-324. ss. <https://doi.org/10.1016/J.ETP.2010.02.005>

Il'yasova, D., Colbert, L. H., Harris, T. B., Newman, A. B., Bauer, D. C., Satterfield, S. ve Kritchevsky, S. B. (2005). Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer*

Epidemiology Biomarkers and Prevention, 14(10).
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0316>

Ismail, U. ve Killeen, R. B. (2023). Taxane Toxicity. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589655/>

Jackson, H. W., Defamie, V., Waterhouse, P. ve Khokha, R. (2016). TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. *Nature Reviews Cancer* 17:1, 17(1), 38-53. ss. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.115>

Jakovcevic, D., Dedic-Plavetic, N., Vrbanc, D., Jakovcevic, A. ve Jakic-Razumovic, J. (2015). Breast cancer molecular subtypes and oxidative DNA damage. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, 23(10), 696-703. ss. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000135>

Jelic, M. D., Mandic, A. D., Maricic, S. M. ve Srdjenovic, B. U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 17(1), 22-28. ss. https://doi.org/10.4103/JCRT.JCRT_862_16

Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Wright, L. B., Ashworth, A. ve Swerdlow, A. J. (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research* 2017 19:1, 19(1), 1-14. ss. <https://doi.org/10.1186/S13058-017-0908-4>

Ju, H. M., Yu, K. W., Cho, S. D., Cheong, S. H. ve Kwon, K. H. (2016). Anti-cancer effects of traditional Korean wild vegetables in complementary and alternative medicine. *Complementary Therapies in Medicine*, 24, 47-54. ss. <https://doi.org/10.1016/J.CTIM.2015.11.004>

Kang, D. H. (2002). Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer. *AACN clinical issues*, 13(4), 540-549. ss. <https://doi.org/10.1097/00044067-200211000-00007>

Kanser Nedir? - NCI. (t.y.). Geliş tarihi 13 Ekim 2024, gönderen <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

Karimi, B., Ashrafi, M., Shomali, T. ve Yektaseresht, A. (2019). Therapeutic effect of simvastatin on DMBA-induced breast cancer in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*, 33(1), 84-93. ss. <https://doi.org/10.1111/FCP.12397>

Kashyap, D., Pal, D., Sharma, R., Garg, V. K., Goel, N., Koundal, D., Zaguia, A., Koundal, S. ve Belay, A. (2022). Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9605439>

Kavanagh, K. T., Hafer, L. J., Kim, D. W., Mann, K. K., Sherr, D. H., Rogers, A. E. ve Sonenshein, G. E. (2001). Green Tea Extracts Decrease Carcinogen-Induced Mammary Tumor Burden in Rats and Rate of Breast Cancer Cell Proliferation in Culture. İçinde *Journal of Cellular Biochemistry* (C. 82).

- Kessenbrock, K., Plaks, V. ve Werb, Z. (2010). Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell*, 141(1), 52. s. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2010.03.015>
- Kim, S. Y., Kang, J. W., Song, X., Kim, B. K., Yoo, Y. D., Kwon, Y. T. ve Lee, Y. J. (2013). Role of the IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 pathway in the conversion of non-stem cancer cells into cancer stem-like cells. *Cellular signalling*, 25(4), 961. s. <https://doi.org/10.1016/J.CELLSIG.2013.01.007>
- Kispert, S. ve McHowat, J. (2017). Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer : Targets and Therapy*, 9, 127. s. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S129746>
- Ko, J. H., Sethi, G., Um, J. Y., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., Kumar, A. P., Bishayee, A. ve Ahn, K. S. (2017). The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(12). <https://doi.org/10.3390/IJMS18122589>
- Kobuch, J., Cui, H., Grünwald, B., Saftig, P., Knolle, P. A. ve Krüger, A. (2015). TIMP-1 signaling via CD63 triggers granulopoiesis and neutrophilia in mice. *Haematologica*, 100(8), 1005-1013. ss. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2014.121590>
- Kubatka, P., Zubor, P., Busselberg, D., Kwon, T. K., Adamek, M., Petrovic, D., Opatrilova, R., Gazdikova, K., Caprnda, M., Rodrigo, L., Danko, J. ve Kruzliak, P. (2018). Melatonin and breast cancer: Evidences from preclinical and human studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 122, 133-143. ss. <https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2017.12.018>
- Kumar, M., Sharma, V. L., Sehgal, A. ve Jain, M. (2012). Protective Effects of Green and White Tea Against Benzo(a)pyrene Induced Oxidative Stress and DNA Damage in Murine Model. *Nutrition and Cancer*, 64(2), 300-306. ss. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.648300>
- Kumar, R., Bhardwaj, P., Soni, M., Singh, R., Choudhary, S., Virmani, N., Asrani, R. K., Patial, V., Sharma, D., Gupta, V. K. ve Tripathi, B. N. (2024). Modulation of mammary tumour progression using murine model by ethanol root extract of *Saussurea costus* (falc.) lipsch. *Journal of ethnopharmacology*, 319(Pt 3). <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2023.117302>
- Lal, S., McCart Reed, A. E., de Luca, X. M. ve Simpson, P. T. (2017). Molecular signatures in breast cancer. *Methods*, 131, 135-146. ss. <https://doi.org/10.1016/J.YMETH.2017.06.032>
- Landskron, G., De La Fuente, M., Thuwajit, P., Thuwajit, C. ve Hermoso, M. A. (2014). Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>

- Langley-Evans, S. C. (2000). Antioxidant potential of green and black tea determined using the ferric reducing power (FRAP) assay. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 51(3), 181-188. ss. <https://doi.org/10.1080/09637480050029683>
- Ławicki, S., Szmitkowski, M. ve Wojtukiewicz, M. (2006). The pretreatment plasma level and diagnostic utility of M-CSF in benign breast tumor and breast cancer patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 371(1-2), 112-116. ss. <https://doi.org/10.1016/J.CCA.2006.02.033>
- Lepore, S. J. ve Coyne, J. C. (2006). *Psychological Interventions for Distress in Cancer Patients: A Review of Reviews*.
- Li, A. N., Li, S., Zhang, Y. J., Xu, X. R., Chen, Y. M. ve Li, H. Bin. (2014). Resources and Biological Activities of Natural Polyphenols. *Nutrients*, 6(12), 6020. s. <https://doi.org/10.3390/NU6126020>
- Li, F., Wang, Y., Li, D., Chen, Y., Qiao, X., Fardous, R., Lewandowski, A., Liu, J., Chan, T. H. ve Dou, Q. P. (2018). Perspectives on the recent developments with green tea polyphenols in drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 13(7), 643. s. <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1465923>
- Li, H., Qiu, Z., Li, F. ve Wang, C. (2017). The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis. *Oncology Letters*, 14(5), 5865. s. <https://doi.org/10.3892/OL.2017.6924>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D. ve Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757. s. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Lin, H., Zheng, L., Li, S., Xie, B., Cui, B., Xia, A., Lin, Z. ve Zhou, P. (2018). Cytotoxicity of Tanshinone IIA combined with Taxol on drug-resist breast cancer cells MCF-7 through inhibition of Tau. *Phytotherapy Research*, 32(4), 667-671. ss. <https://doi.org/10.1002/PTR.6014>
- Lin, J. Y. ve Tang, C. Y. (2007). Determination of total phenolic and flavonoid contents in selected fruits and vegetables, as well as their stimulatory effects on mouse splenocyte proliferation. *Food Chemistry*, 101(1). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.01.014>
- Liu, C., Sun, W., Zhuo, G. ve Zhang, Z. (2019). Impacts of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on the expression of natriuretic peptide precursor type C (NPPC) and regulation of meiotic resumption. *Gynecological Endocrinology*, 35(4), 320-323. ss. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1532989>

- Liu, L., Liu, B., Li, J., Zhen, S., Ye, Z., Cheng, M. ve Liu, W. (2018). Responses of Different Cancer Cells to White Tea Aqueous Extract. *Journal of food science*, 83(10), 2593-2601. ss. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14351>
- Lopes, C. M., Dourado, A. ve Oliveira, R. (2017). Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7207983>
- Lu, L., Liu, H. M., & Tang, W. X. (2007). Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology, 15(11), 825–827.
- Makki, J. (2015). Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clinical Medicine Insights. Pathology*, 8(1), 23. s. <https://doi.org/10.4137/CPATH.S31563>
- Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H. ve Band, V. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy*, 10(10), 955. s. <https://doi.org/10.4161/CBT.10.10.13879>
- Malkoç, M., Altay, D. U., Alver, A., Ersöz, S., Şen, T. M., Kural, B. V. ve Uydu, H. A. (2018). The effects of royal jelly on the oxidant-antioxidant system in rats with N-methyl-N-nitrosourea-induced breast cancer. *Turkish Journal of Biochemistry*, 43(2), 176-183. ss. <https://doi.org/10.1515/tjb-2017-0140>
- Mao, J. T. (2013). White Tea: The Plants, Processing, Manufacturing, and Potential Health Benefits. *Tea in Health and Disease Prevention*, 33-40. ss. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384937-3.00003-3>
- Mao, J. T., Nie, W. X., Tsu, I. H., Jin, Y. S., Rao, J. Y., Lu, Q. Y., Zhang, Z. F., Go, V. L. W. ve Serio, K. J. (2010). White tea extract induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells: The role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and 15-lipoxygenases. *Cancer Prevention Research*, 3(9), 1132-1140. ss. <https://doi.org/10.1158/1940-6207>.
- Marín, V., Burgos, V., Pérez, R., Maria, D. A., Pardi, P. ve Paz, C. (2023). The Potential Role of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Breast Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 24. s. <https://doi.org/10.3390/IJMS241310737>
- Martic-Kehl, M. I. (2016). Animal Models for Human Cancer: discovery and development of novel therapeutics. *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, 511. s. https://iluzhbluzern.ch/F/?&func=find-b&find_code=SYS&request=001260252
- Mattei, M. G., Borg, J. P., Rosnet, O., Marmé, D. ve Birnbaum, D. (1996). Assignment of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Placenta Growth Factor (PlGF) Genes to Human Chromosome 6p12–p21 and 14q24–

- q31 Regions, Respectively. *Genomics*, 32(1), 168-169. ss. <https://doi.org/10.1006/GENO.1996.0098>
- McGuire, K. P. (2015). Breast Anatomy and Physiology. *Breast Disease: Diagnosis and Pathology*, 1, 1-14. ss. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22843-3_1
- Mdkhana, B., Goel, S., Saleh, M. A., Siddiqui, R., Khan, N. A. ve Elmoselhi, A. B. (2022). Role of oxidative stress in angiogenesis and the therapeutic potential of antioxidants in breast cancer. *European review for medical and pharmacological sciences*, 26(13), 4677-4692. ss. https://doi.org/10.26355/EURREV_202207_29192
- Meme Kanseri Tipleri (Çeşitleri) | turkcerrahi.com.* (t.y.). Geliş tarihi 07 Nisan 2024, gönderen <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/tipleri-cesitleri>
- Meshkini, A. ve Yazdanparast, R. (2012). Involvement of oxidative stress in taxol-induced apoptosis in chronic myelogenous leukemia K562 cells. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 64(4), 357-365. ss. <https://doi.org/10.1016/J.ETP.2010.09.010>
- Michels, K. B., Mohllajee, A. P., Roset-Bahmanyar, E., Beehler, G. P. ve Moysich, K. B. (2007). Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. *Cancer*, 109(12 Suppl), 2712-2749. ss. <https://doi.org/10.1002/CNCR.22654>
- Mohammed, S., Sundaram, V., Mohammed, S. ve Sundaram, V. (2018). Comparative Study of Metachromatic Staining Methods in Assessing the Exfoliative Cell Types During Oestrous Cycle in Sprague-Dawley Laboratory Rats. *International Journal of Morphology*, 36(3), 962-968. ss. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022018000300962>
- Momenimovahed, Z. ve Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151. s. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S176070>
- Murata, S., Kominsky, S. L., Vali, M., Zhang, Z., Garrett-Mayer, E., Korz, D., Huso, D., Baker, S. D., Barber, J., Jaffee, E., Reilly, R. T. ve Sukumar, S. (2006). Ductal access for prevention and therapy of mammary tumors. *Cancer research*, 66(2), 638-645. ss. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4329>
- Nardone, A., De Angelis, C., Trivedi, M. V., Osborne, C. K. ve Schiff, R. (2015). The changing role of ER in endocrine resistance. *The Breast*, 24, S60-S66. ss. <https://doi.org/10.1016/J.BREAST.2015.07.015>
- Nikitovic, D., Kouvidi, K., Karamanos, N. K. ve Tzanakakis, G. N. (2013). The roles of hyaluronan/RHAMM/CD44 and their respective interactions along the

- insidious pathways of fibrosarcoma progression. *BioMed research international*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/929531>
- Obeagu, E. I. ve Obeagu, G. U. (2024). Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine*, 103(3), E36905. s. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>
- Olivotto, I., Levine, M. ve Cancer, T. S. C. on C. P. G. for the C. and T. of B. (2001). Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: the management of ductal carcinoma in situ (summary of the 2001 update). *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 165(7), 912. s. [/pmc/articles/PMC81502/](https://pmc/articles/PMC81502/)
- O'Shaughnessy, J. A. (2000). Treating breast precancer. *Clinical breast cancer*, 1 Suppl 1. <https://doi.org/10.3816/CBC.2000.S.014>
- Ozcan, M., Esendagli, G., Musdal, Y., Canpinar, H., Bacanlı, M., Anlar, H. G., Esendağlı-Yılmaz, G., Beyramzadeh, M. ve Aksoy, Y. (2019). Dual actions of the antioxidant chlorophyllin, a glutathione transferase P1-1 inhibitor, in tumorigenesis and tumor progression. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(5), 7045-7055. ss. <https://doi.org/10.1002/JCB.27974>
- Özcan, M. ve Programı, B. (2015). *Kimyasal Olarak İndüklenmiş Meme Kanseri Modelinde Klorofilin-Cu Kompleksinin Antioksidan Etkinliğinin İncelenmesi*.
- Pandey, K. B. ve Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270. s. <https://doi.org/10.4161/OXIM.2.5.9498>
- Pandya, S. ve Moore, R. G. (2011). Breast development and anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54(1), 91-95. ss. <https://doi.org/10.1097/GRF.0B013E318207FFE9>
- Pastore, A., Federici, G., Bertini, E. ve Piemonte, F. (2003). Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta*, 333(1-2), 19-39. ss. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00200-6)
- Peng, K., Bai, Y., Zhu, Q., Hu, B. ve Xu, Y. (2019). Targeting VEGF–neuropilin interactions: a promising antitumor strategy. *Drug Discovery Today*, 24(2), 656-664. ss. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2018.10.004>
- Pereira, V. P., Knor, F. J., Velloso, J. C. R. ve Beltrame, F. L. (2014). Determination of phenolic compounds and antioxidant activity of green, black and white teas of *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, Theaceae. *Revista Brasileira de Plantas Medicinai*s, 16(3), 490-498. ss. https://doi.org/10.1590/1983-084X/13_061
- Peto, J. ve Mack, T. M. (2000). High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nature genetics*, 26(4), 411-414. ss. <https://doi.org/10.1038/82533>

- Phani, T. P. S., Mannangatti, M., Nekkala, R., Bellala, V. M., Bellala, R. S. ve Payala, V. (2022). Oxidative stress in breast cancer after chemotherapy. *Bioinformation*, 18(12), 1141. s. <https://doi.org/10.6026/973206300181141>
- Popa, C., Netea, M. G., Van Riel, P. L. C. M., Van Der Meer, J. W. M. ve Stalenhoef, A. F. H. (2007). The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research*, 48(4), 751-762. ss. <https://doi.org/10.1194/JLR.R600021-JLR200>
- Portakal, O., Özkaya, Öz., Erden Inal, M., Bozan, B., Koşan, M. ve Sayek, I. (2000). Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clinical biochemistry*, 33(4), 279-284. ss. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(00\)00067-9](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(00)00067-9)
- Pramudya, M., Dewi, F. R. P., Wong, R. W., Anggraini, D. W., Winarni, D. ve Wahyuningsih, S. P. A. (2022). Anti-cancer activity of an ethanolic extract of red okra pods (*Abelmoschus esculentus* L. Moench) in rats induced by N-methyl -N-nitrosourea. *Veterinary world*, 15(5), 1177-1184. ss. <https://doi.org/10.14202/VETWORLD.2022.1177-1184>
- Pu, X., Storr, S. J., Zhang, Y., Rakha, E. A., Green, A. R., Ellis, I. O. ve Martin, S. G. (2017). Caspase-3 and caspase-8 expression in breast cancer: caspase-3 is associated with survival. *Apoptosis*, 22(3), 357. s. <https://doi.org/10.1007/S10495-016-1323-5>
- Qi, S., Deng, S., Lian, Z. ve Yu, K. (2022). Novel Drugs with High Efficacy against Tumor Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS23136934>
- Rajakumar, T., Pugalendhi, P., Jayaganesh, R., Ananthakrishnan, D. ve Gunasekaran, K. (2018). Effect of allyl isothiocyanate on NF- κ B signaling in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis. *Breast cancer (Tokyo, Japan)*, 25(1), 50-59. ss. <https://doi.org/10.1007/S12282-017-0783-Y>
- Reznick, A. Z. ve Packer, L. (1994). Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods in enzymology*, 233(C), 357-363. ss. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(94\)33041-7](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(94)33041-7)
- Ries, C. (2014). Cytokine functions of TIMP-1. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(4), 659-672. ss. <https://doi.org/10.1007/S00018-013-1457-3/FIGURES/4>
- Risk Factors - National Breast Cancer Foundation.* (t.y.). Geliş tarihi 12 Mart 2024, gönderen <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-risk-factors/>
- Romano, A. ve Martel, F. (2021). The Role of EGCG in Breast Cancer Prevention and Therapy. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 21(7), 883-898. ss. <https://doi.org/10.2174/1389557520999201211194445>

- Rondón-Lagos, M., Villegas, V. E., Rangel, N., Sánchez, M. C. ve Zaphiropoulos, P. G. (2016). Tamoxifen resistance: Emerging molecular targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS17081357>
- Roomi, W., Roomi, N. W., Ivanov, V., Kalinovsky, T., Niedzwiecki, A. ve Rath, M. (2005). *Open Access Modulation of N-methyl-N-nitrosourea induced mammary tumors in Sprague-Dawley rats by combination of lysine, proline, arginine, ascorbic acid and green tea extract*. 7(3). <https://doi.org/10.1186/bcr989>ht
- Rossner, P., Terry, M. B., Gammon, M. D., Agrawal, M., Zhang, F. F., Ferris, J. S., Teitelbaum, S. L., Eng, S. M., Gaudet, M. M., Neugut, A. I. ve Santella, R. M. (2007). Plasma protein carbonyl levels and breast cancer risk. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 11(5), 1138-1148. ss. <https://doi.org/10.1111/J.1582-4934.2007.00097.X>
- Roy, R., Yang, J. ve Moses, M. A. (2009). Matrix Metalloproteinases As Novel Biomarkers and Potential Therapeutic Targets in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(31), 5287. s. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.5556>
- Roy, S., Singh, M., Sammi, S. R., Pandey, R. ve Kaithwas, G. (2019). ALA-mediated biphasic downregulation of α -7nAchR/HIF-1 α along with mitochondrial stress modulation strategy in mammary gland chemoprevention. *Journal of cellular physiology*, 234(4), 4015-4029. ss. <https://doi.org/10.1002/JCP.27168>
- Russo, J. (2015). Significance of rat mammary tumors for human risk assessment. *Toxicologic pathology*, 43(2), 145-170. ss. <https://doi.org/10.1177/0192623314532036>
- Safabakhsh, M., Imani, H. ve Shab-Bidar, S. (2020). Higher dietary total antioxidant capacity is not associated with risk of breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*, 27(4), 652-661. ss. <https://doi.org/10.1007/S12282-020-01059-2>
- Sak, K. (2017). Intake of Individual Flavonoids and Risk of Carcinogenesis: Overview of Epidemiological Evidence. *Nutrition and cancer*, 69(8), 1119-1150. ss. <https://doi.org/10.1080/01635581.2017.1367934>
- Salman, S. ve Özdemir, F. (2018). Beyaz Çay: Üretimi, Bileşimi ve Sağlık Üzerine Etkileri. *Akademik Gıda*, 218-223. ss. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.449867>
- Samanta, S. (2022). Potential Bioactive Components and Health Promotional Benefits of Tea (*Camellia sinensis*). *Journal of the American Nutrition Association*, 41(1), 65-93. ss. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1827082>
- Santos, R. A., Pessoa, H. R., Daleprane, J. B., de Faria Lopes, G. P. ve da Costa, D. C. F. (2024). Comparative Anticancer Potential of Green Tea Extract and

- Epigallocatechin-3-gallate on Breast Cancer Spheroids. *Foods*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/FOODS13010064/S1>
- Sarhangi, N., Hajjari, S., Heydari, S. F., Ganjizadeh, M., Rouhollah, F. ve Hasanzad, M. (2022). Breast cancer in the era of precision medicine. *Molecular Biology Reports*, 49(10), 10023-10037. ss. <https://doi.org/10.1007/S11033-022-07571-2/FIGURES/3>
- Saygili, E. I., Akcay, T., Konukoglu, D. ve Papilla, C. (2003). Glutathione and glutathione-related enzymes in colorectal cancer patients. *Journal of toxicology and environmental health. Part A*, 66(5), 411-415. ss. <https://doi.org/10.1080/15287390306448>
- Sen, C. K. ve Packer, L. (2000). Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2 Suppl). <https://doi.org/10.1093/AJCN/72.2.653S>
- Sert, P. İ. ve Küçükılınç, T. T. (2022). Meme Kanseri Tedavisindeki Güncel Yaklaşımlar. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42(1), 46-59. ss. <https://doi.org/10.52794/HUJPHARM.959879>
- Sharangi, A. B. (2009). Medicinal and therapeutic potentialities of tea (*Camellia sinensis* L.) – A review. *Food Research International*, 42(5-6), 529-535. ss. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2009.01.007>
- Shen, M., You, Y., Xu, C. ve Chen, Z. (2024). Epigallocatechin-3-Gallate attenuates lipopolysaccharide-induced pneumonia via modification of inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy. *BMC complementary medicine and therapies*, 24(1), 147. s. <https://doi.org/10.1186/S12906-024-04436-Y/TABLES/2>
- Shield, K. D., Soerjomataram, I. ve Rehm, J. (2016). Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 40(6), 1166-1181. ss. <https://doi.org/10.1111/ACER.13071>
- Shivakumar, S., Prabhakar, B. T., Jayashree, K., Rajan, M. G. R. ve Salimath, B. P. (2009). Evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and microvessel density (MVD) as prognostic indicators in carcinoma breast. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 135(4), 627-636. ss. <https://doi.org/10.1007/S00432-008-0497-9>
- Shureiqi, I., Reddy, P. ve Brenner, D. E. (2000). Chemoprevention: General perspective. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 33(3), 157-167. ss. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(99\)00072-4](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(99)00072-4)
- Siddiqui, I. A., Adhami, V. M., Saleem, M. ve Mukhtar, H. (2006). Beneficial effects of tea and its polyphenols against prostate cancer. *Molecular nutrition & food research*, 50(2), 130-143. ss. <https://doi.org/10.1002/MNFR.200500113>

- Siddiqui, I. A., Sanna, V., Ahmad, N., Sechi, M. ve Mukhtar, H. (2015). Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1348(1), 20-31. ss. <https://doi.org/10.1111/NYAS.12811>
- Singh, B. N., Shankar, S. ve Srivastava, R. K. (2011). Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical pharmacology*, 82(12), 1807. s. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2011.07.093>
- Soares, F. A. C., Filho, N. A. K., Beretta, B. F. S., Linden, T. S., Pöppl, A. G. ve González, F. H. D. (2021). Thiobarbituric acid reactive substances in dogs with spontaneous hypercortisolism. *Domestic Animal Endocrinology*, 77, 106634. s. <https://doi.org/10.1016/J.DOMANIEND.2021.106634>
- Stearns, V., Mori, T., Jacobs, L. K., Khouri, N. F., Gabrielson, E., Yoshida, T., Kominsky, S. L., Huso, D. L., Jeter, S., Powers, P., Tarpinian, K., Brown, R. J., Lange, J. R., Rudek, M. A., Zhang, Z., Tsangaris, T. N. ve Sukumar, S. (2011). Preclinical and clinical evaluation of intraductally administered agents in early breast cancer. *Science translational medicine*, 3(106). <https://doi.org/10.1126/SCITRANSLMED.3002368>
- Steinauer, K., Huang, D. J., Eppenberger-Castori, S., Amann, E. ve Güth, U. (2014). Bone metastases in breast cancer: Frequency, metastatic pattern and non-systemic locoregional therapy. *Journal of bone oncology*, 3(2), 54-60. ss. <https://doi.org/10.1016/J.JBO.2014.05.001>
- Sturgeon, C. M., Hoffman, B. R., Chan, D. W., Ch'ng, S. L., Hammond, E., Hayes, D. F., Liotta, L. A., Petricoin, E. F., Schmitt, M., Semmes, O. J., Söletormos, G., Van Der Merwe, E. ve Diamandis, E. P. (2008). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Clinical Practice: Quality Requirements. *Clinical Chemistry*, 54(8), e1-e10. ss. <https://doi.org/10.1373/CLINCHEM.2007.094144>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. ve Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. ss. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Swanton, C., Bernard, E., Abbosh, C., André, F., Auwerx, J., Balmain, A., Bar-Sagi, D., Bernards, R., Bullman, S., DeGregori, J., Elliott, C., Erez, A., Evan, G., Febbraio, M. A., Hidalgo, A., Jamal-Hanjani, M., Joyce, J. A., Kaiser, M., Lamia, K., ... Hanahan, D. (2024). Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell*, 187(7), 1589-1616. ss. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2024.02.009>
- Takahashi, H. ve Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and

- pathological conditions. *Clinical Science*, 109(3), 227-241. ss. <https://doi.org/10.1042/CS20040370>
- Tang, G. Y., Meng, X., Gan, R. Y., Zhao, C. N., Liu, Q., Feng, Y. Bin, Li, S., Wei, X. L., Atanasov, A. G., Corke, H. ve Li, H. Bin. (2019). Health functions and related molecular mechanisms of tea components: An update review. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 20, Sayı 24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20246196>
- Tanis, P. J., Nieweg, O. E., Valdés Olmos, R. A. ve Kroon, B. B. R. (2001). Anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *Journal of the American College of Surgeons*, 192(3), 399-409. ss. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00776-6](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00776-6)
- Tatar, O., Ilhan, N., Ilhan, N., Susam, S. ve Ozercan, I. H. (2019). Is there any potential anticancer effect of raloxifene and fluoxetine on DMBA-induced rat breast cancer? *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 33(9). <https://doi.org/10.1002/jbt.22371>
- Tenore, G. C., Stiuso, P., Campiglia, P., & Novellino, E. (2013). In vitro hypoglycaemic and hypolipidemic potential of white tea polyphenols. *Food chemistry*, 141(3), 2379–2384. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.04.128>
- Teo, W. W. ve Sukumar, S. (2014). Combining the strength of genomics, nanoparticle technology, and direct intraductal delivery for breast cancer treatment. *Breast cancer research : BCR*, 16(2). <https://doi.org/10.1186/BCR3656>
- Thangarasu, R., Pachaiappan, P. ve Subbaiyan, T. (2020). Anti-Estrogenic and Anti-Cell Proliferative Effect of Allyl Isothiocyanate in Chemoprevention of Chemically Induced Mammary Carcinogenesis in Rats. *Pathology and Oncology Research*, 26(2), 913-925. ss. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00638-9>
- Thorsen, S. B., Christensen, S. L. T., Würtz, S. T., Lundberg, M., Nielsen, B. S., Vinther, L., Knowles, M., Gee, N., Fredriksson, S., Møller, S., Brünner, N., Schroll, A. S. ve Stenvang, J. (2013). Plasma levels of the MMP-9:TIMP-1 complex as prognostic biomarker in breast cancer: a retrospective study. *BMC Cancer*, 13, 598. s. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-598>
- Toraman, M.N. (2022). Yüksek Yağlı Diyetle Obez Yapılan Ratlarda Beyaz Çayın Leptin ve Asprosin Düzeylerine Etkisi.
- Tsubura, A., Lai, Y. C., Miki, H., Sasaki, T., Uehara, N., Yuri, T. ve Yoshizawa, K. (2011). Animal models of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary cancer and retinal degeneration with special emphasis on therapeutic trials. *In Vivo*, 25(1), 11-22. ss. <https://kyushu-u.elsevierpure.com/en/publications/animal-models-of-n-methyl-n-nitrosourea-induced-mammary-cancer-an>

- Turan, T., Karacay, O., Tulunay, G., Boran, N., Koc, S., Bozok, S. ve Kose, M. F. (t.y.). *Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia*.
- Türker, M. (2021). Beyaz Çayın Karaciğer Fibrozisi Üzerindeki Etkisinin Araştırılması.
- Türkiye_Kanser_Istatistikleri_2017*.
- Uscanga-Perales, G. I., Santuario-Facio, S. K. ve Ortiz-López, R. (2016). Triple negative breast cancer: Deciphering the biology and heterogeneity. *Medicina Universitaria*, 18(71), 105-114. ss. <https://doi.org/10.1016/J.RMU.2016.05.007>
- Üstün, Ç. ve Demirci, N. (t.y.). *Review Çay Bitkisinin (Camellia Sinensis L.) Tarihsel Gelişimi Ve Tıbbi Açısından Değerlendirilmesi The Plant of Tea (Camellia Sinensis L.) Historical Development and Medical Evaluation*.
- Vaca, C. E., Wilhelm, J. ve Harms-Ringdahl, M. (1988). Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review. *Mutation research*, 195(2), 137-149. ss. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(88\)90022-X](https://doi.org/10.1016/0165-1110(88)90022-X)
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M. ve Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84. ss. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2006.07.001>
- Van De Vijver, M. J. (2014). Molecular tests as prognostic factors in breast cancer. *Virchows Archiv*, 464(3), 283-291. ss. <https://doi.org/10.1007/S00428-014-1539-0/TABLES/6>
- Vinson, J. A., Teufel, K. ve Wu, N. (2004). Green and black teas inhibit atherosclerosis by lipid, antioxidant, and fibrinolytic mechanisms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(11), 3661-3665. ss. <https://doi.org/10.1021/jf035255l>
- Vishnoi, H., Bodla, R., Kant, R. ve Bodla, R. B. (2018). Green Tea (*Camellia Sinensis*) And Its Antioxidant Property: A Review. *Article in International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9(5), 1723. s. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9\(5\).1723-36](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(5).1723-36)
- Voulgaridou, G. P., Anastopoulos, I., Franco, R., Panayiotidis, M. I. ve Pappa, A. (2011). DNA damage induced by endogenous aldehydes: Current state of knowledge. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 711(1-2), 13-27. ss. <https://doi.org/10.1016/J.MRFMMM.2011.03.006>
- Vural, G., Karaaslan, E., Tınaztepe Üniversitesi, İ., Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, S., Doğu Üniversitesi, Y., Fakültesi, H., Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, K.

- ve Üniversitesi, S. (2022). Meme Kanserli Hastalarda Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6(2), 180-192. ss. <https://doi.org/10.46237/AMUSBFD.913706>
- Wang, X., Freire Valls, A., Schermann, G., Shen, Y., Moya, I. M., Castro, L., Urban, S., Solecki, G. M., Winkler, F., Riedemann, L., Jain, R. K., Mazzone, M., Schmidt, T., Fischer, T., Halder, G. ve Ruiz de Almodóvar, C. (2017). YAP/TAZ Orchestrate VEGF Signaling during Developmental Angiogenesis. *Developmental cell*, 42(5), 462-478.e7. ss. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2017.08.002>
- Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P. ve Mcphail, A. T. (1971). Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*, 93(9), 2325-2327. ss. <https://doi.org/10.1021/JA00738A045>
- Weigelt, B., Baehner, F. L. ve Reis-Filho, J. S. (2010). The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *The Journal of pathology*, 220(2), 263-280. ss. <https://doi.org/10.1002/PATH.2648>
- Yan, L., Anderson, G. M., DeWitte, M. ve Nakada, M. T. (2006). Therapeutic potential of cytokine and chemokine antagonists in cancer therapy. *European Journal of Cancer*, 42(6), 793-802. ss. <https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2006.01.013>
- Yang, C. S. ve Wang, H. (2016). Cancer Preventive Activities of Tea Catechins. *Molecules*, 21(12). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES21121679>
- Yenicirak, B. (2019). Türkiye’de Yetiştirilen Beyaz Çay Çeşitlerinin Antioksidan Aktivitesi Ve Fenolik Madde Profiline Belirlenmesi.yeni
- Yılmaz, B. ve Nilüfer Acar-Tek. (2023). White tea: Its history, composition, and potential effects on body weight management. *eFood*, 4(3), e89. s. <https://doi.org/10.1002/EFD2.89>
- Yıldırım, M., Saral, S., Mercantepe, T., İskender, H., Tümkaya, L., Atak, M. ve Taşçı, F. (2020). White Tea Reduced Bone Loss by Suppressing the TRAP/CTX Pathway in Ovariectomy-Induced Osteoporosis Model Rats. *Cells, tissues, organs*, 209(1), 64-74. ss. <https://doi.org/10.1159/000507791>
- Yurteri, E., Ozcan, A. ve Seyis, F. (2019). Tea (*Camellia sinensis*) Cultivation and Breeding in Turkey: Past and Present Status. *Review Article Ekin Journal of Crop Breeding and Genetics*, 5(2), 111-119. ss. www.ekinjournal.com
- Zamarron, B. F. ve Chen, W. (2011). Dual Roles of Immune Cells and Their Factors in Cancer Development and Progression. *International Journal of Biological Sciences*, 7(5), 651. s. <https://doi.org/10.7150/IJBS.7.651>

- Zarrini, A. S., Moslemi, D., Parsian, H., Vessa, M., Mosapour, A. ve Kelagari, Z. S. (2016). The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 7(1), 31. s. /pmc/articles/PMC4761120
- Zhang, A., Wang, X., Fan, C. ve Mao, X. (2021). The Role of Ki67 in Evaluating Neoadjuvant Endocrine Therapy of Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.687244>
- Zhang, Q. ve Gu, M. L. (2020). Single-cell sequencing and its application in breast cancer. *Yi chuan = Hereditas*, 42(3), 250-268. ss. <https://doi.org/10.16288/J.YCZZ.19-268>
- Zhang, Y. N., Xia, K. R., Li, C. Y., Wei, B. L. ve Zhang, B. (2021). Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/1994764>
- Zhao, C. N., Tang, G. Y., Cao, S. Y., Xu, X. Y., Gan, R. Y., Liu, Q., Mao, Q. Q., Shang, A. ve Li, H. Bin. (2019). Phenolic Profiles and Antioxidant Activities of 30 Tea Infusions from Green, Black, Oolong, White, Yellow and Dark Teas. *Antioxidants*, 8(7). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX8070215>
- Zhao, M., Zhang, M., Tao, Z., Cao, J., Wang, L. ve Hu, X. (2020). miR-331-3p Suppresses Cell Proliferation in TNBC Cells by Downregulating NRP2. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 19. <https://doi.org/10.1177/1533033820905824>
- Zhao, Y., Chen, P., Lin, L., Harnly, J. M., Yu, L. ve Li, Z. (2011). Tentative identification, quantitation, and principal component analysis of green pu-erh, green, and white teas using UPLC/DAD/MS. *Food Chemistry*, 126(3), 1269-1277. ss. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.055>
- Zheng, H. ve Liu, J.-F. (t.y.). *Studies on the relationship between P13K/AKT signal pathway-mediated MMP-9 gene and lung cancer*.
- Zheng, W., Wen, W., Gao, Y. T., Shyr, Y., Zheng, Y., Long, J., Li, G., Li, C., Gu, K., Cai, Q., Shu, X. O. ve Lu, W. (2010). Genetic and Clinical Predictors for Breast Cancer Risk Assessment and Stratification Among Chinese Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 102(13), 972-981. ss. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJQ170>

EKLER

EK-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı Araştırma Başvurusu Onay Formu

T.C. RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI (Republic of Turkey Recep Tayyip Erdogan University Local Ethics Committee for Animal Experiments)					
BAŞVURU BİLGİLERİ (Application Information)	ETİK KURUL DOSYA NO(REFERENCE):				
	ÇALIŞMANIN ADI		Deneyisel meme kanseri modelinde beyaz çayın etkisi		
	Title		Effect of white tea in experimental breast cancer model		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (Director of Project)		Prof.Dr.Adnan YILMAZ		
	DİĞER GÖREVLİLER (Researchers)		Levent TÜMKAYA, Tolga MERCANTEPE, Atilla TOPÇU, Sibel KARAKAŞ		
	BAŞVURULAN ETİK KURUL		Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		☒ Tek Merkez Ulusal ☐ Çok Merkezli Ulusal ☐ Çok Merkezli Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ		Karar No(Decision No):2021/17			
		Tarih (Date): 02.12.2021			
		R.T.E. Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, Prof.Dr.Adnan YILMAZ'ın sorumluluğunda yürütülen ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Hayvan Deneyleri Araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik salınca bulunmadığına katılan üyelerin oy birliğiyle karar verilmiştir.			
Decision Information		The study above has been approved by the Local Ethics Committee of R.T.E.University.			
		☒ Accepted ☐ Rejected			
ÜYELER (Members)					
Ünvanı/ Adı/ Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)
Prof.Dr. Fikri BALTA (Başkan, Müdür)	Su Ürünleri (Veteriner Hekim)	R.T.E. Üniversitesi Su Ürünleri Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Prof.Dr. Levent TÜMKAYA (Başkan Vekili)	Histoloji Embriyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☒ E ☐ H	☒ E ☐ H
Prof.Dr. Ayşe ERTÜRK (Üye)	Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mikr.	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Doç.Dr. Serkan GÜL (Üye)	Biyoloji	R.T.E. Üniversitesi Fen Edebiyat Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Doç.Dr. Kazım ŞAHİN (Üye)	Tıbbi Mikrobiyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Doç.Dr. Hülya KILIÇ YILMAZ (Üye)	Tıbbi Biyokimya	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Doç.Dr. Murat ALKURT (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	R.T.E. Üniversitesi Diş Hekimliği Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Dr.Öğr.Üyesi Hatice SEVİM NALKIRAN (Üye)	Tıbbi Biyoloji	R.T.E. Üniversitesi Tıp Fak.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Şenay ÇAKIROĞLU (Üye)	Veteriner Hekim	R.T.E. Üniversitesi Deney Hay.Üy.ve Arş.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Şevket ÇAKMAKÇI (Üye)	Sağlık Çalışanı	Sendika Üyesi	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
Rukiye ÜLGER (Üye)	Serbest Çalışan	Sivil Üye	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H
*Araştırma ile ilişki(Relation to the project, E: Yes, H: No) **Toplantıda Bulunma(Attendance, E: Yes, H: No)					