

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AZOKSİMETAN İLE OLUŞTURULAN KOLON KANSERİ  
MODELİNDE BAZI OKSİDATİF STRES, BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELER VE DİALİL DİSÜLFİDİN BU  
PARAMETRELERE ETKİSİ**

**Buse TURAN**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU**

**KONYA-2024**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SOME OXIDATIVE STRESS, BIOCHEMICAL PARAMETERS  
AND EFFECTS OF DIALLYL DISULPHIDE ON THESE  
PARAMETERS IN THE COLON CANCER MODEL INDUCED  
WITH AZOXYMETHANE**

**Buse TURAN**

**DOKTORA TEZİ**

VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21212024 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2024**

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini benim ile paylaşan, karşılaştığım her türlü sıkıntıda yanımda olan ve çözüm bulan danışmanım Prof. Dr. Seyfullah HALİLOĞLU'na saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca bu süreç içerisinde tüm desteklerini sunan, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Vahdettin ALTUNOK, Prof. Dr. Nuri BAŞPINAR, Prof. Dr. Firuze KURTOĞLU, Prof. Dr. Zafer BULUT, Dr. Öğr. Üyesi Beyza SUVARIKLI ALAN hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Son olarak bana devamlı destek olan değerli eşim Ali İhsan TURAN, annem Belgin AVCI ve babam Bünyamin AVCI'ya teşekkürü borç bilirim.

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu tarafından 30.04.2021 tarih ve 2021-34 nolu kararı ile onaylanmıştır. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (SUBAP) koordinatörlüğü (proje numarası 21212024) tarafından finanse edilmiştir.

Buse TURAN

Kasım / 2024

## İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>vi</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1.Kanser.....	1
1.2.Kolon Kanseri .....	1
1.2.1.Kolon Kanseri Etiyolojisi .....	3
1.2.2.Kolon Kanseri Epidemiyoloji.....	9
1.2.3. Evreleme .....	10
1.3. Reaktif Oksijen Türleri.....	12
1.3.1. Etki ve Hücresel Hasarı .....	13
1.4. Antioksidan Savunma Sistemi .....	16
1.4.1. Katalaz .....	17
1.4.2. Süperoksit Dismutaz.....	18
1.4.3. Glutasyon Peroksidaz.....	18
1.4.4. Glutasyon .....	19
1.5. Dialildisülfid.....	19
1.5.1. Anti-inflamatuvar Aktivite .....	21
1.5.2. Antimikrobiyal Aktivite .....	22
1.5.3. Antikanser Aktivite.....	23
1.5.4. Antioksidan Aktivite.....	26
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
2.1. Hayvan Grupları ve Uygulamalar .....	27
2.1.1. Deneysel Dizayn.....	27
2.2. Azoksimetanın Hazırlanması ve Uygulanması .....	28
2.3. DADS'ın Hazırlanması ve Uygulama Yöntemi .....	28
2.4. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi .....	28
2.5. İstatiksel Analiz.....	29
<b>3. BULGULAR .....</b>	<b>30</b>

<b>4. TARTIŞMA .....</b>	<b>45</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>54</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>69</b>
EK-A: Etik Kurul Kararı .....	69
EK-B: Turnitin Raporu .....	70
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>71</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AOM	: Azoksimetan
ASS	: Antioksidan Savunma Sistemi
DADS	: Dialildisülfid
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon S Transferaz
KAT	: Katalaz
KRK	: Kolorektal Kanser
MDA	: Malondialdehit
OS	: Oksidatif Stres
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SR	: Serbest Radikal

# ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

## AZOKSİMETAN İLE OLUŞTURULAN KOLON KANSERİ MODELİNDE BAZI OKSİDATİF STRES, BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ VE DİALİL DİSÜLFİDİN BU PARAMETRELERE ETKİLERİ

**Buse Turan**

**VETERİNERLİK BİYOKİMYASI ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ / KONYA-2024**

Sunulan çalışmada ratlarda azoksimetan (AOM) ile oluşturulan kolon kanseri modelinde, sarımsağın etken maddelerinden Dialil Disülfidin (DADS) bazı serum biyokimyasal ve oksidatif stres parametrelerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada kullanılan ratlar, Kontrol; ad-libitum yem ve su verilen, AOM Grubu; 15 mg/kg SC AOM enjeksiyonu (BİRER hafta arayla 2 enjeksiyon), DADS Grubu; 15. haftanın sonunda haftada 5 gün gavaj yoluyla 50 mg/kg DADS uygulaması (3 hafta), AOM + DADS Grubu; AOM uygulamalarını takiben 15. haftanın sonunda haftada 5 gün gavaj yoluyla 50 mg/kg DADS uygulaması (3 hafta), Mısır Yağı Grubu; 15. haftanın sonunda gavaj yoluyla haftada 5 gün 1 ml/kg mısır yağı uygulanan (3 hafta) grup olmak üzere, her grupta 12 adet rat olacak şekilde 5 gruba ayrılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda serum glikoz düzeylerinin mısır yağı grubu dışında tüm gruplarda benzerlik, magnezyum konsantrasyonunun AOM+DADS grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşüş gösterdiği, üre düzeylerinde bu düşüğe AOM+DADS grubu yanında DADS grubunun da eşlik ettiği görüldü. Demir ve albümin konsantrasyonları DADS grubunda kontrol grubuna göre önemli düzeyde artış gösterdiği, klor düzeylerinde ise artışın DADS, AOM+DADS ve mısır yağı gruplarında belirlendi. Benzer artışlara amilaz konsantrasyonlarında sadece AOM+DADS grubunda rastlandı.

Serum ALP düzeylerinin DADS ve AOM+DADS grubunda önemli düşüşler gösterdiği, buna karşın ALT konsantrasyonunun AOM grubunda arttığı görüldü. Ayrıca AOM ve AOM+DADS gruplarında kolesterol ve HDL düzeyinin azaldığı saptandı. Trigliserid konsantrasyonu ise sadece mısır yağı grubunda yükseldi.

ROS konsantrasyonunun AOM grubunda DADS ve AOM+DADS grubuna göre anlamlı dercede daha yüksek olduğu ve kanser olgularında oluşan oksidatif stresi doğruladığı belirlenmiştir. Ayrıca GPx düzeylerinin ROS düzeylerinin aksine AOM grubunda düşük seyrettiği görülmüştür.

Çalışmada gerçekleştirilen diğer serum parametrelerden AST, kalsiyum, potasyum, sodyum, fosfor, total protein, ürik asit, kreatinin, KAT, SOD ile glutatyon düzeylerinin önemli bir değişim göstermediği saptandı.

Sonuç olarak özellikle serum kolesterol ve HDL düzeylerinin, kanserli vakalarda gözlenen düşük kolesterol düzeylerinin biyokimyasal etki ve nedenlerinin derinlemesine araştırılmasıyla önemli bir kanser biyobelirteci olabileceği yönündeki bilgileri destekler nitelikte olduğu görülmüştür. Ayrıca AOM grubundaki serum demir düzeyindeki kısmi düşüşün dikkat çekici olduğu ve DADS uygulamaları ile yükselmesinin DADS'ın tedavideki etkinliğinin araştırılması gerekliliğini ortaya çıkardığı, kolon kanserine karşı mücadelede birçok biyokimyasal parametrenin araştırılmasıyla yeni biyobelirteçlerin tespitinin yapılabileceği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Azoksimetan, biyokimyasal parametre, dialildisülfid, kolon kanseri, oksidatif stres

## SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY  
SELÇUK UNIVERSITY  
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

### SOME OXIDATIVE STRESS, BIOCHEMICAL PARAMETERS AND EFFECTS OF DIALLYL DISULPHIDE ON THESE PARAMETERS IN THE COLON CANCER MODEL INDUCED WITH AZOXYMETHANE

Buse TURAN

DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

PhD THESIS / KONYA-2024

In the present study, it was aimed to investigate the effects of Diallyl Disulphide (DADS), one of the active ingredients of garlic, on some serum biochemical and oxidative stress parameters in azoxymethane (AOM) induced colon cancer model in rats.

The rats used in the study were as follows: Control; given ad-libitum feed and water, AOM Group; 15 mg/kg sc AOM injection (2 injections one week apart), DADS Group; 50 mg/kg DADS administration by gavage 5 days a week at the end of the 15th week (3 weeks), AOM + DADS Group; 50 mg/kg DADS administration by gavage 5 days a week at the end of the 15th week following AOM administration (3 weeks), Corn Oil Group; 1 ml/kg corn oil administration 5 days a week by gavage at the end of the 15th week (3 weeks). Group; 50 mg/kg DADS administration by gavage 5 days a week at the end of the 15th week (3 weeks), Corn Oil Group; 1 ml/kg corn oil administration by gavage 5 days a week at the end of the 15th week (3 weeks), each group was divided into 5 groups with 12 rats.

As a result of the analyses, serum glucose levels were similar in all groups except the corn oil group, magnesium concentration showed a significant decrease in the AOM+DADS group compared to the control group, and this decrease in urea levels was observed in the DADS group as well as the AOM+DADS group. Iron and albumin concentrations showed a significant increase in the DADS group compared to the control group, while chlorine levels increased in the DADS, AOM+DADS and corn oil groups. Similar increases in amylase concentrations were observed only in AOM+DADS group.

Serum ALP levels showed significant decreases in DADS and AOM+DADS groups, whereas ALT concentrations increased in AOM group. In addition, cholesterol levels and HDL levels decreased in AOM and AOM+DADS groups. Triglyceride concentration increased only in the corn oil group.

It was determined that ROS concentration was significantly higher in the AOM group than in the DADS and AOM+DADS groups, confirming the oxidative stress in cancer cases. In addition, GpX levels were found to be low in the AOM group, unlike ROS levels.

AST, calcium, potassium, sodium, phosphorus, total protein, uric acid, CAT, SOD and glutathione levels did not show a significant change.

As a result, it was observed that especially serum cholesterol and HDL levels supported the information that low cholesterol levels observed in cancer cases may be an important cancer biomarker by investigating the biochemical effects and causes in depth. In addition, it was concluded that the partial decrease in serum iron levels in the AOM group was remarkable and its increase with DADS applications revealed the necessity of investigating the effectiveness of DADS in treatment and that new biomarkers can be determined by investigating many biochemical parameters in the fight against colon cancer.

**Keywords:** Azoxymethane, biochemical parameters, diallyldisulphite, colon cancer, oxidative stress

# 1. GİRİŞ

## 1.1.Kanser

Tarihte ilk kez Hipokrat, kanserin sistemik bir hastalık olduğunu, yani sadece belirli bir organı değil tüm vücudu etkilediğini dile getirerek kanser tedavisinin yalnızca tümörü yok ederek değil, tüm organizmayı değerlendirerek yapılacağını belirtmiştir (Güneş 2022). Kanser kelimesi Latince yengeç anlamına gelen “canker” veya “carcinus” kelimelerinden türemiştir. Kanser, Hipokrat tarafından ilk defa MÖ 3. yüzyılda tümörün etrafındaki şişmiş damarları bir yengecin bacaklarına benzetmesinden dolayı kullanılmıştır. Galen ise şişme anlamına gelen “oncos” terimini kullanmıştır (Baykara 2016).

Kanser, vücuttaki normal hücrelerin değişikliğe uğrayarak kontrolsüz şekilde çoğalması ile oluşan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Uçak ve Kızıltan 2021). Kanser oluşumuna yol açan hasarlar, konjenital, genetik veya çevresel etkenlere bağlı olarak meydana gelmektedir (Babaeren 2021). Kanser hücreleri, klonal çoğalma ile kan ve lenf yoluyla çevre dokulara, sonrasında tüm vücuda metastaz yapabilmektedir (Özer ve ark 2019). Kanser hücrelerinin özellikleri genel olarak, bağımsız bir şekilde büyüyüp gelişebilme, kontrolsüz büyümeyi engelleyecek mekanizmaya duyarsız kalma, apoptozise dirençli olma, oluşturdukları yapıda normalden daha fazla damarlaşma oluşturma (anjiogenez), çevre dokulara yayılma (metastaz) kabiliyeti, var olan metabolik ağ yapılarını anormal şekilde programa ve vücudun immun sisteminden kurtulabilme şeklinde söylenebilmektedir (Harrison 2013). Son yıllarda, dünya çapında kanser vakalarının ve kanser ölümlerinin sayısında sürekli bir artış olduğu gözlemlenmektedir (Güner ve ark 2021). Bu artışın sebebinin obezite, hareketsiz yaşam, alkol ve sigara kullanımı, kent yaşamının artması, çevre ve hava kirliliği, stres, doğru ve yeterli beslenmede eksiklikler, mesleki tehlikeler ve güneşe maruz kalma vb. olduğu düşünülmektedir (Colditz ve ark 2012).

## 1.2. Kolon Kanseri

Kolon sindirim sisteminin son kısmında bulunmaktadır ve görevi sindirimde geriye kalan besinlerin yeniden emilmesini sağlayarak kalan karbonhidrat, yağ, protein, vitamin, mineral, elektrolitleri vücuda kazandırmaktır. Bu görevi yerine getirebilmek için kolonun sahip olduğu bir mikroflora ve buna yardımcı

gastrointestinal epitel, kript ve villuslardan oluşan yapı bulunmaktadır (Rawla ve ark 2019, Karakuş 2021).

Kolon kanserinde en çok karşılaşılan tip çoğunlukla adenokarsinomadır. Bu kanserdeki hücre tipi çoğunlukla salgı dokusu hücrelerinden şekillenmektedir. Kolon kanserinde adenokarsinoma dışında epitelyal doku hücrelerinde meydana gelen karsinoma ve lenfositlerde meydana gelen lenfoma tümör hücre tipleri de görülmektedir (Terashima 2010). Kolon kanseri genellikle yıllarca sürece kadar yavaş bir şekilde gelişmektedir. Kolon kanseri; kolonun iç duvarında kanser olmayan polip ile başlayıp doku veya tümörün büyümesi şeklinde ilerler (Terashima 2010). Bazı polipler kansere dönüşebilirken, bazıları herhangi bir hastalığa neden olmamaktadır. Bu durum tamamen polipin tipine bağlı olarak değişmektedir (Bond 2000). Hiperplastik polip ve adenomatöz polip olmak üzere iki tip polip bulunmaktadır. Kanserleşme öncesi durum olarak bilinen hiperplastik polipin kalın bağırsakta kanser gelişimi için bir risk oluşturmayacağı düşünülmektedir. Adenomatöz polip (adenoma) ise kansere dönüşebilen polipler olarak tanımlanmaktadır (Terashima 2010).

Gastrointestinal sistem hastalıkları içerisinde önem arz eden kolorektal kanser (KRK) hem kolon hem de rektumda görülmektedir. Kolon kanseri, sekum, ascendens, transversal, descendens ve son olarak sigmoid kolonu etkileyen kanser olarak, rektal kanser ise kalın bağırsağın anüse en yakın son birkaç santiminde oluşan kanser olarak tanımlanmaktadır (Mateka ve ark 2013, American Cancer Society 2018). Ortak özelliklere sahip oldukları için aynı grubun içinde yer almalarına karşın kolon ve rektum kanserleri arasında etiyolojik farklılıklar bulunmaktadır (Akın 2019). Kolon kanseri oluşumuna sebep olan faktör, rektum kanseri için; rektum kanseri oluşumuna sebep olan faktör, kolon kanseri için geçerli olmayabilir. Kolon ve rektum vücuttaki lokasyonu başta olmak üzere kanlanma, drenaj ve innervasyon bakımından birbirinden farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılıklar teşhisi, tedavi yaklaşımlarını ve tedavi sonuçlarını etkilemektedir (Van der Sijp 2016). Dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önde gelen bir tipi olan KRK, normal kolon epitelinde bir dizi genetik ve epigenetik değişikliğin aşamalı olarak birikmesi sonucunda kolorektal adenomların ve invaziv adenokarsinomların gelişmesine yol açmaktadır. Genetik değişiklikler, KRK'de önemli bir role sahip olmasına rağmen malignitede epigenetik anormalliklerin patofizyolojik katkısı önemli ölçüde dikkat

çekmektedir (Jung ve ark 2020).

### **1.2.1. Kolon Kanseri Etiyolojisi**

Kolorektal kanser hem genetik hem de epigenetik faktörlere bağlı gelişebilen heterojen bir hastalık olup insidansı, sanayileşmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre önemli ölçüde daha yüksektir, bu da hastalığın yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden etkilendiğini göstermektedir (Stein 2004).

KRK'nin etiyojisi tam anlamıyla bilinmemekle birlikte bazı faktörlerin kolorektal kanser oluşumu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Baykan ve ark 2010). Kanser etiyojisinin anlaşılması ve çeşitli kanser türlerinin gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin doğru tanımlanması, hastalığın erken tanısında ve seyrinde önem taşımaktadır. Diyete bağlı faktörler, yaşam tarzı ile ilgili faktörler ve kalıtsal faktörler şeklinde sınıflandırma yapmak mümkündür (Çevikbaş ve ark 2003, Stigliano ve ark 2014).

#### **Diyet**

Kolorektal kanser-diyet ilişkisini anlayabilmek için yapılan çalışmaların sonuçları her zaman tutarlılık göstermediği için daha çok çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir. Fakat yine de güncel yapılan çalışmalardan elde edilen ortak veri diyetdeki değişikliklerinin KRK sebebinin %10-70'ini, ölümlerin ise %35'ini oluşturmasıdır (Yeşilkaya 2018).

Diyet kolon kanseri gelişiminde olumsuz ya da koruyucu bir rol oynamaktadır. Diyet bakterilerin yoğun olarak bulunduğu kolon mikrobiyomu üzerinde önemli bir etkiye sahip olmakla beraber farklı yiyeceklerin kolon mikroflorası ve bağırsak inflamasyonu üzerinde etkileri gözlemlenmektedir (O'keefe 2016). Hayvansal yağ ve kırmızı etin tüketiminin artması, azalan meyve ve sebze tüketimiyle birlikte folat ve kalsiyum eksikliği, alınan gıdalarda emilmeyen bitkisel liflerden fakir içeriğe karşılık zengin karbohidrat içeriğinin kolorektal kanserde risk oluşturduğu bilinmektedir (Aydoğan 2022).

Yüksek yağ tüketimi kolesterol ve safra asitleri üretimini artırmaktadır. Bu asitler, intestinal bakteriler tarafından potansiyel karsinojen maddelere dönüştürülebilmektedir (Davenport ve ark 2018). Kırmızı et demir minerali

bakımından zengin bir besin olduğu için pro-oksidan olarak düşünülebilir. Bu yüzden fazla alımı vücuttaki SR miktarının artışına neden olabilir. Kırmızı et alımı karsinojen olduğu bilinen nitrozamin bileşiklerinin üretimini doza bağımlı bir şekilde uyarmaktadır. Bu yüzden kırmızı et tüketimi KRK'de risk artışına yol açmaktadır. İşlenmiş etlerde bu riskin daha da belirgin olduğu gözlemlenmiştir (Beck 2009). 2015 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, işlenmiş eti kanserojen olarak kabul ederken, kırmızı et için kesin bir ifade kullanmamış "muhtemelen insanlarda kanserojen" olarak ifade etmiştir. Doymamış yağ olan omega-3 açısından zengin olan balığın tüketilmesini tavsiye etmiştir(Turesky 2018).

Tahıl, meyve ve sebzelerde bulunan lifler, spesifik fizyolojik fonksiyonlara sahip bir grup gıda bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Thebaudin ve ark 1997). Epidemiyolojik çalışmalarda, lifin kolon kanseri gelişimini önlediği görülmektedir. Lif, sindirime dayanıklı karbonhidratlar olan selüloz, hemiselüloz, pektin ve karbonhidrat olmayan ligninden oluşmaktadır. Buğday kepeği gibi lifler; dışkı hacmini arttırarak bağırsaktan geçiş süresini hızlandırır, bağırsak mukozasına temas yüzeyini azaltarak kanserojen, oksidan gibi zararlı maddelerin atılımını kolaylaştırır. Artmış lif tüketimi sağlıklı insanlarda sekonder safra asidi ve fekal mutajenlerin konsantrasyonunu azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda lif içeren gıdaların düzenli ve yeteri miktarda tüketimi KRK'yi azalttığına dair net sonuçlar elde edilememiştir (Egeberg ve ark 2010, Aune ve ark 2011, Yao ve ark 2017). Fakat buna rağmen Amerikan Kanser Derneği ve Dünya Kanser Araştırma Fonu lif içeriği zengin besinlerin vücuda pek çok yararı olması sebebiyle kanserin önlenmesinde yararı olabileceğini rapor etmiştir (Kushi ve ark 2012, El Shami ve ark 2015).

Diyetlerde düşük meyve ve sebze tüketiminin kolorektal kansere yakalanma riskini artırdığı bilinmektedir (Key 2011, Song ve ark 2015). Çünkü meyve ve sebzelerin yapısında bulunan A, C ve E gibi vitaminlerin antioksidan özelliklerinden dolayı kanser önlemede etkili olabileceği düşünüldüğü için tüketim miktarı kolon kanseri etiolojisinde önemli bir yere sahiptir (Ergenoglu 1999). Dünya Sağlık Örgütünün de yapmış olduğu çalışmalar dahil diğer çalışmalarda da KRK başta olmak üzere birçok kanser tipiyle D vitamini arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (Chung ve ark 2011, Byers ve ark 2012). Diyete D vitamini ile birlikte kalsiyumun da eklenmesi kolon-rektum adenom oluşum riskini ve gelişimini azalttığı söylenmektedir (Erişmiş 2011). Bunların dışında kahve ve çay tüketimi, omega yağ

asitleri alımı, magnezyum, folik asit ve selenyum gibi minerallerin alımı, alkol ve sigara kullanımı gibi daha birçok etmen KKK riskini etkilemektedir (Alpay 2018).

### **Yaş-Cinsiyet**

**Yaş:** Yaşın artmasıyla birlikte kolon kanseri oluşma riskinin de arttığını belirten çalışmalar mevcuttur. Özellikle 50 yaş ve üzeri olanlarda bu risk belirgin olarak artmaktadır (Siegel ve ark 2016).

Türkiye’de T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yayınlanan Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları’nda 50 yaş üstü orta riskli bireylere iki yılda bir fekal immünhistokimya testi (FIT) ve on yılda bir kolonoskopi yapılması hedeflenmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri’nde 65 yaş üstü kişilere 50-64 yaş aralığındaki kişilere göre kolon kanseri teşhisi konma riski üç kat; 25-49 yaş aralığındaki kişilere göre tanı konma riski ise yaklaşık 30 kat daha fazladır. Ancak son 10 yılda hastalığın insidansı 50 yaş üzerindeki popülasyonda azalırken, 50 yaş altı kişilerde insidans oranı artmıştır. Araştırmacılar bu durumun daha hareketsiz bir yaşam tarzının yansması olduğunu düşünmektedir. Genç erişkinlerdeki vakaların tespitinin daha erken yapılabilmesi için tarama yaşının 45’e düşürülmesi gerektiği bildirilmektedir (Edwards ve ark 2010).

**Cinsiyet:** Çalışmalar yapılan taramaların cinsiyete göre sınıflandırılmasını önermemektedir ancak bazı çalışmalarda cinsiyet sınıflandırılmasının ciddiye alınması gerektiği bildirilmiştir. Taramanın kadınlarda yetersiz olduğu iddia edilmiştir (Schoenfeld ve ark 2005, Lansdorp-Vogelaar ve ark 2009). Buna rağmen yapılan çalışmalarda KKK görülme sıklığının ve KKK mortalite erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Erkeklerde gözlenen bu farkın nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır (Murphy ve ark 2011).

### **Lokalizasyon**

Kolorektumun anatomik yerleşimi nedeniyle embriyolojik kaynağı, fizyolojik fonksiyonu ve vasküler beslenmesi farklılık gösterir. Kolorektal kanserlerin morfolojisi, histolojisi ve genetiğinin tüm kalın bağırsak boyunda farklı olduğu görülmektedir. Çoğu kolorektal karsinom sigmoid kolon ve rektuma yerleşme

eğilimindedir. Fakat bu yerleşim yerinin gittikçe sağ kolon tutulumu yönünde rölatif artış göstererek değiştiği veya değişebileceği bildirilmektedir (Bayraktar 2012).

Lokalizasyonun prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda sigmoid kolon ve rektumda oluşan tümöral yapının kötü prognoz seyrettiğini gösterirken, lokalizasyonun etkisinin önemsenecek düzeyde olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Cooper 2004, Rosai 2004).

Yetersiz kolon temziliği, anatomik engeller gibi nedenlerle sağ kolonun yeterli vizüalize edilememesi nedeniyle sol kolon kanserlerinin tespiti sağ kolon kanserine oranla daha fazla olmaktadır (Bayraktar 2012).

### **Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı**

KRK oluşumu, bağırsaktaki enflamasyon süresine ve enflamasyon yoğunluğuna bağlıdır (Andersen ve ark 2010). KRK, kolitis ve ülseratif kolitis bulunanlarda görülme sıklığı, bulunmayanlara göre 10-20 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden çalışmalar uzun süren kolitis veya ülseratif kolitis olgularında iki yılda bir kolonoskopi yapılması ve biyopsi alınması gerektiğini vurgulamaktadır (Dubois 2011).

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin yangısına sebep olan bir hastalıktır. Bu yangı, genel olarak ince bağırsağın son bölümü ile kalın bağırsağın başlangıç bölümünde gözlemlenmektedir. KRK oluşumunda crohn hastalığının ilişkisi olup olmadığı net bir şekilde belirlenememiştir. Bu konuda yeterli çalışma gözlenmemektedir. (Beştaş 2007, Eaden ve ark 2001).

### **Adenom Karsinom Sekansı**

Kolon kanserlerinin çoğunun gelişim sürecinde adenom karsinom sekansı kabul görmektedir. Normal mukozadan de novo olarak gelişen kanser varlığı gösterilmiş olsa da bu durum nadirdir ve adenom karsinom sekansı hipotezi kabul görülmektedir (Güneş 2022).

Moleküler çalışmalar normal epitelden kolon kanserine dönüşümdeki aşamaları tanımlamıştır. Buna göre normal epitelde ilk başta APC gen mutasyonu görülmekte ve buna bağlı displazi gelişmektedir. DNA metilasyonunda değişiklik

olmasıyla erken adenom safhası oluşmaktadır. KRAS mutasyonu orta adenom gelişmekte ve 18q DCC kaybıyla geç adenom oluşmaktadır. En son olarak 17p p53 kaybıyla karsinom meydana gelmektedir (Courtney 2018).

Adenomlar boyutlarına, yapısal oranlarına (tübüler, villöz, tübülovillöz), makroskopik görünümüne (sesil, saplı, düz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılmaktadır (Kodner ve ark 2004). Adenomdan karsinoma geçiş süreci pek çok faktöre bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunların arasında poliplerin boyutu, makroskopik görüntüsü, bulunduğu bölge, cerrahi sınırlarlamalar, derecesi ve histopatolojik tipi, metastaz yeteneği, yapısında bulunan lenf ağı, invazyon derinliği, vaskülerizasyon derecesi gibi etkenler gösterilmektedir (Gündoğdu 2012).

Adenom-Karsinom Sekansı hipotezini destekleyen durumlar mevcuttur (Güneş 2022).

Bunlar;

- Büyük adenomlarda daha sık kanser gelişmektedir.
- İnvaziv kanser tanılı hastaların çoğunda kanserin adenomatöz poliplerden geliştiği görülmektedir.
- Kolon kanseri olan hastalarda kolonik adenomlar sıklıkla bulunmaktadır.
- Adenom gelişen hastalarda hayat boyu kolon kanseri gelişme riski daha fazla gelişmektedir.
- Polibin çıkarılması kanser insidansını azaltmaktadır.
- Yüksek kolon kanser riskine sahip toplumlarda yüksek polip prevalansı bulunmaktadır.
- Ameliyat edilmediklerinde familial polipozisli hastalarda kanser gelişim riski daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir.
- Benign kolon poliplerinin en sık görüldüğü yaş 50 li yaşlardır. Kolon kanserli hastaların en sık görüldüğü yaş grubu ise 60'lı yaşlardır. Bu durum polibin kansere dönüşme sürecinin yaklaşık 10 yıllık bir zaman olduğunu düşündürmektedir.

## **Genetik Faktörler**

Kalıtsal kolon kanserleri kalıtsal, sporadik veya ailesel şekillerde ortaya çıkmaktadır. Kolon kanserinin herediter (kalıtsal) formlarında, bireyler mutasyona

uğramış genlerle doğmaktadır. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPKK, Lynch) en çok tanınan herediter kolon kanseri tipleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Genlerde görülen mutasyon, çevresel faktörlerin etkisiyle doğumdan sonra da gözlemlenebilmektedir ve sporadik olarak tanımlanmaktadır (Gündoğdu 2012).

### **Diğer Faktörler**

Akromegalide GH (growth hormon) ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) düzeyinin artması nedeniyle KRK oluşum riskinin arttığı düşünülmektedir. Bu sebeple akromegalisi bulunanların düzenli kolonoskopi yaptırarak KRK yönünden kontrolünü sağlaması gerekmektedir (Dworakowska ve Grossman 2019).

Fiziksel aktivite başsızlık, sindirim gibi sistemlerde görev alan pek çok biyolojik mekanizmaları desteklemektedir. Bu da direkt olmasa da çoğu hastalıkta olduğu gibi KRK'de de pozitif etkisi olduğunu gösterir (Wolin 2009). Fiziksel hareketsizlik genellikle obezite ile sonuçlanmaktadır. Obezite ile birlikte bağırsak mikrobiyotası değişmekte ve kalın bağırsak epitel dokusu tahriş olmaktadır. Bunun sonucunda ise karsinogenez riski artmaktadır. Obezite, oluşan kanser hücrelerinin sindirim sistemine ulaşmasına neden olmaktadır. Çünkü yağ dokusu tüm dokular içerisinde en iltihabi dokudur. Kan dolaşımına tümörü teşvik eden sitokinlerin salgılanmasına neden olmaktadır (Karahalios ve ark 2016).

Diyabet ve KRK arasındaki ilişki obezite ve fiziksel inaktivite ile değerlendirilebilir ancak diyabet tek başına bir risk faktörü olarak da karşımıza çıkmaktadır (Larsson ve 2007). Diyabeti KRK'e ilişkilendiren olası faktörün hiperinsülinemi olduğu düşünülmektedir. Çünkü insülin kolon mukozasında büyüme faktörü olarak görev yapar bu da sağlıklı hücrelerle birlikte kolondaki tümör hücrelerinin uyarılmasına neden olmaktadır (Kalkan 2019).

Sigara içilmesi ile birlikte oluşan dumanda polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) olan heterosiklik aminler, nitrozaminler, nitrozamidler ve akrilamid gibi kanserojenlerin var olduğu bilinmektedir (Amersi ve ark 2005). Ayrıca sigara içmenin CpG metilasyonu, BRAF mutasyonu gibi moleküler anormalliklerle ilişkili tümörlere neden olma olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Muhtemelen tütün dumanındaki karsinojenler bu tür mutasyonlara neden olmaktadır (Limsui ve

ark 2010).

Alkolün yapısında asetalaldehit bulunması ve aynı zamanda kanserojen moleküllerin mukozal hücrelere geçişini arttıran bir çözücü görevi görmesi, nedeniyle kullanımı son derece zararlı olarak kabul edilmektedir (Pöschl ve Seitz 2004). KRK oluşumunda etil alkolün kolon DNA yapısını bozarak etki ettiğini, asetaldehitin ise kromozom yapısındaki folat sentezini bozarak etkilediği tespit edilmiştir (Blasiak ve ark 2000, Fagunwa ve ark 2017).

Steroid olmayan ilaçlar bağırsak inflamasyonunu azaltarak ve apoptotik etki sağlayarak kolon kanserlerine karşı koruma sağlayabileceği düşünülmektedir (Rothwell ve ark 2010). Aspirinin ise trombosit agregasyonunu inhibe ederek antitümörjenik etki sağlayabildiği bildirilmektedir (Wang ve ark 2015, Wakeman ve ark 2017).

### **1.2.2. Kolon Kanseri Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletleri'nde kanserden kurtulanların sayısı, erken teşhis ve tedavideki ilerlemeler sayesinde artmaktadır. Kanserden kurtulanların çoğu, kanserin ve tedavisinin fiziksel etkileriyle baş etmek zorundadır. Bu mücadele ise işlevsel ve bilişsel bozulmaların yanı sıra diğer psikolojik ve ekonomik sıkıntılara neden olmaktadır (Weaver ve ark 2012). Amerikan Kanser Derneği, en yaygın kanserler için Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tam kanser prevalansını tahmin etmek üzere üç yılda bir Ulusal Kanser Enstitüsü ile iş birliği yapmaktadır (Berry ve ark 2019).

2022'de en yaygın 3 kanser, erkeklerde prostat, deri melanomu, kolon ve rektum; kadınlarda ise meme, corpus uteri ve tiroid olarak karşımıza çıkmaktadır (Miller ve ark 2022).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılı itibariyle, daha önce KRK teşhisi konan 1,4 milyondan fazla kadın ve erkek olduğu ve 2022'de 151.030 yeni vakaya hastalık teşhisi konulacağı tahmin edildiği bildirilmiştir. KRK'den kurtulanların %73'ü 65 yaş ve üzerinde, %5'i ise 50 yaş ve altında olanlardan oluşmaktadır. KRK için ortalama tanı yaşı erkekler için 65 ve kadınlar için 68'dir (Howlader ve ark 2021).

İnsidansın 2000'li yılların başından bu yana 50 yaşın altındaki yetişkinlerde artması ve ileri yaş gruplarında düşmesi, kolon kanseri görülme yaşının küçülme olduğunu göstermektedir. Genç yetişkinlerdeki bu artışın nedenleri bilinmemekle birlikte diyetdeki değişiklikler, fiziksel hareketsizlik ve obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Siegel ve ark 2020).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Daire Başkanlığınca son yapılan Türkiye kanser istatistiklerine göre KRK hem kadınlarda hem de erkeklerde üçüncü sıradaki yerini muhafaza etmektedir. Sıklığı erkeklerde yüz binde 25,1 iken kadınlarda yüz binde 14,7'dir.

### 1.2.3. Evreleme

KRK sürecinde kanserin vücudun diğer noktalarına metastaz edip etmediği, metastaz uzaklığını belirtmek için evreleme kullanılmaktadır. Evreleme tekniği ile birlikte doğru tedavi stratejisini, mortalite riskini belirlemek oldukça kolaylaşır (AJCC 2018).

Kolorektal kanserler için en sık kullanılan evreleme sistemi, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından belirlenmiş 3 temel unsura dayanan TNM sistemidir: T (tümör) tümörün boyutunu, N (düğüm) kanserin yakınlardaki lenf düğümlerinde mevcut olup olmadığını, M (metastaz) kanserin vücudun diğer bölgelerine yayılıp yayılmadığını ifade etmektedir (AJCC 2018). Amerikan Ortak Kanser Komitesi, hastalığın ilerleyişi ve yayılışına göre kolorektal kanserleri beş evrede sınıflandırmaktadır.

**Evre 0:** En erken başlangıç evresi olan bu evrede kanser hücreleri oluştuğu yerle sınırlı kalmaktadır. Metastaz yaptıklarına dair bir bulgu gözlenmemektedir. Cerrahi operasyonla kolaylıkla uzaklaştırılabilir (Brenner ve ark 2014).

**Evre I:** Bu evrede kanser hücreleri bağırsak duvarına ve submukozaya doğru ilerlemiş olabilmektedir. Kanser, metastaz henüz yapmamıştır. Bu evrede de yine cerrahi operasyonla kanser dokusu kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Bu evrede hastalıktan kurtulma %90 oranında gerçekleşmektedir (Dekker ve ark 2019).

**Evre II:** Bu evre, kanser hücrelerinin vücutta yayılma durumuna göre iki gruba ayrılmaktadır (IIA, IIB). Cerrahi operasyonla birlikte kemoterapi uygulamasına

ihtiyaç duyulabilmektedir. Hastalığı atlatma oranı %80'e kadar düşmektedir(Brenner ve ark).

**Evre III:** Bu evrede ve IV. Evrede kanser hücreleri bütün kolon duvarı boyunca yayılmış durumdadır. Kanser hücrelerinin yayılmasına göre IIIA, IIIB ve IIIC şeklinde alt gruplara ayrılmaktadır. Hastalığı atlatma oranı alt gruplara göre %30-60 aralığında seyir göstermektedir. Cerrahi operasyon ile birlikte adjuvan kemoterapi de hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Brenner ve ark. 2014).

**Evre IV:** KRK'nin en son evresidir. **Hastanın** bu evrede olması kanserin karaciğer veya akciğer gibi organlara yayıldığını göstermektedir. Bu evrede kanserden bir organ etkilendiyse evre IVA, birden fazla organı etkilediyse evre IVB iki alt gruba ayrılmaktadır. Cerrahi operasyon ve kemoterapi uygulanmasına rağmen bu evrede hastalıktan kurtulma oranı oranı %6ya kadar düşmektedir (Edge ve ark 2018).

Tablo 1.1. Kolorektal Kanserlerde TNM Sınıflaması (Brenner ve ark 2014).

<b>Primer tümör (pT)</b>
<b>TX</b> Primer tümör değerlendirilemedi
<b>T0</b> Primer tümör saptanmadı
<b>Tis</b> Karsinoma-in situ, intramukozal karsinom (tümör lamina propria'da, muskularis mukozaya uzanım yok)
<b>T1</b> Tümör submukozaya invaze
<b>T2</b> Tümör muskularis propriaya invaze
<b>T3</b> Tümör muskularis propriayı geçerek subserozal/perikolorektal dokulara invaze
<b>T4</b> Tümör diğer organ ve yapılara direkt invazyon gösteriyor ve/veya visseral peritona penetre
<b>T4a</b> Tümör visseral peritona (seroza) penetre
<b>T4b</b> Tümör diğer organ ve yapılara direk invazyon gösterir
<b>Bölgesel lenf nodları (N)</b>
<b>NX</b> Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
<b>N0</b> Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b> 1-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N1a</b> 1 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N1b</b> 2-3 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N1c</b> Subseroza veya peritonize olmayan perikolik ya da perirektal yumuşak dokuda lenf nodu metastazı olmaksızın satellit tümör depozitleri
<b>N2</b> 4 adet ya da üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N2a</b> 4-6 adet bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>N2b</b> 7 adet ya da üzeri bölgesel lenf nodunda metastaz
<b>Uzak metastaz (M)</b>
<b>M0</b> Uzak metastaz yok
<b>M1</b> Uzak metastaz var
<b>M1a</b> Peritoneal metastaz olmaksızın bir organda sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan lenf nodları)
<b>M1b</b> Birden fazla organda metastaz
<b>M1c</b> Organ tutulumu olan ya da olmayan peritoneal metastaz

### 1.3. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen, karbon, hidrojen, nitrojen, kükürt gibi elementler ile organik moleküllerin temel yapı taşını oluşturmaktadır. Vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için kullanılmaktadır. Bu amaçla vücut oksijeni kullanırken eş zamanlı serbest radikaller (SR) adı verilen yan ürünler oluşmaktadır ve bu olay oksidasyon olarak adlandırılır. Vücutta canlılık devam ettikçe anabolik-katabolik olaylar gerçekleşecek bunun sonucunda SR üretimi sürekli meydana gelecektir. Bunun yanı sıra dengesiz ve düzensiz beslenme, çevre ve hava kirliliği, stres gibi çevresel etmenler de bu oksidasyon olaylarını hızlandırmaktadır (Tabakoğlu ve Durgut 2013, Karabulut ve Gülay 2016a, Karabulut ve Gülay 2016b).

SR dış yörüngelerinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren, hücresel komponentlerde hasara neden olabilen son derece reaktif molekül veya molekül grupları olarak tanımlanmaktadır (McCord 1993). Bu radikaller daha kararlı bir yapı oluşturabilmek amacıyla eşleşmemiş elektronlarını eşlemek adına diğer moleküller ile hızla reaksiyona girmektedir (Alkadi 2020).

SR vücutta doğal metabolik yollar vasıtasıyla meydana gelmektedir. Elektron taşıma sistemi (ETS), ksenobiyotik metabolizması, heksoz monofosfat yolu, katabolik ve anabolik reaksiyonlar, fagositik hücrelerin doğal uyaranlarla aktivasyonu, biyosentetik ve biyokimyasal imha olayları gibi olaylar organizmada serbest radikalleri meydana getiren doğal olaylar olarak adlandırılmaktadır (Öğüt ve Atay 2012, Yüksel ve Akyüz 2014).

SR başlıca reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak iki grupta karşımıza çıkmaktadır. ROS, moleküler oksijenden ortaya çıkan kimyasal reaktif moleküllerdir. ROS, vücutta oluşan pek çok hücresel sürecin düzenlenmesinde önemli etkiye sahiptir. Hücre yaşamında ROS'un zararlı etkileri arasında başta DNA üzerine olan etkisi gelmektedir, bununla birlikte hücresel biyomoleküllere de zarar vermektedir (Son ve Lee 2019).

Radikal olan ROS türleri:

1. Süperoksit ( $O_2^-$ )
2. Hidroksil ( $OH^-$ )
3. Peroksil ( $ROO^-$ )
4. Alkoksil ( $RO^-$ )

Radikal olmayan ROS türleri:

1. Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )
2. Singlet Oksijen ( $^1O_2$ )
3. Hipokloröz Asit ( $HOCl$ )
4. Hidroperoksil Radikali ( $ROOH$ )
5. Hipobromöz asit ( $HOBr$ )
6. Ozon ( $O_3$ )

### 1.3.1. Etki ve Hücresel Hasarı

Vücutta meydana gelen fizyolojik olayların sürekliliğini sağlamak amacıyla ROS aktivitesi ve buna karşı antioksidan savunma sistemi arasında denge bulunması gerekmektedir. Bu dengenin bozulması yani vücutta ROS üretiminin antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalacağı düzeyde fazla olması veya savunma sisteminde bir sorun olması halinde oksidatif stres (OS) meydana gelmektedir (Ames ve ark 1993, Chapple ve Matthews 2007).

Organizmada doku hasarına neden olan OS, ROS ve antioksidan savunma sistemini oluşturan maddelerin üretimi arasındaki dengede meydana gelen bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Çoğu canlıda önemli hücre fonksiyonları içerisinde yer alan ROS'un aktivasyonu olmaz ise vücut normal fizyolojik reaksiyonlarını yerine getirememekte ve ölüm meydana gelebilmektedir. ROS'un fizyolojik rolleri ile zarar verici etkileri arasındaki denge antioksidan mekanizmaları tarafından düzenlenmektedir. Aslında ROS, aşırı üretildiğinde veya antioksidan sistemler tarafından kontrol altına alınamadıkları zaman hücrenin tüm komponentlerine zarar verebilme yeteneğine sahiptir (Bektaş 2017).

SR en büyük zararı hücre zarına vermektedir. Çünkü elektron eşleşmesini hücre zarından alarak gerçekleştirmekte, hücre zarını ve doğal olarak hücre yapısını bozmaktadır. Vücutta SR katabolik reaksiyonlar sonucu doğal olarak oluşabildiği gibi birçok dış etkenle de meydana gelmektedir. Bunlara sağlıksız beslenme, ilaç tedavileri, sigara, radyasyon, alkol tüketimi, böcek ilaçları, zararlı atıklar ve çevre kirliliği örnek verilebilmektedir. SR'nin, antioksidan savunma kapasitesinden fazla üretilmesi bağışıklık sisteminde zayıflamaya, çeşitli hastalıkların oluşmasına ve erken yaşlanmaya neden olmaktadır (Popa-Wagner ve ark 2013).

OS protein, karbonhidrat ve lipid hasarına, mitokondri ve hücre membranı hasarına ve hatta apoptozisin indüklenmesine yol açarak hücre ölümlerine sebebiyet vermektedir. OS kaynaklı hücre hasar diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, parkinson hastalığı, kronik obstruktif pulmoner hastalık, pnömoni, miyokard enfarktüsü, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, periodontitis gibi çoğu hastalıkta görülmektedir (Keleş 2021).

Hücre hasarında, hücrenin DNA, protein, karbonhidrat ve lipid yapıları etkilenmektedir:

### **Karbonhidrat Hasarı**

Monosakkaritlerin oksidasyonu, hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır (Quinlan ve Gutteridge 1988, Valko ve ark 2005). Hidroksil gibi SR'ler, karbonhidratlar ile reaksiyona girmekte ve karbon atomlarının birinden bir hidrojen atomu çıkararak karbon merkezli radikal üretmektedir. Şeker asitleri adı verilen aldonik asit, üronik asit, aldarik asit oksidasyon sonucu oluşan ürünler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunlar hyaluronik asit gibi önemli moleküllerde zincir kırılmalarına neden olmaktadır (Devasagayam ve ark 2004).

### **Lipid Hasarı**

SR'lerin verdiği zarardan en çok etkilenen bileşenlerden biri de lipitlerdir. Özellikle hidroksil ile peroksinitrit hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile reaksiyona kolayca girmekte ve peroksidasyon ürünleri oluşturmaktadır. Bu yüzden hücre membranının yapısının bozularak hasara uğramasının sebeplerinden biri lipit serbest radikalleridir.

Lipid peroksit radikali oluşumu üç evrede gerçekleşmektedir. Başlangıç evresinde lipit radikalleri, moleküler oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksitleri meydana getirmektedir. Yayılma evresinde lipit peroksit radikalleri membranda bulunan diğer doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek yeni lipit radikallerinin oluşmasını sağlamaktadır. Bu reaksiyon sonucunda meydana gelen hidrojen atomlarını yakalamakta ve lipit peroksitlerine dönüşmektedir. Bu şekilde olay kendi kendini katalizleyerek devam etmektedir. Yok etme aşamasında ise biriken

hidroperoksitler hücre membranı yapı ve fonksiyonunu bozmaktadır (Gönenli 2019).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan toksik maddelerden biri de malondialdehit (MDA)'tir. MDA yüksek elektrofilik özelliğe ve yüksek toksisiteye sahip olmakta, DNA ve proteinlerle tepkimeye girebilmektedir. MDA kararlı ve kullanışlı ölçüm tekniği ile lipit peroksidasyonunun seviyesini belirlemede kullanılmaktadır (Gao ve ark 2013, Thanan ve ark 2014).

### **Protein Hasarı**

Dean ve ark (1997) çalışmalarında, okside olmuş proteinlerin hücre içinde birikiminin yaşlanma durumlarına ve diyabet gibi kronik hastalıklara neden olduğunu göstermiştir. Proteinler, lipidler ile karşılaştırıldığında SR'lere daha az duyarlı oldukları bilinmektedir. Bu sebeple serbest radikaller en çok doymamış yağ ve kükürt içeren tirozin, triptofan, fenilalanin, metiyonin, histidin, sistein gibi aminoasitlere sahip proteinleri etkilemektedir. Bunun sonucunda, sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikallerin oluştuğu gözlemlenmiştir (Altun 2018).

Oksidasyon sonucu ortaya çıkan ROS, özellikle de hidroksil radikali hücre içi proteinlerde geri dönüşümsüz ya da geri dönüşümlü olabilecek şekilde oksidatif hasara neden olmaktadır. ROS'nin proteine etkisi olan yapısal kovalent değişimler protein oksidasyonu olarak isimlendirilmektedir. SR ya peptit bağları ile ya da aminoasit yan zincirleri ile reaksiyona girmektedir (Bektaş 2017).

Protein yapılarında oluşan oksidatif hasar başta hücre iskeletini oluşturan proteinlerde daha sonra hücrenin yaşamsal aktivitesinin devamını sağlayan protein yapılı enzimlerde değişikliklere yol açmaktadır. Bu değişiklikler diyabet, alzheimer hastalığı, kistik fibrozis, skleroz, katarakt, romatoid artrit, kronik hepatit, inflamatuvar barsak hastalığı, juvenil kronik artrit, üremi, varikozel gibi birçok hastalığın oluşmasında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır ya da bu gibi hastalıkların sonucunda oluşmaktadır (Dalle-Donne ve ark 2003). Proteinlerde ROS ile oluşan primer değişikliklerden biri karbonil gruplarının oluşmasıdır. Bundan dolayı protein oksidasyon düzeylerinin ölçümü gerekirse spektrofotometrik veya spektrofluorometrik olarak karbonil gruplarının belirlenmesiyle gerçekleştirilmektedir (Nordberg ve Arner 2001).

## **DNA Hasarı**

Ekzojen faktörler veya endojen faktörler sonucu DNA'nın fonksiyonunda ve yapısında meydana gelen değişikliklere "DNA hasarı" adı verilmektedir. Önemli ROS'dan olan hidroksil radikali, organik bazlar ve deoksiriboz şekeri ile kolay bir şekilde tepkimeye girebilmekte ve DNA'nın yapısı ve işlevinde hasara yol açabilmektedir. Nötrofillerin meydana getirdiği hidrojen peroksit hücre zarından geçebilmekte ve çekirdeğe ulaşarak DNA'da hasara, hücrede işlev kaybına ve hatta hücre ölümüne sebebiyet vermektedir (Wiseman ve Halliwell 1996, Chapple 1997). Bahsedilen hasar 'oksidatif DNA hasarı' olarak isimlendirilmektedir. Oksidatif hasar sonucu DNA'da görülen değişiklikler yapısında bulunan bazlarda, şekerlerde veya nükleotidlerde oluşmaktadır. Bu oksidatif DNA hasarı onarılabildiği gibi bazı tepkimelerde ise onarılamamaktadır (Hardiye ve ark 2000).

ROS aracılı DNA hasarına nörodejeneratif hastalıklarda, yaşlanmada, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalıkta rastlanmaktadır (Keleş 2021).

### **1.4. Antioksidan Savunma Sistemi**

Vücut devamlı olarak SR tarafından saldırı altındadır. Bu saldırıya karşı vücudu savunan ve dengede tutmaya çalışan kompleks bir 'antioksidan savunma sistemi' (ASS) adı verilen bir mekanizma var olmaktadır. Fakat bazen bu denge bozulabilmekte, savunma yetersiz kalabilmekte ve bunun sonucunda oksidatif stres(OS) oluşmaktadır. Kabaca OS, ROS/RNS üretimi ile antioksidan savunma sisteminin kapasitesi arasında oluşan dengesizlik olarak ifade edilmektedir. OS, vücuda etki eden oksidanların artışı, antioksidan olarak görev yapan maddelerin azalması, antioksidan savunma sistemlerinin inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir (Rustamzada 2020).

Antioksidan savunma sistemi, OS sonucunda ROS'nin meydana getirdiği hasarı önlemek amacıyla oluşmuş bir sistemdir. Bu sistem görevini meydana gelen SR'i temizleyerek, oluşumunu direkt durdurarak ya da daha zayıf bir forma dönüştürerek yerine getirmektedir (Karasakal 2021).

Vücutta fizyolojik olarak gelişen oksidasyon olayları sonucunda oluşan OS,

hücrelerin ASS kapasitesini aşmayacak derecede ise hücreler OS'i ve etkilerini kontrol altında tutabilir. OS, orta veya yüksek derecede ise vücudun oksidatif hasar onarım kapasitesini aşacak ve hücrelerde hasara ve hatta apoptozise neden olacaktır. Sonuçta oluşan hücre hasarı ve hücre ölümleri vücutta çeşitli patolojik durumlara ve hastalıklara sebebiyet verecektir (Ayala ve ark 2014, Lopes-Neto ve ark 2016).

ROS'un organizmaya zararlı etkileri olduğu gibi vücutta bağışıklığı desteklemek amacıyla yararlı etkileri de mevcuttur. Enfeksiyon ajanı, stres, beslenme bozukluğu gibi çevresel faktörlere karşı vücudun savunma sürecinde ROS'inin hücrel cevap oluşturması ve hücrel iletişim sağlaması, mitojenik cevap ve çeşitli reseptör aracılı sinyal yollarını aktiflemesi yararlı etkileri arasında yer almaktadır. Polimorf nükleer lökosit (PMNL) aracılığıyla ROS üretiminin primer amacı bakteri öldürmektir ancak ROS bu görevi yerine getirmek için ekstraselüler alana yayılım gösterir. Bu da çevre dokuların yıkımı ile sonuçlanmasına neden olmaktadır (Guentsch ve ark 2008).

ROS üretimi sonucu oluşan oksidatif strese karşı vücudun gösterdiği önleyici, onarım, antioksidan, fiziksel savunma olmak üzere toplamda 4 temel mekanizma mevcuttur. ASS iki sınıfa ayrılmaktadır. Enzimatik antioksidanlar süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), Glutasyon peroksidaz (GPx) şeklinde sıralanırken, enzimatik olmayan antioksidanlar arasında glutasyon (GSH), alfa-tokoferol (Vitamin E), askorbik asit (Vitamin C), karotenoidler, flavonoidler ve diğer antioksidanlar bulunmaktadır. ROS'un uzaklaştırılmasında rol alan endojen enzimlere ek olarak, ürik asit, kreatinin, bilirubin ve albümin gibi proteinleri de göstermek mümkündür (Cadenas 1997, Quan ve ark 2020).

#### **1.4.1. Katalaz**

Katalaz (KAT), lipid peroksidasyonunu engelleyen enzimatik yapıda bir antioksidandır ve eritrositler başta olmak üzere hücre içi organellerde, yağ doku ve sinir dokuda, karaciğer, böbrek gibi birçok organda bulunmaktadır. Katalaz, OS oluşumuna bağlı olarak ya da SOD tarafından süperoksit radikalinin katalize edilmesiyle meydana gelen hidrojen peroksiti ortadan kaldırmaktadır. Oluşan hidrojen peroksidin KAT enziminin reaksiyonu katalize etmesi ile su ve oksijene'e dönüşümü sağlanır. Katalaz enzimi, kan GPx enzim aktivitesi inhibe olsa bile,

alternatif yol olarak antioksidan savunma görevini onun yerine gerçekleştirebilmektedir (Özbek 2019).



Şekil 1.1. Katalaz reaksiyonu.

#### 1.4.2. Süperoksit Dismutaz

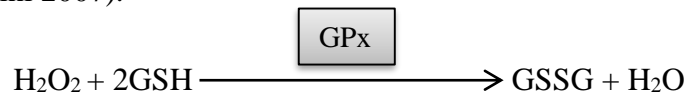
Oksijen varlığında yaşamını sürdüren tüm hücrelerde SOD enzimi bulunmaktadır. SOD, süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşüm reaksiyonunu katalize ederek oksijeni metabolize eden hücreleri zararlı etkilerinden korur (Altun 2018). İnsanlarda SOD, SOD1 adı verilen kofaktör olarak Cu ve Zn'ya ihtiyaç duyan çözünebilir formda sitoplazmada, SOD2 kofaktör olarak Mn kullanılan formda mitokondride ve SOD3 ise yine kofaktör olarak Cu ve Zn'ya ihtiyaç duyan formda hücre dışı boşlukta olmak üzere üç izoformda bulunmaktadır (Goyal ve Basak 2010). Aslında vücutta normal fizyolojik olaylar sırasında hücreler tarafından yüksek miktarda süperoksit üretilmektedir. Fakat bu enzim sayesinde hücre içinde süperoksit oranı düşük gözlemlenmektedir. SOD'ın ekstrasellüler aktivitesi düşüktür (Altun 2018).



Şekil 1.2. Süperoksit dismutaz reaksiyonu.

#### 1.4.3. Glutatyon Peroksidaz

GPx, 4 selenyum minerali bulunan tetrametik yapıli endojen üretilen sitozolik bir antioksidan enzimdir ve oksidatif stresin göstergelerinden biri olarak kabul edilir. Hidrojen peroksitin indirgeyerek membran lipidlerini ve hemoglobini oksidatif hasara karşı korur. GPx, E vitamini eksikliğinde E vaminin yaptığı membran peroksidasyona karşı korunması görevini üstlenmektedir (Cheesman ve Slater 1993, Karihtala ve Soini 2007).

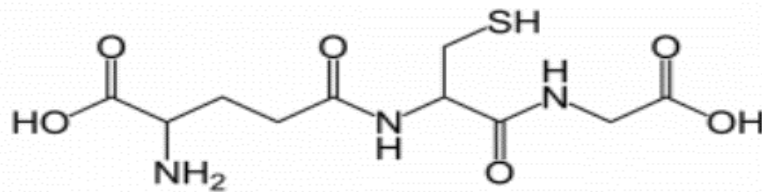


Şekil 1.3. Glutatyon peroksidaz reaksiyonu.

#### 1.4.4. Glutasyon

GSH sistein, glisin ve glutamik asitten oluşan tripeptid yapıda, molekül ağırlığı düşük, hücrelerde en fazla bulunan kükürt içeren bir antioksidandır. Aynı zamanda glutasyon transferaz, GPx gibi OS'e karşı görev yapan diğer enzimlerin de kofaktörüdür. Hücrenin en önemli antioksidan ve redoks tamponu GSH'dır. Plazma membranı sınırlarında aminoasit taşınmasında görev almakta, hidroksil radikalini ve tekli oksijeni doğrudan temizlemektedir (Masella ve ark 2005). SR'leri yok etmenin dışında, C ve E vitamininin emilimini hızlandırmakta, hücresel metabolizma sırasında gerçekleşen enzimatik reaksiyonlarda görev alan çok önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (Pizzorno 2014).

GSH, hemoglobinin oksidasyonunu ve sonucunda methemoglobine dönüşümünü engellemekte ve hematopoetik sistem hücrelerini OS'e karşı korumaktadır. Bunun dışında proteinlerin yapısında bulunan sülfhidril(-SH) gruplarının redüksiyonunu sağlayarak bu grupları oksidasyona karşı korumaktadır. Tiyol, hücrelerde herhangi bir OS oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfhidril grubunu içeren organik bir bileşiktir ve GSH normal işlevini gerçekleştiren sağlıklı doku ve hücrelerde tiyol havuzunun %90'ından fazlasının oluşturmaktadır (Murray ve ark 1993).



Şekil 1.4. Glutasyon.

#### 1.5. Dialildisülfid

Vücudun temel besin komponentlerini taşıyan ve bu sayede insan fizyolojisi ve metabolik fonksiyonları üzerinde yararlı etkiye sahip olan fonksiyonel gıdalar, hastalıkların oluşumunu veya ilerlemesini engelleyerek daha sağlıklı ve daha uzun bir hayat sağlamaktadır (Rafferty ve ark 2002). Fonksiyonel gıdalar arasında yer alan bitkiler, ilk çağlardan beri insanların temel besin kaynağı olduğu gibi hastalıkların ve

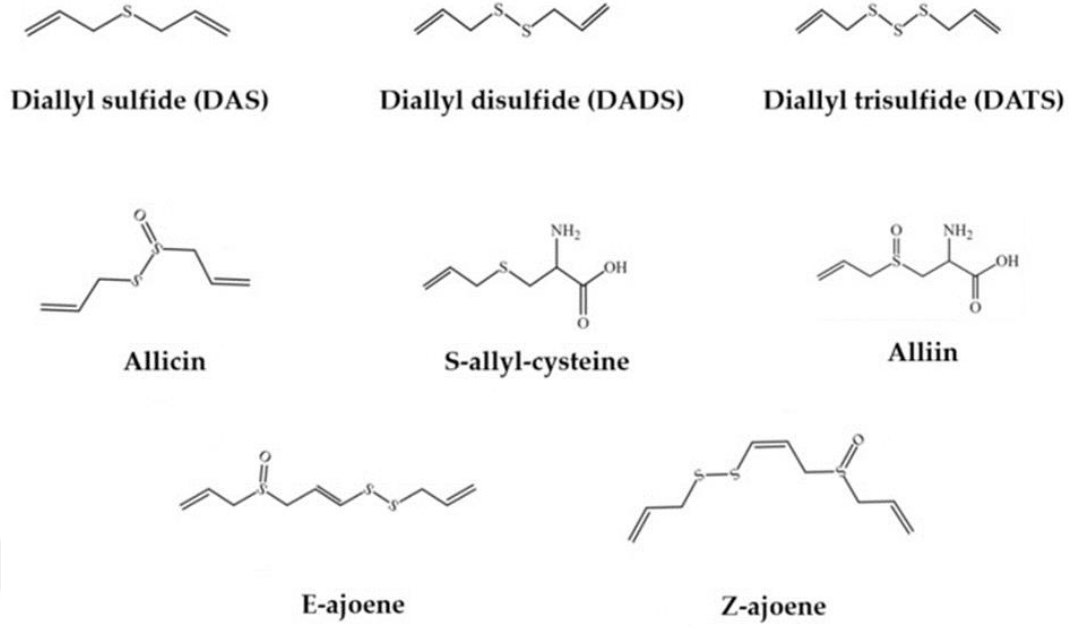
hastalıkların oluşturduğu semptomlara karşı kullandıkları temel kaynak olmuştur (Akgül 2018).

Son zamanlarda yeni tedaviler adına ilaç üretimi için doğal besinlerdeki bileşenler ve biyolojik moleküllere duyulan ilgi artmıştır (Clardy ve Walsh 2004). Doğal bileşenlerin yan etkisinin fazla olmaması ve kanseri, içerisinde bulunan biyolojik moleküllerle engelleyebileceğinin bilinmesi tedavide kemoterapik ajanlarla kullanılmasını sağlamıştır (Yu ve ark 2014, Lin ve ark 2019).

Günümüzde kanser ile ilgili alternatif tedavi yöntemlerinin önemi eskiye göre epey artmıştır. Şu anda kullanılan ve etkili olan kemoterapi, ilaçlar, radyoterapi ve cerrahi işlemler gibi yöntemler bulunmaktadır. Fakat yan etkilerinin fazla olması, hastada psikolojik süreci olumsuz etkilemesi, maddi giderin fazla olması gibi sebeplerle bu yöntem her geçen gün daha az tercih edilmektedir (Özgöçmen 2017). Alternatif tedavi imkanları sürekli artan kanser türlerinden biri de kolon kanseridir (Witalison ve ark 2015).

Allium sativum (sarımsak) tipik olarak eski Mısır, Yunanistan, Roma, Çin ve Hindistan'da yaraları, sindirim problemlerini ve enfeksiyonları tedavi etmek için şifalı bir bitki olarak ve ayrıca yiyecekler için baharat olarak kullanılmıştır. Eski bir Hint tıbbi olarak sarımsak, öksürüğü, iştahsızlığı, halsizliği ve hemoroitleri iyileştirmek için tonik ve gençleştirici bir madde olarak tüketiliyordu. Hipokrat sarımsağı cüzzam hastalığını tedavi etmek için kullanırken, Aristophanes ve Galena onu rahim tümörlerinin tedavisi için kullanmışlardır (Subramanian ve ark 2020).

Sarımsak, kükürt bileşikleri, polifenoller ve karotenoidler dahil olmak üzere antioksidan özellikler açısından çok önemli bir diyet kaynağı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sarımsak antikanser, antioksidan, anti-inflamasyon, antiprotozoal immünomodülatör, antimikrobiyal, hipoglisemik ve kardiyovasküler koruma gösteren dialil disülfid (DADS), dialil sülfid (DAS), dialil tiyosülfonat (allisin), dialil trisülfid (DATS), E/Z-ajoen, S-allil-sistein (SAC) ve S- gibi organosülfür bileşikleri içermektedir (Viswanathan ve ark 2014).



Şekil 1.5. Sarımsaktaki ana organosülfür bileşiklerinin kimyasal yapıları (Shang ve ark 2019).

Sarımsağın biyolojik aktivitelerinin çoğundan organik kükürt bileşiklerinin sorumlu olduğuna inanılmaktadır (Trio ve ark 2014).

### 1.5.1. Anti-inflamatuvar Aktivite

İnflamasyon, konağın travma, toksisite ve mikrobiyal enfeksiyon gibi olumsuz uyarılara karşı adaptif bir tepkisidir. Uygun bir inflamatuvar yanıt, zararlı uyarıları ortadan kaldırmakta ve doku iyileşmesini destekleyebilmektedir (Medzhitov 2008). Bununla birlikte kontrolsüz inflamasyon, doku ve organlarda sürekli hasara yol açarak sıklıkla patolojik değişikliklere neden olmaktadır (Nathan 2002).

Araştırmacılar, DADS'in enterit, artrit ve pankreatit gibi çeşitli hastalıklarda inflamasyonu engelleyebileceğini bildirmiştir (Flannigan 2015, Mathan 2020). Fasolino ve ark (2015) DADS ile tedavi edilen sıçanların kolonunda mukoza ve submukoza ödeminin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.

DADS, bağışıklık hücrelerini modüle ederek inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynamaktadır. Hashizume ve ark (2012) DADS'in dolaşımdaki toplam lenfosit,

lökosit ve monosit sayısını hem doza hem de zamana bağlı şekillerde modüle edebildiğini bildirmiştir. Genel olarak in vivo ve in vitro deneylerde sarımsak, temelde NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi inflamatuvar mediatörleri inhibe ederek inflamasyonu önleyebildiği belirlenmiştir (Shang ve ark 2019).

### 1.5.2. Antimikrobiyal Aktivite

Sarımsak, geniş bir antibakteriyel, antifungal ve antiviral özellik yelpazesine sahiptir. Son yıllarda antibiyotik direnci önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Sarımsağın kapsamlı antibakteriyel özellikleri nedeniyle antibiyotikler için alternatif veya tamamlayıcı bir ilaç olduğuna inanılmaktadır ( Liu ve ark 2017, Liu ve ark 2018).

DADS'in yapılan çalışmalarda metisiline dirençli staphylococcus aureus enfeksiyonunu önleyebildiği, escherichia coli'nin büyümesini inhibe ettiği, in vitro ve in vivo ortamda helicobacter pylori aktivitesini baskıladığı ve kulak enfeksiyonlarından izole edilen yaygın mikroorganizmaların patojenitesini azalttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak, son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, DADS'nin bağırsak mikrobiyotasını modüle edebildiğini göstermiştir (Chung ve ark 1998, Maldonado ve ark 2005, Tsao ve ark 2007, Liu ve ark 2008, Casella 2013, Uzun ve ark 2019).

İtalya'nın Campania bölgesinden iki özel sarımsak türü olan "Rosato" ve "Caposele"nin antibakteriyel aktiviteleri analiz edilmiştir. Caposele'nin aspergillus versicolor ve Penicillum citrinum gelişmesini ve çoğalmasını önemli ölçüde baskılayabildiği, Rosato çeşidinin ise Penicillium expansum üzerinde daha güçlü bir inhibe edici etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Fратиanni ve ark 2016). Sarımsak yağının ise, bakteri hücrelerinin yapısını bozan ve metabolik sürecini yok eden ana antibakteriyel bileşen olduğu kanıtlanmıştır (Song ve ark 2021). Özetle sarımsağın antibakteriyel etkisini göstermesi çeşidine ve işleme yöntemlerine bağlı olmaktadır.

DADS'in antiviral etkisi ilk olarak 1993'te rapor edilmiştir. Bu araştırmada DADS, HIV-1 ile enfekte olmuş hücrelerin proliferasyonunu inhibe etmiştir (Shoji ve ark 1993). Son raporlarda, birkaç prelinik ve klinik çalışmanın bulgularına dayanarak sarımsak, COVID-19 için potansiyel bir ilaç olarak önerilmiştir (Donma ve Donma 2020, Rouf ve ark 2020). Moleküler yerleştirme testinde, sarımsak

esansiyel yağı da SARS-CoV-2 üzerinde iyi bir inhibitör etki göstermiştir (Thuy ve ark 2020, Marmitt ve ark 2021).

### 1.5.3. Antikanser Aktivite

#### a) İstila ve göçün engellenmesi

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ortalama 28 enzimden oluşan, fizyolojik ve patolojik doku yıkımında önemli role sahip ekstrasellüler proteazlardır (Soydınç ve ark 2006). MMP'nin çalışmasını kontrol etmede spesifik doku inhibitörleri (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP) görev almaktadır (Dollery ve ark 1995). Kanserde MMP'nin rollerinin araştırılması uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Çünkü bu enzimler, anjiyogenez, apoptozun engellenmesi, metastaz ve invazyon, antitümör savunma mekanizması gibi yollarla kanser oluşum sürecinde etki göstermektedir (Kessenbrock ve ark 2010, Amelina ve ark 2010). MMP türleri içerisinde MMP-2 ve MMP-9 potansiyel belirteç olarak KKK'de kullanılmıştır (Hilska ve ark 2007). Plazma MMP-2 seviyesi, lenf nodu metastazı ile korelasyon göstermektedir (Langenskiöld ve ark 2005). MMP-9 ise lenf nodu tutulumu ile ilgili olmasa da kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (Cho ve ark 2007). Yapılan bazı araştırmalarda KKK tedavisine başlanması ve devamında MMP-2 ve MMP-9 seviyesinin düştüğü gözlemlenmiştir (Tutton ve ark 2003). Ayrıca ilerlemiş kolorektal kanserde serum MMP-7 seviyesinin sağkalım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Maurel ve ark 2007).

DADS'in kanser hücresi hareketi ve invazivliği üzerindeki inhibe edici etkisinin olması ve MMP aktivitesindeki azalma ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (Shin ve ark 2010, Park ve ark 2011). DADS'in MMP-9, MMP-2 ve MMP-7'nin ekspresyonunu inhibe ederek insan kolon kanseri hücrelerinin göçünü ve istilasını bloke ettiği bulunmuştur (Lai ve ark 2013). Ek değerlendirmeler, DADS'in MMP'ler üzerindeki etkisinin NF- $\kappa$ B ve PI3K/Akt yolları aracılığıyla düzenlendiğini ortaya çıkarmıştır (Yin ve ark 2018).

#### b) Hücre Büyümesini ve Proliferasyonunu Bastırma

Kanser hücreleri sonsuz çoğalma özelliğine sahiptir. Ham sarımsak ekstraktının, karaciğer, kolon, prostat ve göğüs kanseri hücreleri dahil olmak üzere

insan kanser hücre hatları üzerinde anti-proliferatif bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Bagul ve ark 2015).

### c) Apoptoz ve Otofajinin İndüksiyonu

Kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesi, çoğu kemoterapötik ilaç tarafından kullanılan ana antikanser mekanizmasıdır (Pistritto ve ark 2016). Endoproteaz ailesinin bir üyesi olan kaspazlar inflamasyon, hücre ölümü gibi süreçleri kontrol eden bir enzim grubu olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonlarını hücre içinde ve hücre dışında gösteren enzimler belirli moleküller ile etkinleşmektedir. Kaspazların aktif bölgesinde katalitik sistein, substrat bölgesinde ise aspartik asit bulunmaktadır ve bunlarla etkileşim göstererek peptid bağlarını hidrolize etmektedir (McIlwain ve ark 2013).

DADS ile indüklenen apoptoza,  $Ca^{+2}$  düzeylerinde bir artış ve mitokondriyal membran potansiyelinde bir azalmanın eşlik ettiği gözlenmektedir. Artan  $Ca^{+2}$ , kaspaz-3'ün aktivasyonuna ve mitokondriden sitokrom C'nin salınmasına yol açarak proteoliz ve apoptoz gerçekleşmesini sağlamıştır (Lin ve ark 2006). DADS'in ek olarak kaspaz 9 ve kaspaz 10'u aktive ettiği gözlenmiştir (Gayathri ve ark 2009). Birkaç çalışma, DADS ile tedavinin, insan lösemi HL-60 hücrelerinin apoptozu ile sonuçlanması nedeniyle ROS seviyelerinde bir artışa yol açabileceğini de ortaya koymuştur (Yi ve ark 2010, Agassi ve ark 2020).

mTOR(Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) hücrenin büyümesinde ve metabolizmasında önemli etkiye sahiptir. (PI3K)/AKT kinaz zinciri, protein kinaz C ailesi (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/Ras olmak üzere kanserde önemli olduğu belirlenen üç temel sinyalizasyon yolu mevcuttur. Kanserde bu yolların çalışma mekanizması bozulmaktadır. mTOR bu sinyal yolları içerisindeki PI3K/AKT'nin çalışmasında etkin rol oynamaktadır. Bu nedenle mTOR antitümör bir kinaz olarak kabul edilmektedir (Küçüköner ve Işıkdogan 2013). Bazı kemoterapötik ilaçlar, apoptozu indüklemenin yanı sıra, başka bir hücre ölüm yolu olan otofajiyi de indüklemektedir. Çalışmalar, DADS'e maruz kalmanın, makrofaj hücrelerinin otofajik akışını önemli ölçüde artırdığını ve DADS'in otofaji üzerindeki etkilerinin muhtemelen mTOR ve P70S6k/S6K1'in fosforilasyonunun inhibisyonu sonucu olduğunu bildirmiştir (Wu ve ark

2018). DADS kaynaklı otofaji, PI3K/Akt/mTOR sinyalini inhibe ederek lösemi ve osteosarkoma hücreleri dahil olmak üzere tümör hücrelerinin ölümünü arttırmaktadır (Suangtamai ve Tanyong 2016, Yue ve ark 2019, Choromanska ve ark 2020). Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörlerinin de otofaji yoluyla bir antitümör rolü oynadığı öne sürülmüştür. Bu nedenle, DADS'in HDAC aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi, kısmen otofajiyi indükleyebilir diye düşünülmektedir (Zhang ve ark 2015).

#### d) Epigenetik üzerine etkisi

Normal veya anormal histon asetilasyonunun bloke edilmesinin birçok kanserin temel nedeni olduğuna inanılmaktadır. DADS'in normal kolon hücrelerinde H3 ve H4 histonlarının asetilasyonunu in vivo ve in vitro ortamda arttırdığı bulunmuştur (Druesne-Pecollo ve ark 2008). Druesne ve ark (2004) tek başına DADS ile tedavinin insan kolon tümör hücrelerinde histon H3K14'ün geçici asetilasyonunu artırdığını bildirmiştir. Özellikle, DADS'in bu başlıktaki etkileri yalnızca yüksek konsantrasyonda gözlenmektedir. Bu nedenle, DADS'in HDAC inhibitör etkisinin, normal insan diyet dozları uygulandığında birincil antikanser etkilerle sonuçlanıp sonuçlanamayacağını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (Song ve ark 2021).

#### e) Hücre farklılaşmasının indüksiyonu

Kalretikülin (KRT) birçok kanser hücresinde eksprese edilmekte ve makrofajların tehlikeli kanserli hücreleri yutması için teşvik etmede rol oynamaktadır. Hücrelerin çoğunun yok olmamasının nedeni, KRT'yi bloke eden CD47 sinyalli başka bir molekülün varlığıdır. Bu nedenle CD47'yi bloke eden antikolar, bir kanser tedavisi olarak yararlı olabilmektedir. Myeloid lösemi ve non-Hodgkin lenfoma fare modellerinde anti-CD47, normal hücreleri etkilemezken kanser hücrelerini temizlemede etkili olmuştur (Chao ve ark 2010). İnsan lösemi HL-60 hücrelerinin DADS ile indüklenen farklılaşmasının, DJ-1 ve CRT içeriklerindeki azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Ling ve ark 2017). DJ-1'in bir kofaktör bağlayıcı protein veya transkripsiyon faktörü olarak hareket ederek hücre farklılaşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (Li ve ark 2016).

#### 1.5.4. Antioksidan Aktivite

Sarımsağın farelere oral yoldan verilmesi, lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmektedir. Dolaşımdaki E vitamini de dahil olmak üzere dolaşımdaki antioksidanların aktivitelerini artırmaktadır. Ayrıca sarımsağın antioksidan aktivitesi, süperoksit dismutaz, indirgenmiş glutatyon ve glutatyon peroksidaz gibi radikal temizleyici enzimlerin aktivitesinin artmasını sağlamaktadır (Balasenthil ve ark 2000). ROS'inin temizlenmesini uyararak normal hücrelerde oksidatif hasarı önlediği gösterilmektedir (Amagase ve ark 2006, Szychowsk ve ark 2018).

DADS, glutatyon redüktazın aktivitesini artırabilmektedir. Ayrıca sarımsağın, glutatyon S-transferazlar (GST) ve sitokrom P450 gibi kanserojen detoksifiye edici enzimleri uyardığı gösterilmektedir. Sıçan karaciğerindeki GST aktivitesi, diyet sarımsak tozu eklendikten sonra önemli ölçüde artmıştır (Berges ve ark 2004). Bir alil grubu içeren sarımsak türevleri, fare karaciğerindeki GST aktivitesini artırma kabiliyetine sahip olduğu gözlemlenmektedir. Başka bir çalışmada DADS karbon tetraklorür, asetoaminofen ve N-nitrozodimetilamin gibi yaygın karsinogenlerin neden olduğu oksidasyonu azalttığı gösterilmiştir (Sparnins ve ark 1998).

Yapılan çalışmada ratlarda azoksimetan (AOM) ile oluşturulmuş deneysel kolon kanseri modelinde sarımsağın önemli etken maddelerinden olan dialildisülfidin (DADS) bazı biyokimyasal ve oksidatif stres parametrelerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmada Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (SUDAM) temin edilen 12-16 haftalık (220-250 g) Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanılmıştır. Ratlar, 12 saat gece ve 12 saat gündüz olmak üzere % 40 nem ve 20°C sıcaklıkta bulunan kafeslerde altışarlı gruplar halinde tutulmuş olup, deney süresi 18 hafta olarak belirlenmiştir.

Araştırma projesi S.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'nun 30.04.2021 tarih ve 2021-34 nolu kararı ile onaylanmıştır. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü (Proje No: 21202130) tarafından desteklenmiştir.

### 2.1. Hayvan Grupları ve Uygulamalar

#### 2.1.1. Deneysel Dizayn

Çalışmada kullanılan ratlar her grupta 12 adet olmak üzere aşağıdaki şekilde 5 farklı gruba ayrılmış, çalışma süresince ölen ratlar gruplardan çıkarılarak araştırma sonlandırılmıştır.

Gruplar:

**1. Kontrol Grubu (K, n:12):** Çalışma süresince ad-libitum yem ve su alabilen kontrol grubudur. Negatif kontrol grubu olarak kullanılmış ve çalışma süresince herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

**2. Azoksimetan Grubu (AOM, n:12):** Bakım ve besleme koşulları kontrol grubuyla aynıdır. Azoksimetan (AOM, Azoxmethane Sigma-Aldrich, Almanya) deri altı enjeksiyonlarla (15 mg/kg) bu gruba uygulandı. İlk enjeksiyonun ardından bir hafta arayla toplamda 2 enjeksiyon yapıldı. Bu grup, deneyin pozitif kontrol grubunu oluşturdu.

**3. Dialil disülfid Grubu (DADS, n:11):** Kontrol grubuyla aynı bakım besleme şartları sağlanan grupta 15. haftadan sonra 3 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere gavaj yoluyla 50 mg/kg dozunda DADS uygulaması yapıldı. DADS mısır yağı içinde 1ml/kg konsantrasyonda çözündürüldü.

**4.Azoksimetan ve Dialil disülfid Grubu (AOM + DADS, n:10):** Kontrol grubuyla aynı koşullarda bakılan bu grupta ilk olarak AOM deri altı enjeksiyonlarla (15 mg/kg) uygulandı. Ardından, 15. haftadan sonra 3 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere gavaj yoluyla 50 mg/kg dozunda DADS uygulaması yapıldı. DADS uygulaması 1ml/kg mısır yağında çözündürülerek gerçekleştirildi.

**5.Mısır Yağı Grubu (n:12):** Kontrol grubuyla aynı koşullarda bakılan bu gruba 15. haftadan sonra 3 hafta boyunca haftada 5 gün olmak üzere 1 ml/kg olacak şekilde mısır yağı gavaj yoluyla verildi.

### **Hayvan Uygulamaları:**

Tüm gruplardaki hayvanlar, son uygulamayı takip eden günde deri altı ketamin (95 mg/kg) + ksilazin (5 mg/kg) ile anesteziye alınarak servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak sakrifiye edildiler.

### **2.2. Azoksimetanın Hazırlanması ve Uygulanması**

AOM, muhtemel kontaminasyonu önlemek için tüm hazırlık aşamaları çeker ocak kullanılarak gerçekleştirildi. Bu işlem olası buharların yayılmasını ve kontaminasyonu önlemek için önemlidir. %0,9'luk serum fizyolojik çözeltisi ile maddenin uygun bir şekilde çözünmesi sağlandı. Çözeltiler her uygulamada taze olarak hazırlandı. Uygulama dozu 15 mg/kg olacak şekilde yapıldı. AOM hazırlanması ve enjeksiyon sırasında kullanılan tüm atık maddeler usulüne uygun şekilde imha edildi.

### **2.3. DADS'ın Hazırlanması ve Uygulama Yöntemi**

AOM hazırlanmasında olduğu gibi DADS da her uygulamadan önce taze olarak hazırlandı. DADS'ın keskin sarımsak kokusu nedeniyle hazırlıklar çeker ocak altında gerçekleştirildi. Mısır yağında çözündürülen DADS uygulaması, hayvan başına 50 mg/kg dozunda olacak şekilde gavaj yoluyla gerçekleştirildi. Uygulamaya haftada 5 gün olacak şekilde 3 hafta boyunca devam edildi.

### **2.4. Kan Örneklerinin Elde Edilmesi**

Ötenazi altında ratların kalbinden alınan kan örnekleri santrifüj cihazında +4

°C'de 3500-4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Ependorf tüplere aktarılan serum örnekleri -20 °C de, ardından Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı uygulama laboratuvarında -80°C de analiz edilinceye kadar muhafaza edildi.

Yapılan çalışma sonunda alınan serum örneklerinden glikoz, trigliserid, total kolesterol, HDL, amilaz, AST, ALT, ALP, ürik asit, kreatinin, total protein, albümin, Na, K, Ca, Cl, Mg ve Fe düzeyleri ticari kitler kullanılarak (Architect Abbott Laboratories, USA) otoanalizör cihazında (Architect c8000, USA) analizleri gerçekleştirildi.

Elde edilen serum örneklerinde SOD, ROS, CAT, GPx, GSH düzeylerinin ölçümleri ticari ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory, Rat, ELISA Kit, China) aracılığıyla bildirilen prosedürlere uygun şekilde ELISA okuyucu kullanılarak (BIOTEK ELX800) yapıldı.

## **2.5. İstatiksel Analiz**

ANOVA ve posthoc test olarak Tukey's testi (SPSS 25.0) ile değerlendirildi. Çalışmanın önemlilik derecesi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

### 3. BULGULAR

Çalışmada oluşturulan gruplarda incelenen parametreler aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametrelerin gruplardaki düzeyleri.

PARAMETRE	KONTROL n=12	AOM n=12	DADS n=11	AOM+ DADS n=10	MISIR YAĞI n=12
Glikoz (mg/dl)	166,25±9,32 <sup>b</sup>	187,33±10,51 <sup>b</sup>	171,18±13,34 <sup>b</sup>	169,70±12,1 <sup>b</sup>	220,41±9,94 <sup>a</sup>
Mg (mg/dl)	2,43±0,09 <sup>a</sup>	2,18±0,01 <sup>ab</sup>	2,15±0,12 <sup>ab</sup>	2,03±0,04 <sup>b</sup>	2,29±0,1 <sup>ab</sup>
Demir ( ug/dl)	239,5±7,6 <sup>bc</sup>	226,58±14,27 <sup>c</sup>	367,73±18,13 <sup>a</sup>	269,2±19,02 <sup>b</sup>	244,42±7,92 <sup>bc</sup>
Albumin (g/dl)	3,09±0,05 <sup>b</sup>	3,17±0,04 <sup>ab</sup>	3,28±0,04 <sup>a</sup>	3,13±0,07 <sup>ab</sup>	3,09±0,05 <sup>b</sup>
ALP (U/L)	136,83±12,95 <sup>ab</sup>	163,92±11,27 <sup>a</sup>	78,27±7,26 <sup>d</sup>	103,1±11,34 <sup>cd</sup>	128±10,93 <sup>bc</sup>
ALT (U/L)	51,42±2,09 <sup>b</sup>	60,67±2,62 <sup>a</sup>	55,18±3,94 <sup>ab</sup>	56,5±2,24 <sup>ab</sup>	53,75±2,36 <sup>ab</sup>
Amilaz (U/L)	1096,5±43,08 <sup>b</sup>	1094,75±22,92 <sup>b</sup>	1134,91±39,84 <sup>ab</sup>	1209,8±33,6 <sup>a</sup>	1112,67±31,66 <sup>ab</sup>
AST (U/L)	177,67±23,53 <sup>a</sup>	119,08±8,63 <sup>a</sup>	176,45±29,21 <sup>a</sup>	137,4±14,55 <sup>a</sup>	148,33±25,68 <sup>a</sup>
Ca (mg/dl)	10,67±0,16 <sup>a</sup>	10,53±0,14 <sup>a</sup>	10,86±0,20 <sup>a</sup>	10,79±0,14 <sup>a</sup>	10,79±0,23 <sup>a</sup>
Kolesterol (mg/dl)	85,83±4,44 <sup>a</sup>	72,42±2,27 <sup>b</sup>	88,1±4,33 <sup>a</sup>	72,9±2,5 <sup>b</sup>	89,33±4,48 <sup>a</sup>
Klor ( mmol/l)	99,92±0,71 <sup>c</sup>	100,92±0,71 <sup>bc</sup>	103,55±0,51 <sup>a</sup>	104,4±0,98 <sup>a</sup>	102,75±0,57 <sup>ab</sup>
Potasyum(mmol/l)	5,06±0,19 <sup>a</sup>	4,88±0,23 <sup>a</sup>	5,35±0,26 <sup>a</sup>	5,41±0,27 <sup>a</sup>	5,25±0,28 <sup>a</sup>
Kreatinin (mg/dl)	0,56±0,01 <sup>a</sup>	0,55±0,01 <sup>a</sup>	0,57±0,02 <sup>a</sup>	0,54±0,01 <sup>a</sup>	0,57±0,01 <sup>a</sup>
HDL (mg/dl)	53,31±2,38 <sup>a</sup>	41,12±1,54 <sup>c</sup>	56,57±2,52 <sup>a</sup>	43,7±2,13 <sup>bc</sup>	49,23±3,31 <sup>ab</sup>
Sodyum (mmol/l)	142,58±0,67 <sup>ab</sup>	141±0,89 <sup>b</sup>	144,64±0,86 <sup>a</sup>	143±1,04 <sup>ab</sup>	143,25±0,6 <sup>ab</sup>
Fosfor (mg/dl)	6,93±0,35 <sup>ab</sup>	6,13±0,26 <sup>b</sup>	6,77±0,28 <sup>ab</sup>	6,88±0,19 <sup>ab</sup>	7,17±0,2 <sup>a</sup>
Total Protein(g/dl)	6,84±0,14 <sup>ab</sup>	6,72±0,11 <sup>b</sup>	7,17±0,09 <sup>a</sup>	6,73±0,18 <sup>b</sup>	6,87±0,12 <sup>ab</sup>
Trigliserid (mg/dl)	150±13,72 <sup>b</sup>	154,83±7,83 <sup>b</sup>	118,1±12,34 <sup>b</sup>	113,3±11,58 <sup>b</sup>	200,25±20,52 <sup>a</sup>
Ürik asit (mg/dl)	3,41±0,26 <sup>a</sup>	3,1±0,36 <sup>a</sup>	3,12±0,42 <sup>a</sup>	3,15±0,33 <sup>a</sup>	3,88±0,33 <sup>a</sup>
Üre (mg/dl)	43,08±0,83 <sup>a</sup>	42,75±0,79 <sup>a</sup>	34,18±0,83 <sup>b</sup>	36,3±0,99 <sup>b</sup>	42,17±0,1 <sup>a</sup>

Tablo 3.2. Çalışmada değerlendirilen bazı oksidatif stres parametrelerinin gruplardaki düzeyleri.

PARAMETRE	KONTROL n=12	AOM n=12	DADS n=11	AOM+ DADS n=10	MISIR YAĞI n=12
Katalaz ng/ml	27,88±1,16 <sup>a</sup>	27,26±1,41 <sup>a</sup>	27,55±1,15 <sup>a</sup>	24,72±1,49 <sup>a</sup>	26,10±1,44 <sup>a</sup>
SOD ng/ml	2,87±0,29 <sup>ab</sup>	2,57±0,28 <sup>b</sup>	3,18±0,31 <sup>ab</sup>	2,7±0,21 <sup>b</sup>	3,93±0,59 <sup>a</sup>
Glutatyon ng/ml	164,01±13,19 <sup>a</sup>	164,75±15,24 <sup>a</sup>	176,42±12,68 <sup>a</sup>	183,88±14,88 <sup>a</sup>	176,97±14,13 <sup>a</sup>
GPx ng/ml	10,08±1,72 <sup>bc</sup>	9,27±1,25 <sup>c</sup>	16,3±1,77 <sup>a</sup>	14,34±1,96 <sup>ab</sup>	14,85±1,47 <sup>ab</sup>
ROS ng/ml	156,9±18,22 <sup>b</sup>	220,16±29,83 <sup>a</sup>	141,6±15,87 <sup>b</sup>	137,59±18,17 <sup>b</sup>	179,45±16,12 <sup>ab</sup>

Sunulan çalışmada elde edilen serum glikoz düzeylerinin tüm gruplarda istatistiki olarak benzerlik gösterirken sadece mısır yağı grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ( $p < 0,05$ ) artış olduğu gözlemlendi.

Serum magnezyum konsantrasyonunun AOM+DADS grubunda kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) düşüş gösterdiği, üre düzeylerinde bu düşüğe AOM+DADS grubu yanında DADS grubunun da eşlik ettiği ( $p<0,05$ ) görüldü.

Sodyum konsantrasyonunda kontrol grubuna göre diğer gruplarda bir farklılık gözlenmezken, klor düzeylerinde DADS, AOM+DADS ve mısır yağı gruplarında artışlar olduğu ( $p <0,05$ ) belirlendi.

Demir ve albümin konsantrasyonları DADS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ( $p <0,05$ ) düzeyde artış gösterdiği belirlendi. Bu artışa amilaz konsantrasyonlarında sadece AOM+DADS grubunda rastlandı.

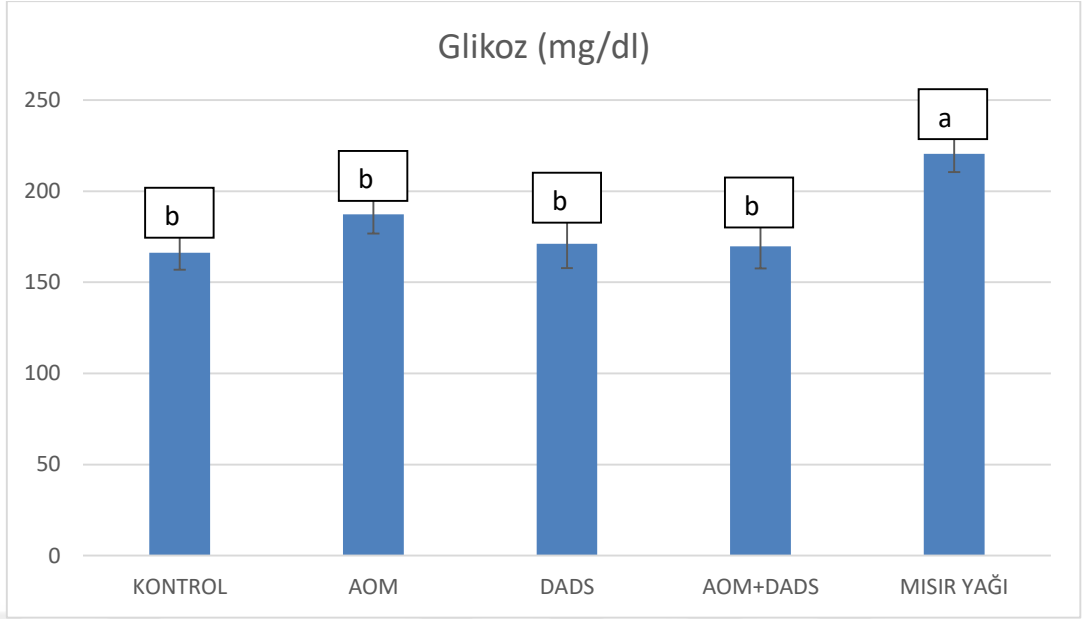
İncelenen serum biyokimyasal enzim konsantrasyonlarından ALP düzeylerinin kontrol grubuna göre DADS ve AOM+DADS grubunda istatistiksel olarak önemli ( $p<0,05$ ) düşüşler gösterdiği buna karşın ALT konsantrasyonlarının AOM grubunda önemli düzeyde ( $p <0,05$ ) arttığı görüldü.

Lipid parametreleri açısından değerlendirildiğinde, kolesterol konsantrasyonunun kontrol grubuna göre AOM ve AOM+DADS grubunda istatistiksel olarak önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) azalma, bu gruplarda HDL düzeylerinin de önemli düzeyde ( $p<0,05$ ) düşüş gösterdiği saptandı. Trigliserid konsantrasyonunda ise bu artışa sadece mısır yağı grubunda ( $p <0,05$ ) rastlandı.

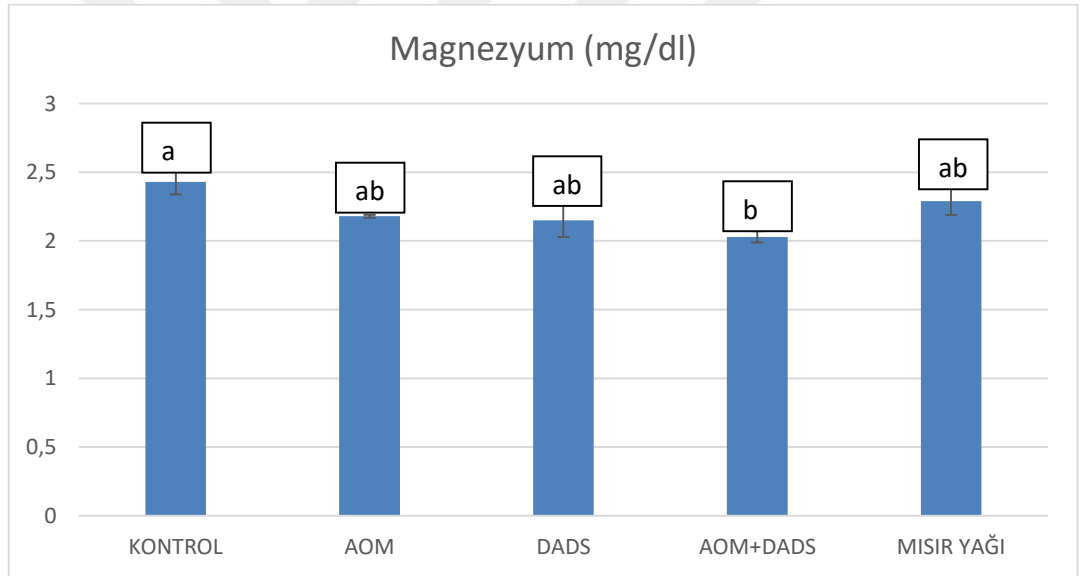
Antioksidan savunma sistemi parametrelerinden ROS konsantrasyonunun AOM grubunda istatistiksel olarak önemli olmamakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek seyrettiği, bu yükselmenin DADS ve AOM+DADS gruplarına göre anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca GPx düzeylerinin DADS grubundan anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi.

Çalışmada gerçekleştirilen diğer serum biyokimyasal parametrelerden AST, kalsiyum, potasyum, sodyum, fosfor, total protein, ürik asit ve kreatinin oksidatif stres parametrelerinden KAT, SOD ile glutatyon düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir değişim göstermediği saptandı.

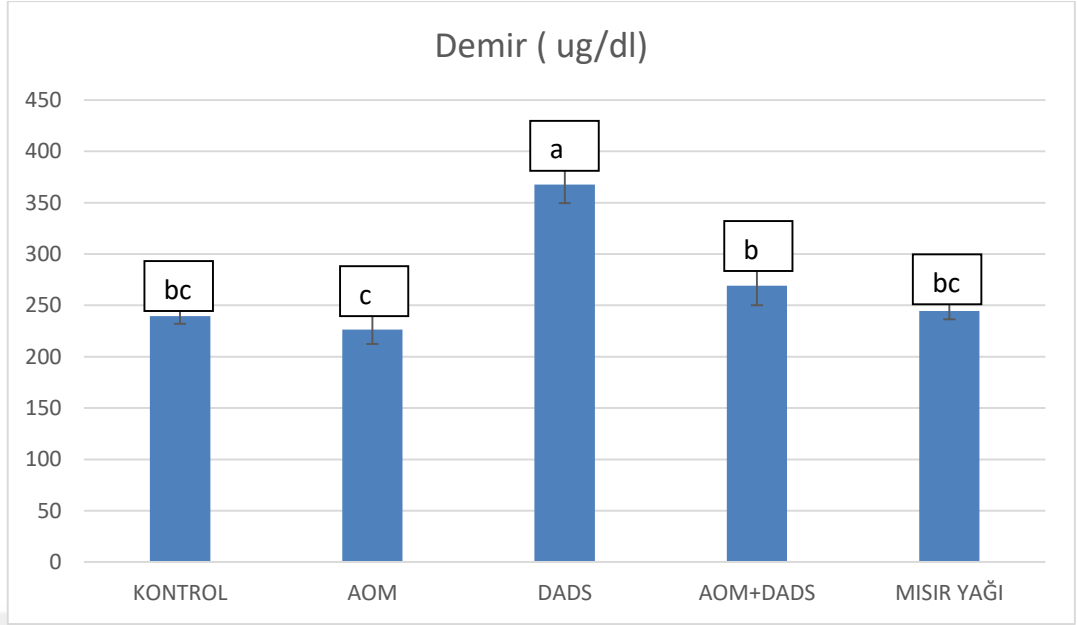
Yukarıda verilen tüm parametrelerde meydana gelen değişimler aşağıdaki grafiklerde de (Grafik 3.1-24) ayrıntılı olarak verilmiştir.



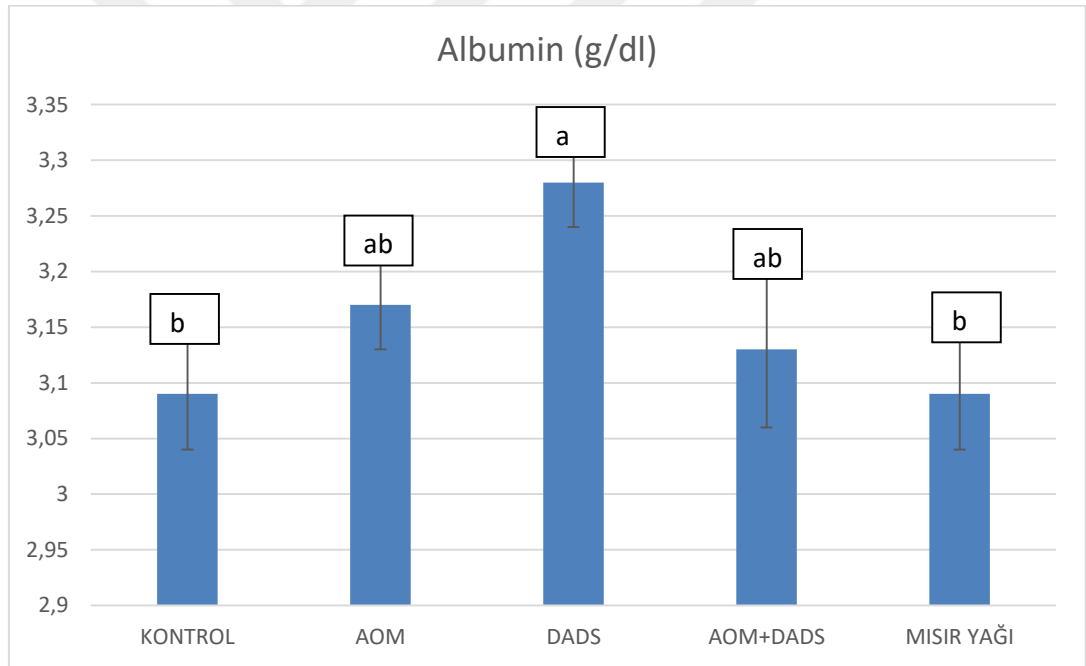
Grafik 3.1. Serum glikoz düzeylerinin gruplara göre değişimi.



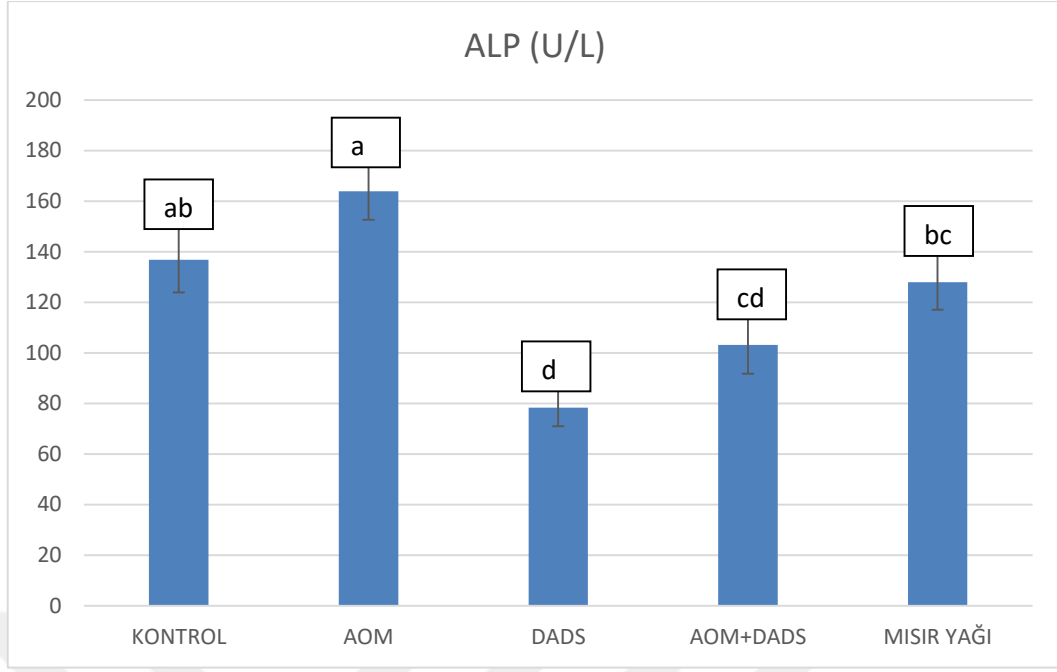
Grafik 3.2. Serum magnezyum düzeylerinin gruplara göre değişimi.



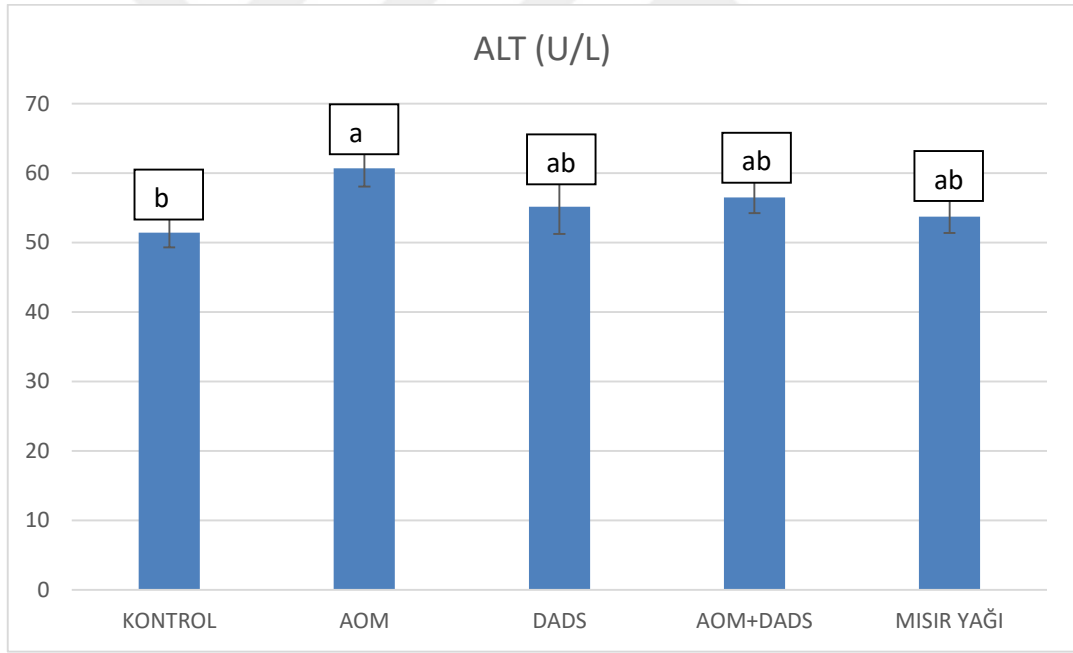
Grafik 3.3. Serum demir düzeylerinin gruplara göre değişimi.



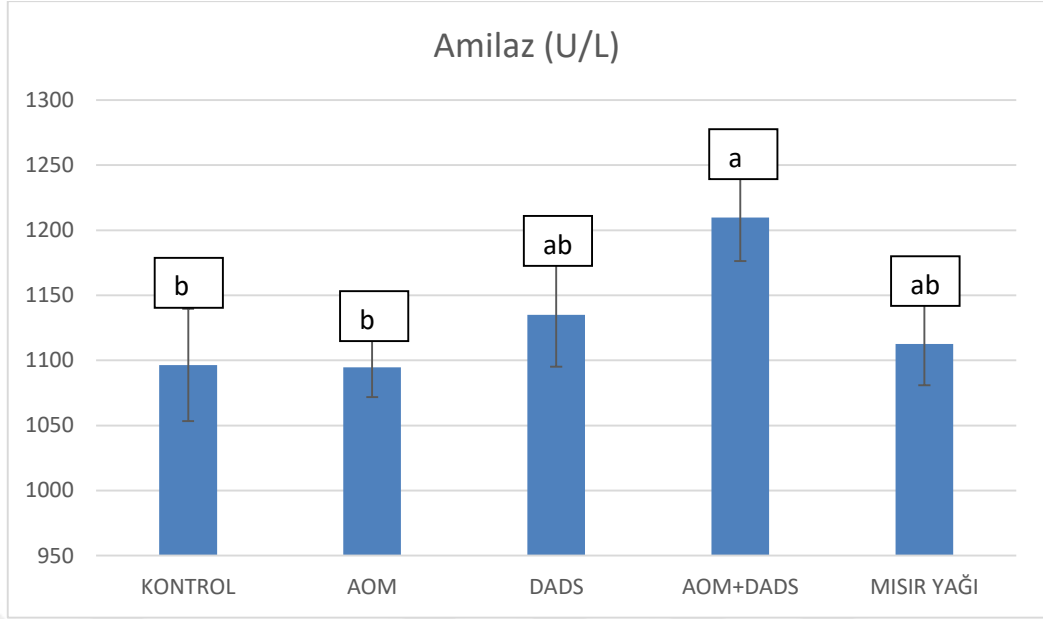
Grafik 3.4. Serum albümin düzeylerinin gruplara göre değişimi.



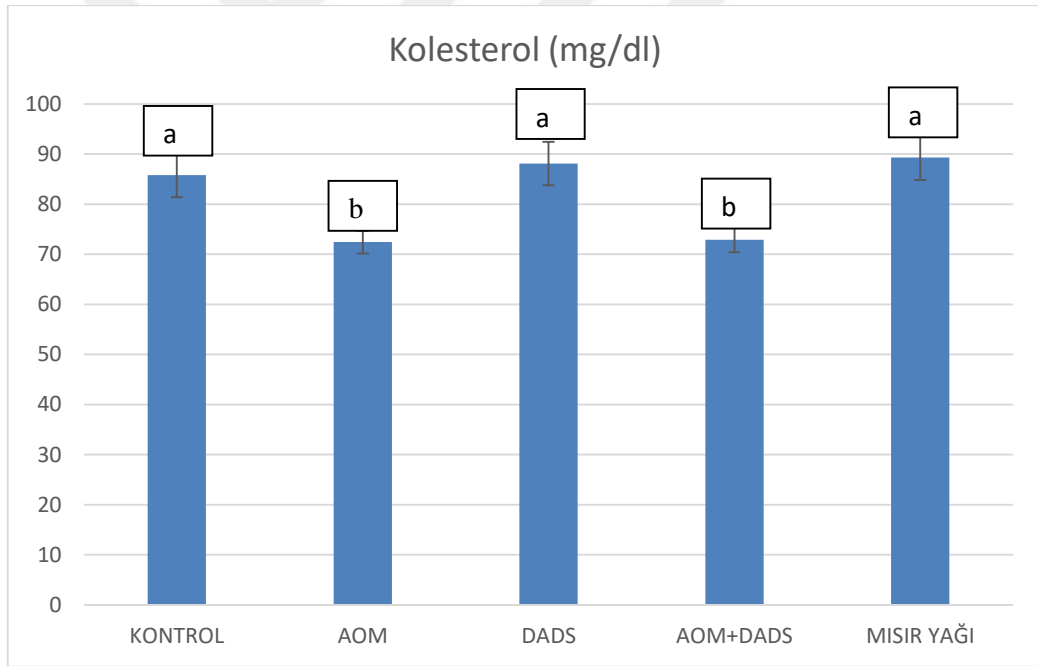
Grafik 3.5. Serum ALP düzeylerinin gruplara göre değişimi.



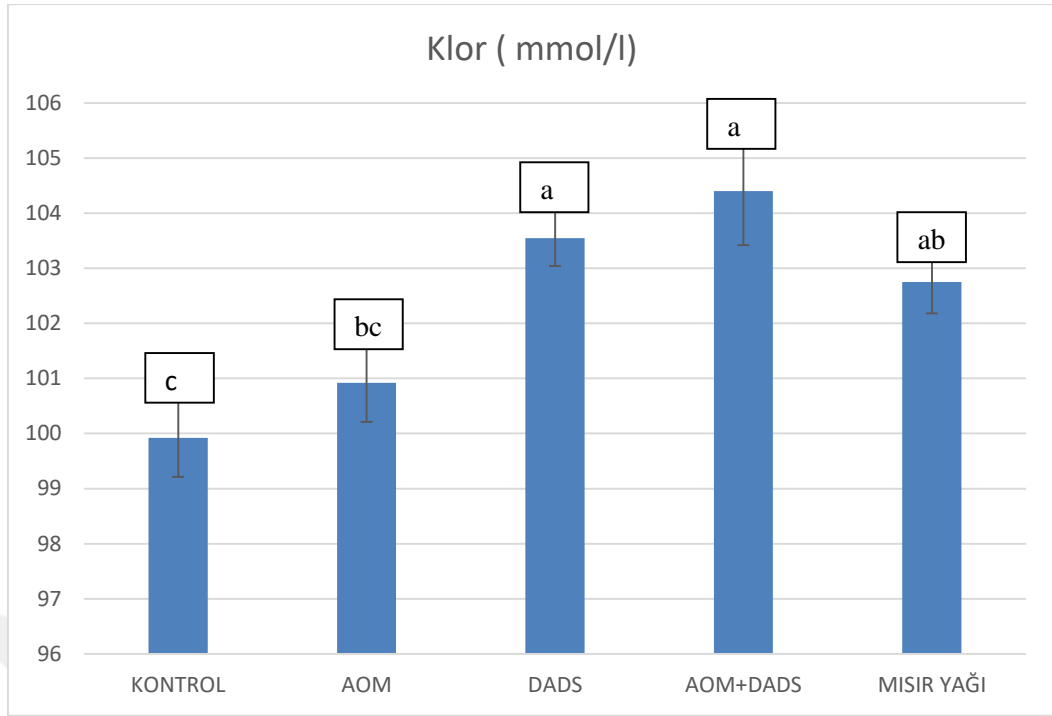
Grafik 3.6. Serum ALT düzeylerinin gruplara göre değişimi.



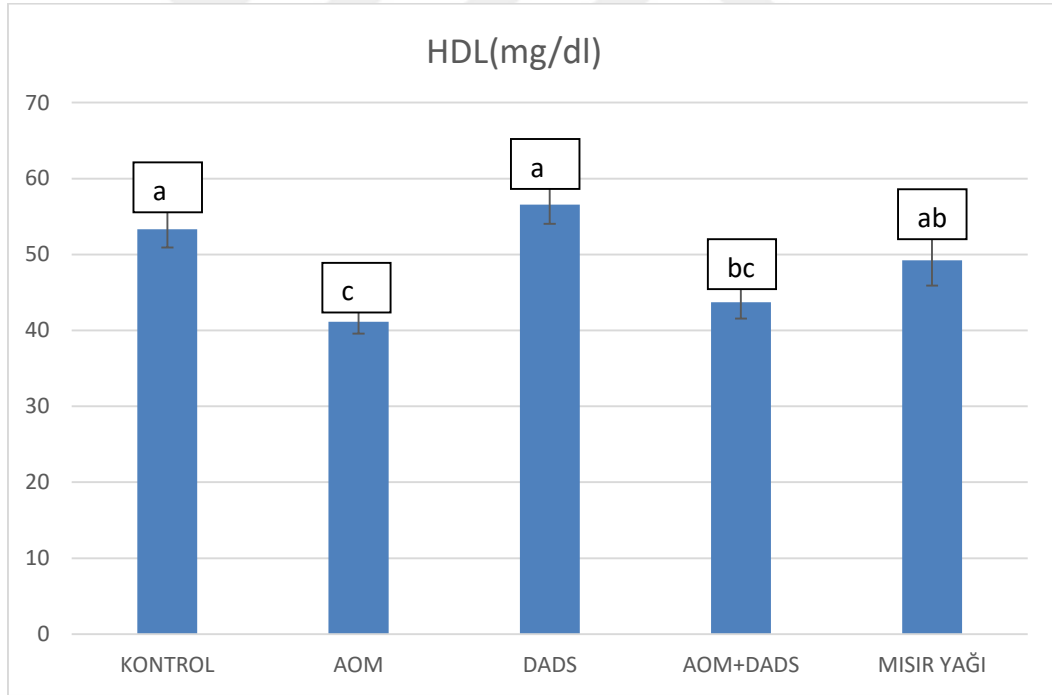
Grafik 3.7. Serum amilaz düzeylerinin gruplara göre değişimi.



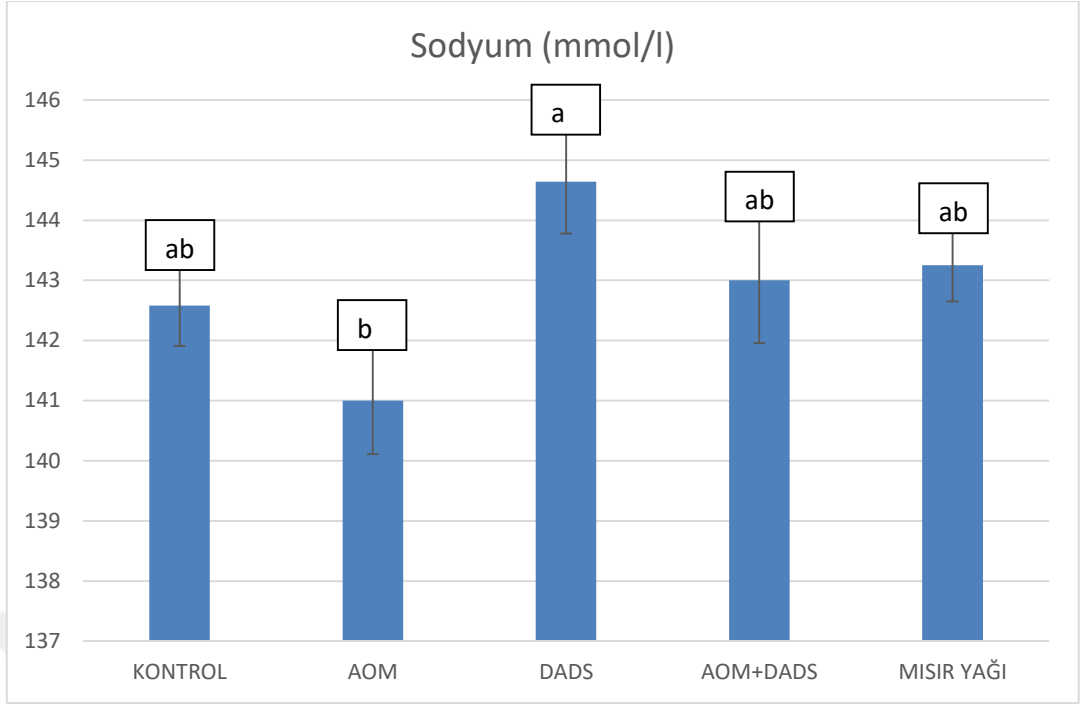
Grafik 3.8. Serum kolesterol düzeylerinin gruplara göre değişimi.



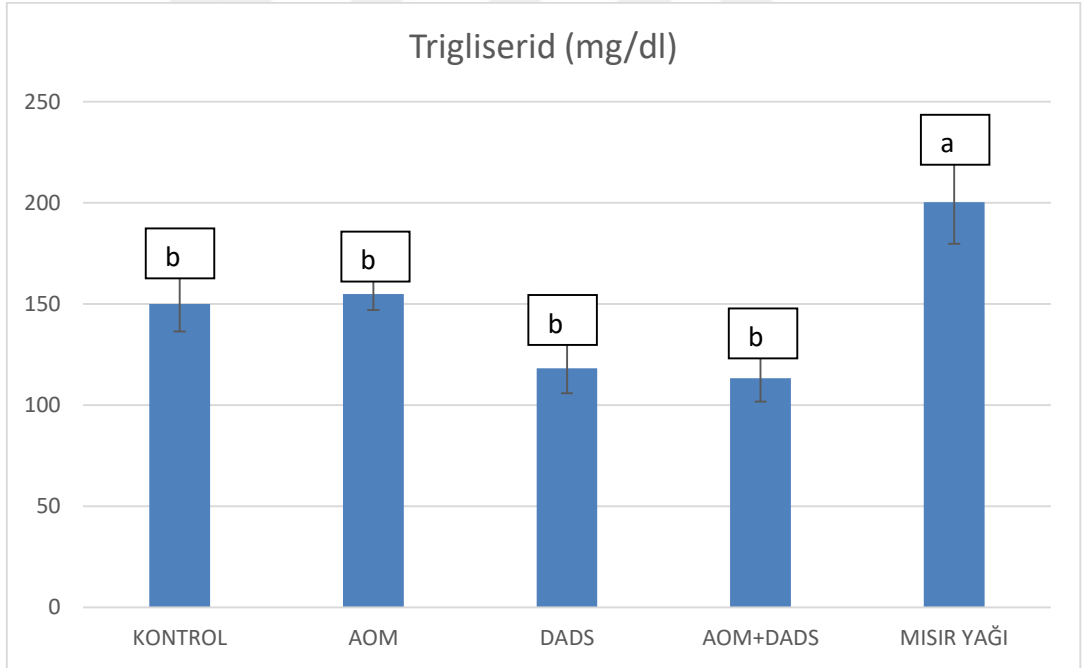
Grafik 3.9. Serum klor düzeylerinin gruplara göre değişimi.



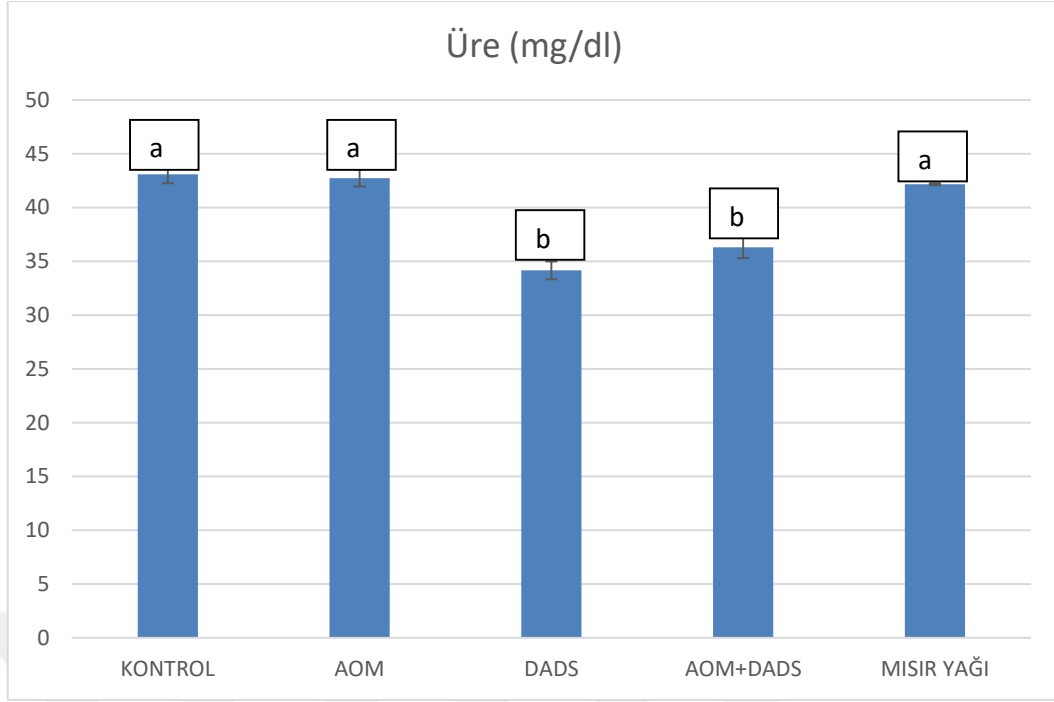
Grafik 3.10. Serum HDL düzeylerinin gruplara göre değişimi.



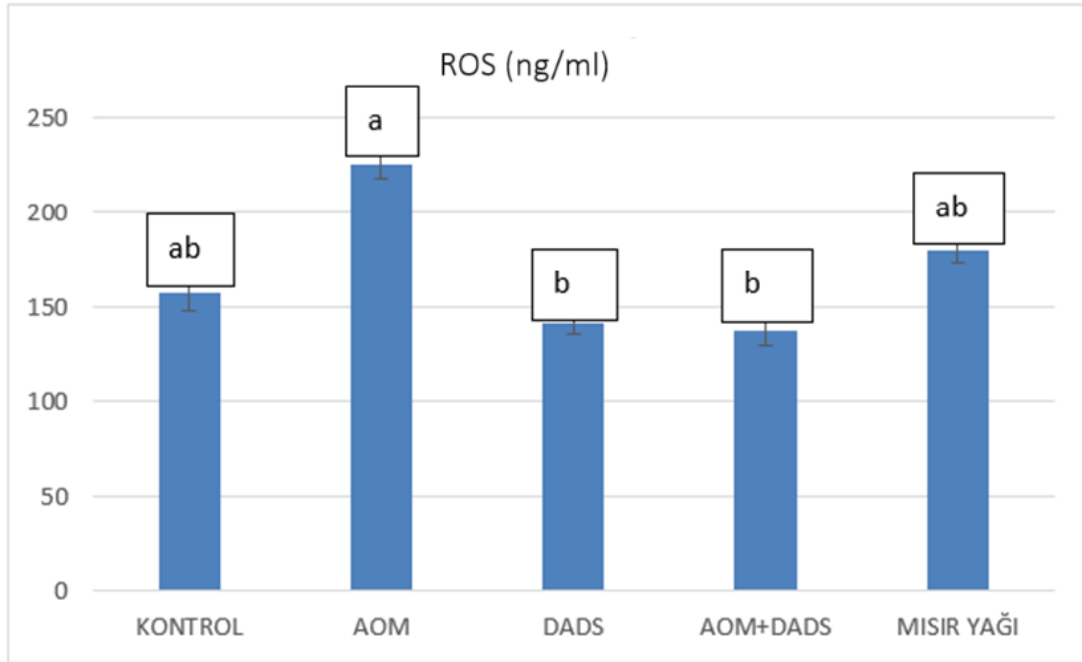
Grafik 3.11. Serum sodyum düzeylerinin gruplara göre değişimi.



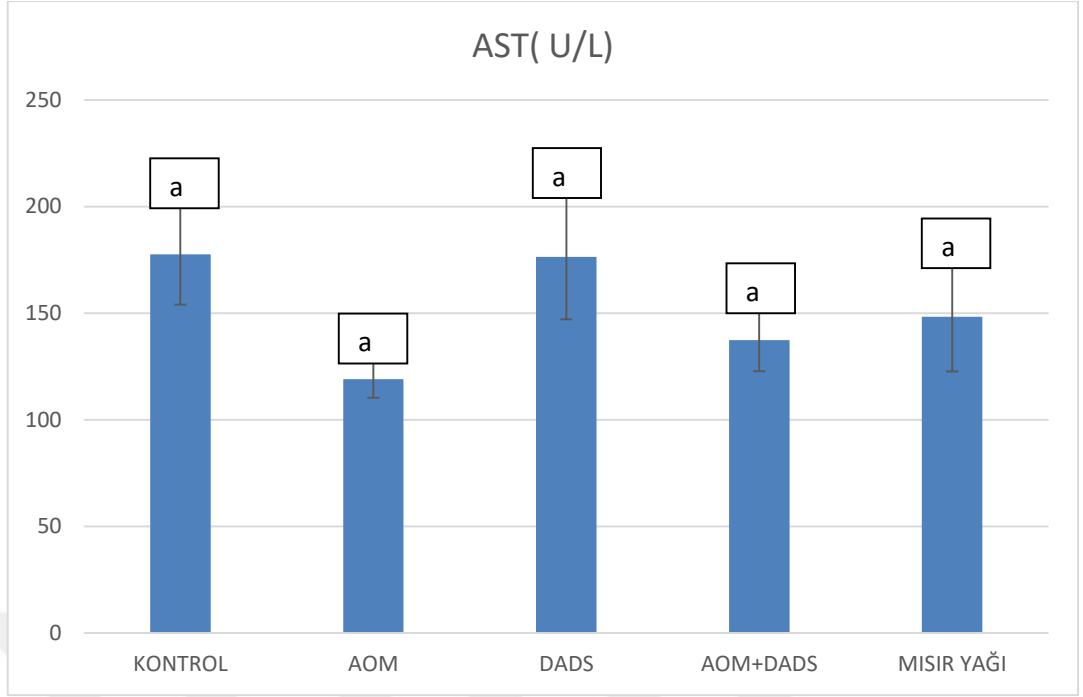
Grafik 3.12. Serum Trigliserid düzeylerinin gruplara göre değişimi.



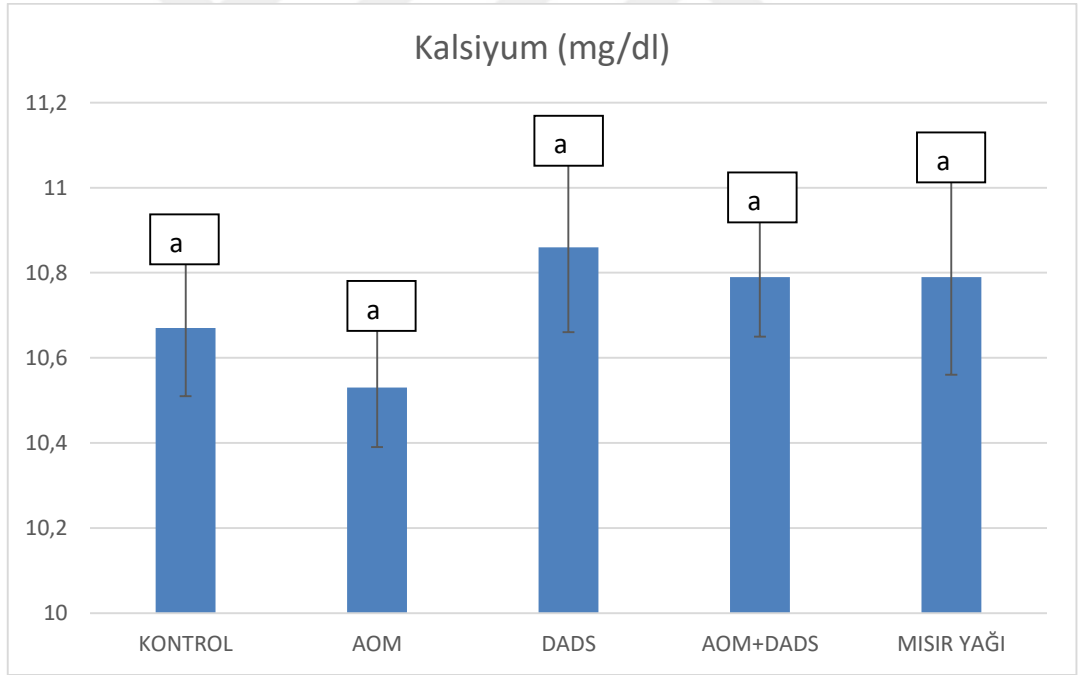
Grafik 3.13. Serum üre düzeylerinin gruplara göre değişimi.



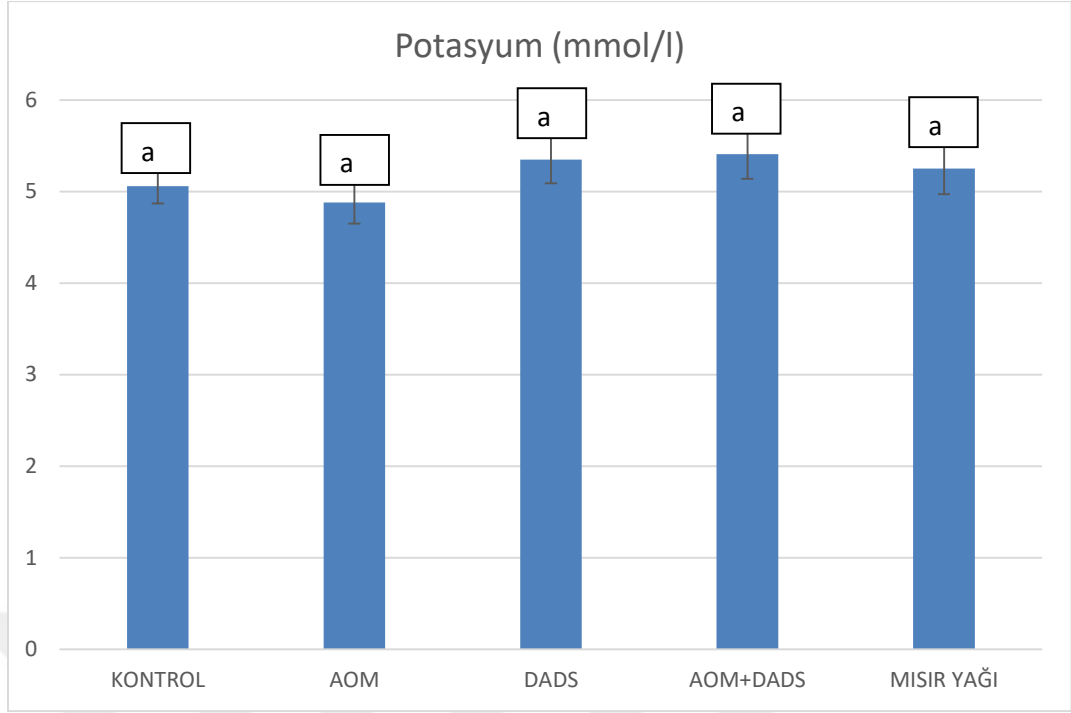
Grafik 3.14. Serum ROS düzeylerinin gruplara göre değişimi.



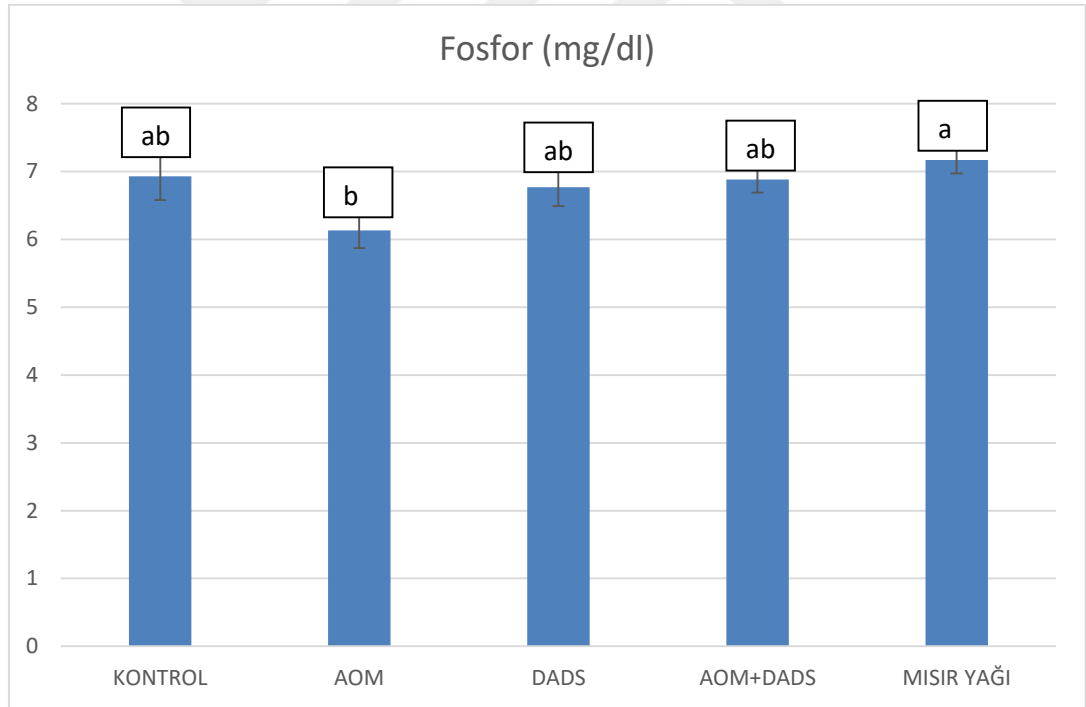
Grafik 3.15. Serum AST düzeylerinin gruplara göre değişimi.



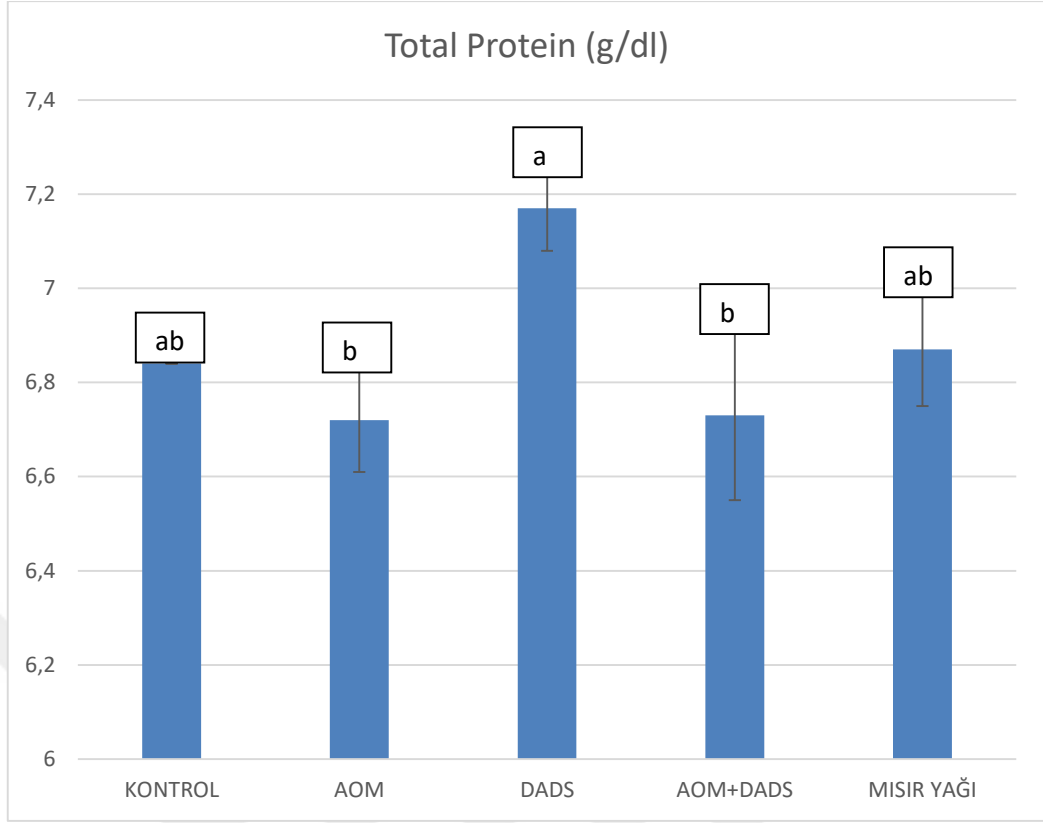
Grafik 3.16. Serum kalsiyum düzeylerinin gruplara göre değişimi.



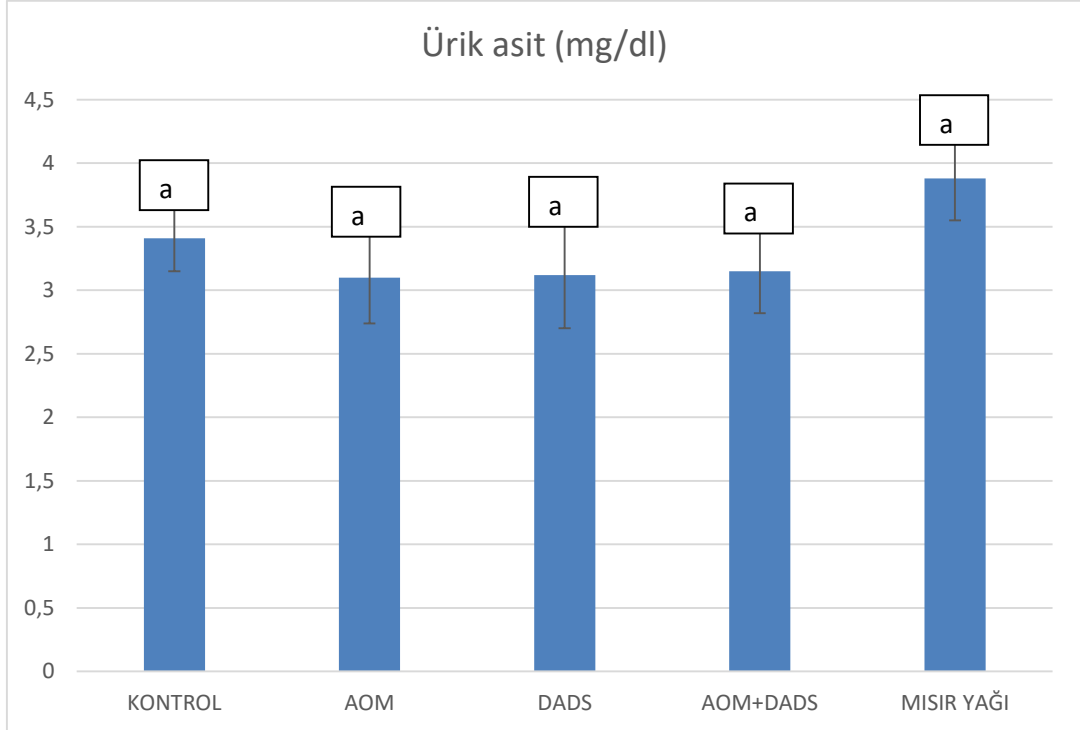
Grafik 3.17. Serum potasyum düzeylerinin gruplara göre değişimi.



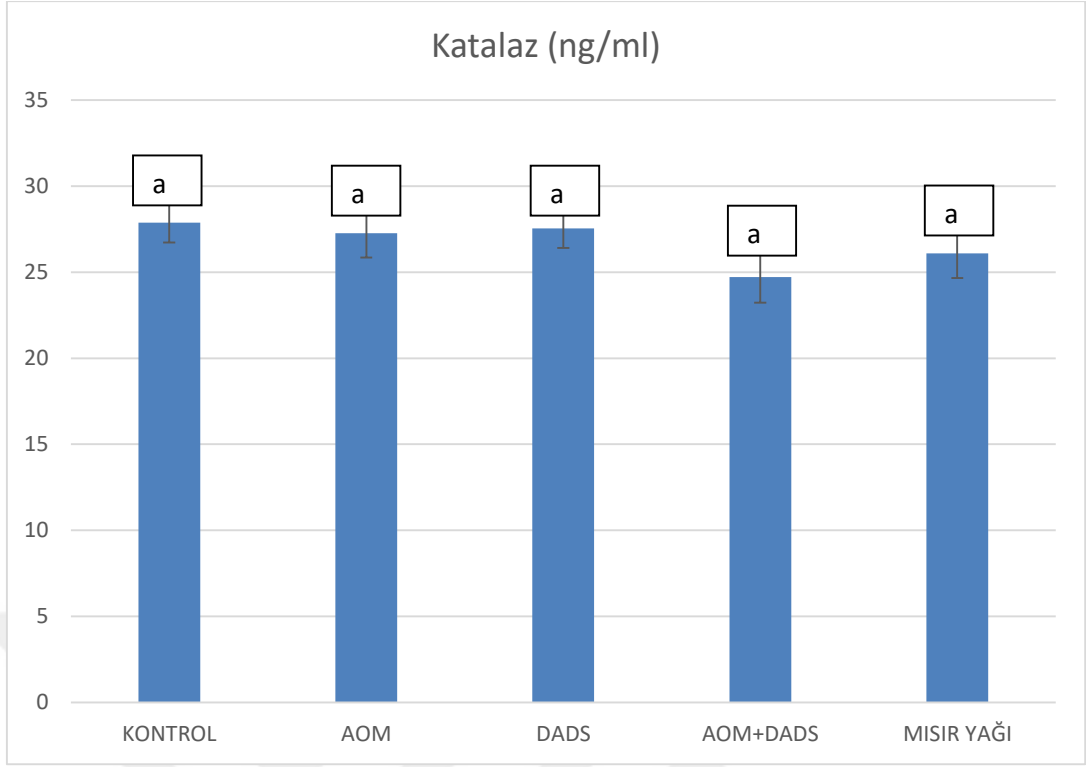
Grafik 3.18. Serum fosfor AST düzeylerinin gruplara göre değişimi.



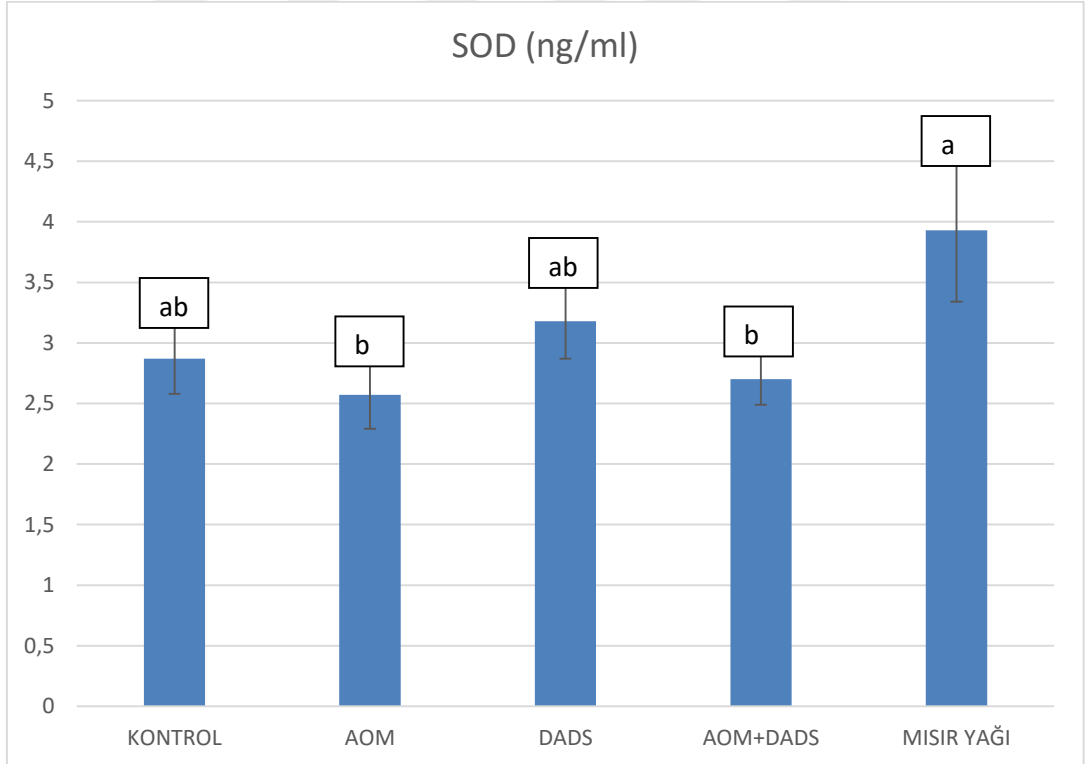
Grafik 3.19. Serum total protein düzeylerinin gruplara göre değişimi.



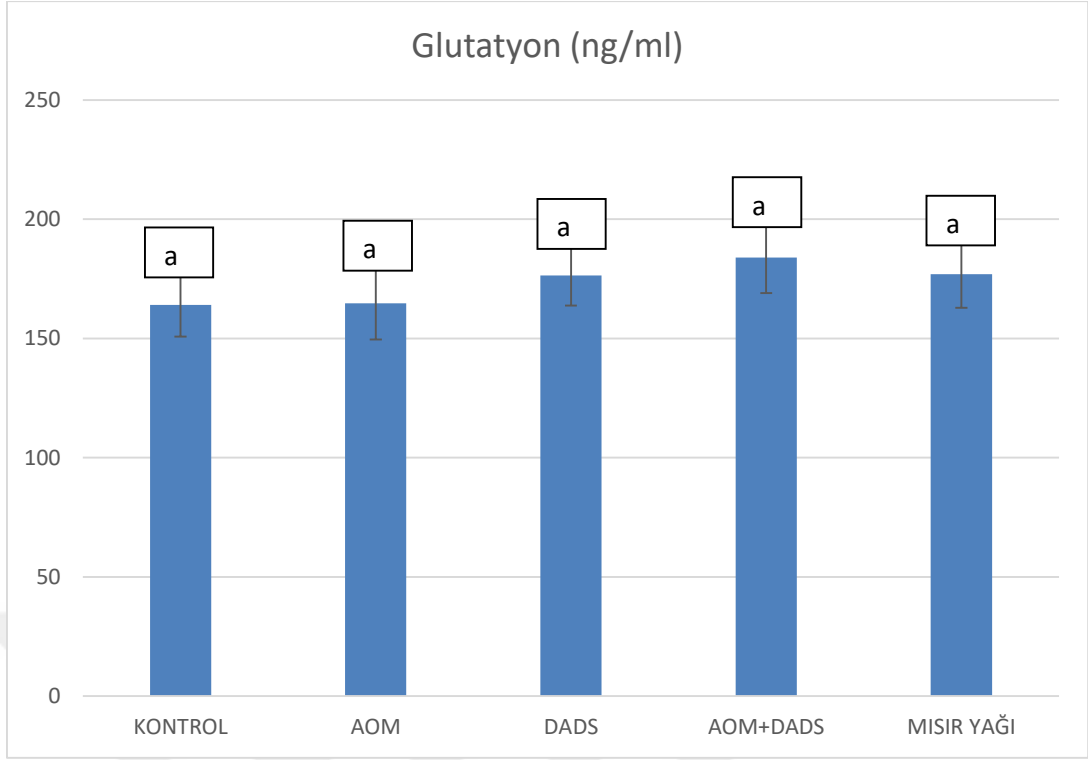
Grafik 3.20. Serum ürik asit düzeylerinin gruplara göre değişimi.



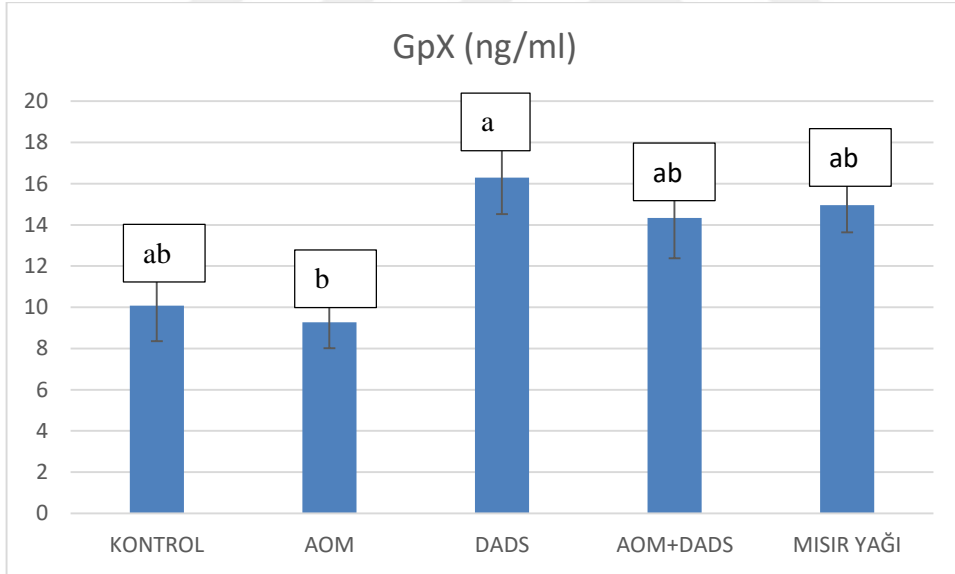
Grafik 3.21. Serum katalaz düzeylerinin gruplara göre değişimi.



Grafik 3.22. Serum SOD düzeylerinin gruplara göre değişimi.



Grafik 3.23. Serum glutasyon düzeylerinin gruplara göre değişimi.



Grafik 3.24. Serum GPx düzeylerinin gruplara göre değişimi.



Resim 3.1. AOM uygulaması yapılan ratlarda kolon dokusunun makroskobik görüntüsü.

#### 4. TARTIŞMA

Kolona spesifik kolorektal hücrelerde kanser oluşumunu uyaran azoksimetan (AOM), 1,2 dimetilhidrazinin aktif bir ara ürünüdür (Boateng ve ark, 2006). Kolon kanseri tiplerini etkili bir şekilde temsil etmesi açısından insan sporadik kolon kanserinin altında yatan mekanizmaların incelenmesinde yaygın olarak kullanılan AOM, özellikle kemirgenlerde sıklıkla kullanılır hale gelmiştir.

Kolon kanserinin gelişiminin yaklaşık 10-15 yıl sürmesi, bu ölümcül hastalığı önlemek ve erken teşhisin konulabilmesi için farklı çalışmaların yapılmasına ve kanser önleyici ajanların araştırılmasına yol açmıştır. Birçok hastalıktan koruyucu ajanın ön çalışmalarda pozitif bir önleyici etkiye sahip olduğu belirlenmiş olmasına karşın, optimum önleyicinin tanımlanması gerekliliği açıktır. Bu açıdan AOM modeli, potansiyel olarak yararlı bileşikleri taramak amacıyla kullanılan değerli bir modeldir (Chen ve Huang 2009).

Tan ve ark (2015) erkek Sprague-Dawley ratlara toplam 30mg/kg dozda AOM enjeksiyonu uygulamışlar ve çalışma sonucund kontrol grubuna göre AOM grubunda serum ALT, ALP düzeylerinde istatistiksel anlamlı artma olduğunu, AST, kreatinin, üre düzeylerinde ise anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacıların gerçekleştirdiği bir diğer çalışmada (Tan ve ark 2016) AOM grubunda serum ALT düzeyinde benzer bir artışa, AST düzeyinde ise anlamlı azalmalara işaret etmişler, ALP, kreatinin ve üre düzeylerinde ise bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Jabbar ve ark (2024) erkek Sprague-Dawley ratlara günde 2 kez 2 hafta boyunca AOM uygulamaları sonucu kolon dokusunda total protein, albümin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığını; ALT, AST, üre ve kreatin düzeylerinin ise arttığını bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmayı farklı doz ve sürede erkek Sprague-Dawley ratlara uygulayan Waly ve ark (2012), AOM grubu kolon dokusunda GPx, SOD ve KAT konsantrasyonlarında istatistiksel artışlar olduğunu belirtirken, Ahmet ve ark (2024) 15 mg/kg dozda AOM uygulamasının kolon dokusunda KAT, GPx, SOD ve plazma total protein ve albümin düzeylerinde azalma, ALT, AST, ure ve kreatin düzeyinde ise artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Aynı şekilde Uyar ve ark (2021) erkek Wistar Albino ratlara 15 mg/kg dozda haftada

bir kez olmak üzere 10 hafta boyunca AOM uygulamasının kolon dokusunda GSH, GPx ve SOD ve serum GSH ve SOD düzeylerinde düşüşe yol açtığını bildirmişlerdir. KAT, SOD, GPx düzeyleri (Liu ve ark 2019, Jabbar ve ark 2018, Aloliqi 2022) ve glutasyon düzeylerinde (Al-Numair ve ark 2011) düşüş farklı araştırmalarda da bildirilirken, SOD düzeylerinde farklılığın rastlanmadığı araştırmalara (Al-Henhana ve ark 2015) da rastlamak mümkündür.

Bildirilen bulguların aksine erkek Wistar ratlara benzer dozda (15 mg/kg) AOM uygulamasının 12. hafta sonunda karaciğer KAT, GPx, SOD ve kolon dokusu KAT, GPx düzeylerinde fark oluşturmadığını, SOD düzeyinde ise istatistiksel anlamlı azalma olduğunu bildiren araştırmalar da mevcuttur (Campos ve ark 2018). Benzer bulguları Karabulut ve ark (2014) daha düşük dozlarda kolon dokusunda GSH düzeyinde de fark olmadığını bildirmişlerdir. Al-Henhana ve ark (2015) dişi ratlarda 15 mg/kg AOM uygulamasının kolon dokusunda GPx, KAT düzeylerinde değişime yol açmadığını, bir kısım araştırmacılar ise (Rodrı'guez-Ramiro ve ark 2011, Guizani ve ark 2013, Gürocak ve ark 2013, Waly ve ark 2015) GSH seviyesinde azalma olduğunu belirlemişlerdir.

Hajrezaie ve ark (2014) erkek Sprague-Dawley ratlara toplam 30 mg/kg AOM uygulamasının kontrol grubuna göre AOM grubunda total protein, ALT, AST, albümin, KAT, GPx, SOD düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Ranji ve ark (2019) AOM ile deneysel olarak oluşturulan kolon kanserli farelerde AOM uygulaması sonucu serum trigliserid, ALP ve ALT düzeylerini artırdığını ve probiyotik kullanımı ile düzeylerin normale döndüğünü HDL düzeylerini ise düşürürken aynı şekilde probiyotik kullanımı ile düzeylerin normale döndüğünü, AOM ve probiyotik uygulamalarının albümin konsantrasyonlarında ise herhangi bir değişime yol açmadığını bildirmişlerdir. Liao ve ark (2012) da erkek Wistar ratlarda HDL düzeyinde anlamlı bir fark oluşturmayan 15mg/kg AOM uygulamasının, serum trigliserid ve kolesterol düzeyinde düşüşlere yol açtığını bildirmişlerdir.

Ranji ve ark (2019) da erkek farelere AOM uygulaması sonucu serum kolesterol ve albümin seviyesinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını ancak

trigliserid, LDL, ALP, ALT seviyesinde anlamlı artış, HDL seviyesinde ise azalma olduğunu belirtmişlerdir. Al-Henhena ve ark (2014) dişi Sprague-Dawley ratlara toplam 30mg/kg dozda derialtı enjeksiyon yoluyla AOM uygulanmışlardır. Çalışma sonucunda kontrol grubuna göre AOM grubunda total protein, albümin, glikoz, kreatinin, düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Refaat ve ark (2015) erkek Wistar ratlara toplam 30 mg/kg dozda derialtı AOM enjeksiyonu sonucu kontrol grubuna göre AOM grubunda serum ALP, AST, ALT, kreatinin ve üre düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Yukarıdaki araştırmalar ayrıntılı olarak incelendiğinde AOM uygulama doz ve sürelerinin farklılık gösterdiği görülmektedir. AOM kaynaklı kolon kanserinin farelerde veya sıçanlarda 14 hafta sonunda oluştuğu bilgisi (Chen ve Huang 2009) olsa da kolon kanserinin oluşup oluşmadığı net değildir. Literatür bilgilerinde gözlenen birçok parametredeki farklılıkların da özellikle doz ve uygulama sürelerinden kaynaklanabileceği düşünülmelidir.

Yapılan çalışmada AOM grubunun ALT düzeylerindeki artışın Ranji ve ark (2018) ve Jabbar ve ark (2024)'nın bulgularıyla ve HDL düzeylerindeki düşüşün Ranji ve ark (2019)'nın bildirimleriyle uyumludur. Son çalışmalar HDL'nin fizyolojik rolünün sadece lipid profili üzerinde olmadığını göstermektedir. HDL, farklı işleve sahip 100'den fazla proteini ve trigliserid, kolesterol dışında çeşitli enzimlerin, hormonların, vitaminlerin yapısında yer alan fosfolipid, sfingolipid gibi farklı lipidleri içeren, bağışıklığı koruma, inflamatuvar cevap, endotel homeostazı, redoks dengesi gibi çeşitli olaylarda görev alan bileşendir (Zeljko ve ark 2021). Çoğu araştırmalar kolesterol ve HDL düşüklüğü ile KKK arasında doğru orantılı bir ilişki olduğunu göstermektedir (Pirro ve ark 2018, Wang ve ark 2019, Tao ve ark 2022). KKK'in oluştuğu vakalarda HDL ve kolesterolün düşmesi, genetik faktörler, hücrel metabolik faaliyetler gibi pek çok nedene bağlanmış olmasına rağmen net bir şekilde arasındaki mekanizma çözülememiştir (Iwagami ve ark 2022). Yapılan çalışmada da AOM grubunda HDL ve kolesterol değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulunması yukarıdaki bulguları destekler niteliktedir.

DADS grubunda oksidatif stres parametrelerinde yukarıdaki bir kısım çalışmalarda (Al-Henhena ve ark 2015, Hajrezaie ve ark 2014) olduğu gibi değişim

gözlemlenmemiştir.

Üre, kreatinin düzeyleri açısından Tan ve ark (2016) ve Refaat ve ark (2015)'nin bildirimleri ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ayrıca serum albümin, total protein düzeylerinde elde edilen bulgular Hajrezaie ve ark (2014) ve total protein, albümin, glikoz, kreatinin düzeyleri açısından Al-Henhena ve ark (2014)'nin bildirimleri ile uyumludur.

Birçok kronik hastalıkta ve doku hasarı görülen olgularda serum lipid profilinin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. İçerisinde kolon kanserinin de bulunduğu birçok malignite vakalarında serum total kolesterol, HDL ve LDL düzeylerinde düşüşler olduğu görülmüş, birçok çalışma, kolesterolün hücre çoğalması ve kanser oluşumu ve ilerlemesinde etkin bir rolü olabileceğini ima etmiştir (Dessi ve ark 1992, Shekelle ve ark 1991, Hassoy C 2003). Serum total kolesterol düzeyinin düşüklüğü gizli veya prelinik bir kanserin habercisi olarak görülebildiği tam olarak kesinlik kazanmamakla birlikte; Winawer ve ark (1990) kanser tanısı koyulmadan önceki yıllarda hastaların serum kolesterol düzeylerinin kademeli olarak düşüş eğiliminde olduğunu, tanıyla birlikte bu düşüklüğün daha da belirginleştiğini bildirmişlerdir. Hassoy ve ark (2003) akciğer kanserli hastalarda kontrol grubuna göre serum kolesterol ve HDL düzeylerinin önemli derecede düşüş gösterdiğini, trigliserid düzeylerindeki düşüşün anlamlı olmadığını belirlemişlerdir. Yapılan çalışmada da AOM ile kolon kanseri oluşturulan grupta serum kolesterol ve HDL düzeyleri Hassoy ve ark (2003)'nin bildirimlerine uyumlu şekilde anlamlı derecede düşük bulunmuş, yükselişinin normal kabul edilebileceği mısır yağı grubu dışında trigliserid düzeylerinde ise belirgin bir değişime rastlanmamıştır. Ayrıca elde edilen bulguların kolesterol düzeyleri açısından Liao ve ark (2012)'nin bulgularına uyum gösterdiği, elde edilen HDL düzeylerindeki düşüşü Rangi ve ark (2019)'nin da desteklediği görülmüştür.

Sarımsak içerisinde bulunan organosülfür bileşiklerinin kanserojen aktivasyonunu inhibe etmesinin yanında birçok önemli kanser gelişim mekanizmasında da etkin rol oynadığı saptanmıştır (Yi ve Su, 2013). Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarla da sitokrom P450'ye bağlı monooksijenazların modülasyonu, kanserojen aktivasyonunun çeşitli kimyasal kanserojen ajanlar tarafından uyarılan kanser vakalarına karşı da koruma sağladığı görülmüştür

(Arunkumar ve ark, 2007). Sarımsağın önemli bileşenlerinden olan DADS ile ilişkili yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucu sarımsağın kanserin görülme sıklığını düşürdüğü gösterilmiştir. Galeone ve ark (2006), sarımsak alım sıklığı ile içerisinde kolorektal kanserin de bulunduğu birçok kanser türünün oluşumu arasında negatif bir ilişkinin saptandığını belirlemişlerdir.

DADS'in oksidatif stres artışı durumlarında GPx, glutatyon redüktaz ve manganez, SOD gibi antioksidan enzimlerin düzeylerindeki azalmayı önlediği (Pedraza-Chaverrí ve ark 2003) ayrıca MDA konsantrasyonunda belirgin bir düşüşe yol açarak lipid peroksidasyonuna karşı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Kim ve ark 2015). DADS'ın hücre döngüsünü inhibe ettiği, apoptozu indükleyerek çeşitli kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği de bildirilmiştir (Tan ve ark 2008). Yapılan çalışmada da GPx düzeylerinin DADS grubunda AOM grubundan daha yüksek olarak bulunması ve AOM grubunda en düşük düzeylere rastlanması verilen bilgileri doğrular niteliktedir. Ayrıca sunulan çalışmada AOM grubunda ROS düzeylerinin artışı da kanser olgularında gözlenen oksidatif stres bulgularını destekler niteliktedir.

Kemirgenler üzerine yapılan DADS uygulamaları ile ilgili bulgular da çelişkilidir. Hasan ve ark (2020) yaptıkları araştırmada erkek albino ratlara 200 mg/kg dozda 10 gün süreyle oral DADS uygulamasıyla karaciğer dokusunda AST, ALT, ALP düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde gavaj yoluyla DADS uygulamasının ratlarda karaciğer dokusu GSH, KAT, SOD, GPx ve serum ALT ve AST düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını belirleyen çalışmalar mevcuttur (Fuako ve ark 2004, Lee ve ark 2014, Ko ve ark 2017). Nitekim mesane dokusu (Kim ve ark 2015) ve serumda da (Wu ve ark 2001) GSH düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak Ho ve ark (2011) ratlarda daha yüksek doz DADS uygulaması ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında akciğer dokusu KAT, GPx, GSH düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir artışlar olduğunu saptamışken, aynı doz ile Lee ve ark (2015)'nin mide dokusunda ilgili parametrelerinde bir değişimin gözlenmediği görülmüştür. Asdaq ve ark (2022) da Sprague-Dawley ratlara farklı dozlarda DADS uygulamasının ALP, AST, ALT, trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin azalttığını, HDL düzeyinin her iki grupta da arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca katalaz düzeyinin kontrol grubuna göre farklı doz DADS gruplarında arttığını, GPx ve GSH düzeylerinin iki grupta da (düşük-yüksek)

azaldığını, SOD düzeyinin ise sadece yüksek DADS verilen grupta istatistiksel olarak önemli düzeyde arttığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacıların yapmış oldukları bir başka çalışmada (Asdaq ve ark 2021) dişi Sprague-Dawley ratlarda iki farklı dozda DADS uygulamasının düşük doz DADS grubunda serum SOD düzeyinde istatistiksel anlamlı azalma olduğunu, yüksek doz DADS grubunda ise fark görülmediğini belirtmişlerdir. Kontrol grubuna göre düşük doz DADS grubunda serum KAT seviyesinde fark olmadığını, yüksek doz DADS grubunda ise anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir.

Kim ve ark (2016) ratlara 10 gün süreyle 50 mg/kg DADS uygulamaları sonucu kontrol grubuna göre DADS grubunda testis dokusunda glutatyon ve katalaz düzeyinde istatistiksel anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir. Ko ve ark(2017) da erkek Sprague-Dawley ratlara 5 gün boyunca gavaj yoluyla aynı dozda DADS uygulamasının böbrek dokusunda Glutatyon, KAT ve SOD düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Kim ve ark (2014) yapmış oldukları bir diğer çalışma ile aynı dozların karaciğer dokusunda GPx, KAT, GSH düzeylerinde anlamlı bir farka yol açmadığını belirtmişlerdir.

Hassanein ve ark (2021) 10-12 haftalık Wistar Albino ratlara 50mg/kg dozda 10 gün boyunca gavaj yoluyla DADS uygulamışlardır. Çalışma sonucunda serum kreatinin, üre, ürik asit ve albümin düzeylerinde de bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Shin ve ark (2016) da aynı ırk ve doz DADS uygulamasıyla serum üre ve kreatinin düzeylerinde herhangi bir fark gözlenmediğini bildirirken, Fiore ve ark (2008) erkek Sprague Dawley ratlara 3 gün boyunca intragastrik yolla DADS uygulamasının serum üre düzeyinde fark oluşturmazken, kreatinin düzeyinde anlamlı düşümlere rastlandığını belirlemişlerdir. Benzer şekilde Chaverri ve ark (2003)'da erkek Wistar ratlara intragastrik DADS uygulamasının serum üre, kreatin, glutatyon, SOD ve KAT konsantrasyonunda istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirirken, Somade ve ark (2019) aynı ırk ve dozda haftada 5 gün olmak üzere 3 hafta boyunca DADS uygulamasının GSH düzeyinde istatistiksel bir fark oluşturmadığını ancak GPx, KAT düzeyinde anlamlı artışlar gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Yapılan araştırmada yukarıdaki birçok araştırmanın aksine DADS uygulaması yapılan grupta üre düzeylerinde anlamlı düşümler olduğu bu düşüşün AOM+DADS grubunda da belirgin olduğu, albumin düzeylerinin DADS grubunda yükseldiği,

yukarıdaki çalışmaların bulgularına benzer şekilde ürik asit ve kreatinin düzeylerinde bir değişimin gözlenmediği tespit edilmiştir. Ayrıca Asdaq ve ark (2022)'nin bulgularına paralel olarak ALP düzeylerinin önemli derecede düşüşler gösterdiği ancak ALT düzeylerinde ise herhangi bir değişime yol açmadığı belirlenmiştir. HDL düzeylerinde ise kontrol grubuna göre bir fark görülmemekle birlikte AOM ile düşen HDL düzeylerinin artış eğiliminde olduğu görülmüştür.

Glutasyon, serbest radikallere karşı önemli bir antioksidandır ve oksidatif stres sırasında önemli ölçüde düşürülebilir. Hücre içi GSH'nin tükenmesi, apoptoza yol açan ilk adımlardan biridir ve GSH konsantrasyonunun servikal, ovaryal ve kolorektal kanserlerde azaldığı gösterilmiştir (Iyoti ve ark 2009; Skrzydlewska ve ark, 2005). GSH seviyesindeki azalma, kanserde oksidan hasara karşı savunmanın artmasıyla sonuçlanabilir. GSH, birçok yönden doğrudan bir antioksidan olarak, serbest radikal temizleyici olarak görev yapar ve daha düşük glutasyon seviyeleri, serbest radikallerin ve lipit peroksitlerin aşırı üretimini destekleyerek DNA'ya ve hücre zarına zarar verebilir (Iyoti ve ark 2009, Suleyman ve ark 2003). Mevcut çalışmada, her ne kadar kolon kanserli AOM grubunda GSH düzeylerinde bir değişim belirlenemese de DADS ve AOM + DADS gruplarında daha yüksek GSH seviyeleri tespit edilmesinin Ho ve ark (2011)'nin bulguları ile uyumlu ve DADS'ın AOM tarafından indüklenebilecek oksidatif hasara karşı koruyucu etkilerinin olabileceği bilgisiyle tutarlı olduğu görülmüştür. Bu durum, ratlarda kolon dokusunun oksidatif hasara karşı DADS tarafından daha iyi korunabileceğini yansıtması açısından önemli bulunmuştur. Ayrıca benzer artışların aynı gruplarda kontrol ve AOM gruplarına göre SOD düzeylerinde de gözlenmesi DADS'ın etkin bir koruyucu ajan olabileceği bulgusunu destekler niteliktedir.

Organizmada mineral madde ve iz elementler az miktarlarda bulunmalarına karşın birçok biyokimyasal enzimatik reaksiyonda hayati rol oynadıkları ve kanser dahil çeşitli hastalıklarda potansiyel bir anahtar faktör olabilecekleri düşünülmüştür (Bornhorst ve ark 2018). Birçok enzimin yapısına katılmaları ve aktiviteleri için gerekli olduğu bilinen mineraller, hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozu düzenlemedeki rolleri nedeniyle de doku karsinogenezine katkıda bulunabilirler (Navarro Silvera ve Rohan 2007). Son yıllarda, eser elementlerin ve metallerin kolorektal kanser de dahil olmak üzere birçok kanser türünün patogenezindeki rolünün anlaşılmasına yönelik artan bir ilginin olduğu görülmektedir.

Kolorektal kanser ile mineral ve iz elementlerin düzeyleri ile ilişkilerin incelendiği Juloski ve ark(2020)'nin insanlar üzerinde gerçekleştirdikleri araştırmada bağırsak dokusu Na, K, Mg, Ca, düzeylerinin kolorektal kanserli dokularda önemli derecede farklılıklar gösterdiğini, Na düzeylerinin tümörlü dokuda kontrollere oranla düşük, diğer parametrelerin ise yüksek olduğunu, demir düzeylerinde ise bir değişime rastlanmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar (Juloski ve ark 2020) elde ettikleri değişimlerin büyük oranda dokuda meydana gelen metabolik değişimlerle ilişkilendirmiş, demir düzeyinin ise kolon kanserinin oluşumunda etkin bir mineral olduğunun altını çizmişlerdir. Demir eksikliği de organizma için son derece zararlı olması nedeniyle vücuttaki demir dengesi sıkı bir şekilde kontrol altında tutulmaktadır (Uysal 2007). Bu dengeyi sağlayan ve karaciğerden sentezlenen ana bileşen ise hepsidin peptid hormonudur (Sornjai ve ark 2020). Ward ve ark (2008) yaptıkları çalışmada hepsidin hormonunun kolorektal kanserli dokuda sentez edildiğini bildirmişlerdir. Hepsidin, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek ve duodenumdan emilimi azaltarak anemiye sebebiyet vermektedir (Schwartz ve ark 2021). Yapılan çalışmada serum demir düzeyleri dışında kolon kanserli grupta önemli bir değişim olmadığı, demir düzeylerinin ise kanser oluşturulan AOM grubunda kısmi düşerken, DADS grubunda anlamlı düzeyde yükseldiği tespit edilmiştir. Nitekim serum demir düzeylerinin kolon kanserli hastalarda düşüş gösterdiğini belirleyen araştırma sayısı oldukça fazladır (Kishida ve ark 1994, Sohrabi ve ark 2018, Wurzelmann ve ark 1996) ve kolon kanserli hastalarda demir düzeylerinin düşüklüğü özellikle bu tür kanserli hastalarda gözlenen kanamalarla ilişkilendirilmiştir. Hatta birçok araştırmacı demir düzeylerinin kanser belirteci olarak kullanılabileninden söz etmişlerdir. Yapılan araştırmada da yukarıdaki bulgulara paralel olarak kolon kanserli ratlarda serum demir düzeylerinin kontrollere oranla kısmi düşük bulunuşu literatür bilgileri doğrular niteliktedir. Ayrıca yapılan çalışmada kolon kanserli ratlarda DADS grubunda gözlenen demir düzeylerindeki artışın, tedavi amaçlı DADS kullanımının faydalı olabileceği kanaatine ulaşılmasını sağlamıştır.

Dauqan ve ark (2011) 4 ve 8 hafta boyunca farklı bitkisel yağ içeren yemlerle beslenen ratlarda 4. haftada bir değişim gözlenmezken 8. hafta sonunda serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin arttığını, HDL seviyesinde ise önemli fark olmadığını bildirmişlerdir. Gavaj yoluyla erkek wistar ratlara 28 gün boyunca mısır

yağı veren Coban ve ark (2014) da kontrol grubuna göre mısır yağı grubunda serum ALT, AST düzeyinde önemli fark olmadığını bildirmişlerdir.

Lashin ve ark (2020) ise erkek Sprague Dawley ratlara oral yolla 60 gün boyunca mısır yağı verilmesiyle serum total kolesterol, ALT, AST düzeyinde anlamlı artış olduğunu, HDL, GSH düzeyinde anlamlı azalış olduğunu trigliserid, glikoz düzeyinde ise anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Ismael ve ark (2014) erkek Albino ratlara günlük farklı dozlarda (0,1 ve 0,2ml/rat) oral yolla mısır yağı verilmesi sonucu total kolesterol düzeyinde sadece yüksek dozda anlamlı artış, HDL düzeyinde ise düşüş olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmada mısır yağı uygulanan grupta trigliserid düzeylerindeki artışın Dauqan ve ark (2011)'nın bulguları ile uyumlu olduğu, kolesterol düzeylerinde de istatistiki bir anlam ifade etmemekle birlikte kontrol grubundan yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan araştırmada elde edilen bulgulardaki değişimlerin Dauqan ve ark (2011)'nin bildirimlerinde olduğu gibi uygulama süresi ve dozu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan deneysel araştırmalarda kolon kanserli hastalarda DADS'ın incelenen parametreler üzerine etkileri ile ilgili kaynakların oldukça sınırlı olduğu ancak DADS ve AOM'nin serum biyokimyasal parametrelere etkilerinin birbirinden bağımsız olarak incelendiği görülmüştür.

Sunulan çalışmada;

1. Elde edilen lipid parametrelerinin özellikle serum kolesterol ve HDL düzeyleri açısından önem arz ettiği, kanserli vakalarda gözlenen düşük kolesterol düzeylerinin biyokimyasal etki ve nedenlerinin daha derinlemesine araştırılmasıyla önemli bir kanser biyobelirteci olabileceği yönündeki bilgileri destekler nitelikte olduğu,
2. Kolon kanserli hastalarda oksidatif stres parametrelerinde gözlenen değişimlerle, DADS'ın oksidatif hasara karşı korumada etkin bir ajan olabileceğini ve konu ile ilgili daha derinlemesine araştırmalar yapılmasını gerektirdiği,
3. Kolon kanseri ve benzeri kanser vakalarında serum demir düzeylerindeki düşüşün dikkat çekici olduğu ve DADS uygulamaları ile yükselen demir düzeyleri nedeniyle DADS'ın tedavideki etkinliğinin araştırılması gerekliliği,
4. İncelenen mineral madde düzeylerinde gözlenen değişimlerin ayrı olarak etkili olduğu enzimlerle birlikte değerlendirilmesinin daha yararlı olabileceği,
5. DADS'ın farklı doz uygulamaları ile kanser tedavisindeki etkinliğinin daha da netleştirilmesi gerektiği sonuçlarına varılmıştır.

Ayrıca, kolon kanserine karşı mücadelede yeni ve iyi tedavi yöntemlerine rağmen yeni stratejiler gerekli olduğu birçok biyokimyasal parametrenin farklı kanser türlerinde araştırılmasıyla yeni biyobelirteçlerin tespitinin yapılabileceği düşünölmüştür.

## 6. KAYNAKLAR

- Agassi SFT, Yeh TM, Chang CD, Hsu JL, Shih WL, 2020. Sarımsak esansiyel yağı ve organosülfür bileşikleri ile bir insan promyelositik lösemi hücre hattında farklılaşma ve apoptozun güçlendirilmesi. *Antikanser Araştırması*, 40 (11), 6345-6354.
- Ahmed KA, Shareef SH, Faraj TA, Abdulla MA, Najmaldin SK, Agha NFS, Kheder RK, (2024). Chemoprotective effect of arbutin on azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rat colon via modulation of PCNA/Bax protein. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 57, e13306.
- AJCC. 2018. *AJCC 8th Ed Cancer Staging Manual*. Springer International Publishing.,
- Akgül E, 2018. Formaldehit Maruziyeti Sonucu Rat Akciğerinde Oluşan Oksidatif Hasara Karşı ve Deneysel Olarak Oluşturulan Kolon Kanseri Üzerine Köpek Balığı Kıkırdağı ve Köpek Balığı Karaciğer Yağının (SLO) Koruyucu Etkisinin Belirlenmesi. Doktora Tezi, Afyon Kocotepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyonkocahisar.
- Akın T, 2009. Rektum ve Rektosigmoid Kanserlerin Tedavisinde Laparoskopik Cerrahinin Perioperatif ve Erken Dönem Onkolojik Sonuçları ile Yaşam Kalitesine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.
- Al-Henhena N, Khalifa SA, Ying RPY, Hassandarvish P, Rouhollahi E, Al-Wajeeh NS, El-Seedi, HR, 2015. Chemopreventive effects of *Strobilanthes crispus* leaf extract on azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rat colon. *Scientific Reports*, 5(1), 13312.
- Al-Henhena N, Khalifa SA, Ying RPY, Ismail S, Hamadi R, Shawter AN, El-Seedi HR, 2015. Evaluation of chemopreventive potential of *Strobilanthes crispus* against colon cancer formation in vitro and in vivo. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 1-11.
- Al-Henhena N, Ying RPY, Ismail S, Najm W, Khalifa SAM, 2014. Chemopreventive Efficacy of *Andrographis paniculata* on Azoxymethane-Induced.
- Alkadi H, 2020. A Review on Free Radicals and Antioxidants. *Infect Disord Drug Targets*, 20(1), 16-26.
- Al-Numair KS, Waly MI, Ali A, Essa MM, Farhat MF, Alsaif MA, 2011. Dietary folate protects against azoxymethane-induced aberrant crypt foci development and oxidative stress in rat colon. *Experimental Biology and Medicine*, 236(9), 1005-1011
- Aloliqi AA, 2022. Therapeutic potential of 6-gingerol in prevention of colon cancer induced by azoxymethane through the modulation of antioxidant potential and inflammation. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(12), 6218-6228
- Alpay H, 2018. Opere Evre I-II-III Kolon Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörlerin Araştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.
- Altun M, 2018. Periodontal Sağlıklı Kadınlarda Menstrüel Siklus Fazlarına Göre Tükürük ve Serum Örneklerinde Oksidatif Stres Parametrelerinin İncelenmesi. Ordu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ordu.
- Amagase H, 2006. Sarımsağın gerçek biyoaktif bileşenlerinin netleştirilmesi. *Beslenme Dergisi*, 136 (3), 716S-725S.
- Amălinei C, Caruntu ID, Giuscă SE, Balan RA 2010. Matriks metaloproteinazların patolojik durumlarda tutulumu. *Rom J Morphol Embryol*, 51 (2), 215-228.
- American Cancer Society, 2018. *Kolorektal Kanser Nedir?* Atlanta: American Cancer Society, p.1-6. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>
- Amersi F, Agustin M, Ko CY, 2005. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*, 18, 133-140.
- Ames BN, Shigenaga MK ve Hagen TM 1993. Oksidanlar, antioksidanlar ve yaşlanmanın dejeneratif hastalıkları. *Ulusal Bilimler Akademisi Tutanakları*, 90 (17), 7915-7922.

- Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, 2010. Colon, Rectum and Anus. In: Brunicaardi FC (Ed.). Textbook of Schwarz's Principles of Surgery. 9th edition, Newyork: McGraw-Hill; 29: 1013-1073.
- Arunkumar A, Vijayababu MR, Gunadharini N, 2007. Induction of apoptosis and histone hyperacetylation by diallyl disulfide in prostate cancer cell line PC-3. *Cancer Letters* 251, 59-67.
- Asdaq SMB, Alamri AS, Alsanie WF, Alhomrani M, 2021. Cardioprotective potential of garlic oil and its active constituent, diallyl disulphide, in presence of carvedilol during chronic isoprenaline injection-mediated myocardial necrosis in rats. *Molecules*, 26(17), 5137.
- Asdaq SMB, Yasmin F, Alsalman AJ, Kamal M, Al Hawaj MA, Alsalman KJ, Sreeharsha N, 2022. Obviation of dyslipidemia by garlic oil and its organosulfur compound, diallyl disulphide, in experimental animals. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(4), 2520-2525.
- Aune D, Chan DS, Lau R, 2011. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer:systematic review and doseresponse meta-analysis of prospective studies. *BMJ*;343:d6617.
- Ayala A, Munoz MF, Argüelles S 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*;2014:1-31.
- Aydoğan A, 2022. Morchella Esculenta'dan Elde Edilen Ekstraktın DLD1 ve COLO205 Kolon Kanseri Hücre Hatlarında Anti-Kanser Özelliklerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kars.
- Babaeren E, 2021. DLD-1 İnsan Kolon Kanseri Hücre Hattında TRP/geçici Reseptör Potansiyel Kanallarının Rolü ve Karvakrolün Etkileri. Uzmanlık Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir.
- Bagul M, Kakumanu S, Wilson TA, 2015. Ham sarımsak özü, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve in vitro olarak hücre döngüsü durmasını ve kanser hücrelerinin apoptozunu indükler. *Tıbbi gıda dergisi*, 18 (7), 731-737.
- Balaseshthil S, Arivazhagan S, Nagini S, 2000. Sarımsak, 7, 12-dimetilbenz [a] antraseninin neden olduğu hamster bukkal kese karsinogenezinde dolaşımdaki antioksidanları artırır. *Etnofarmakoloji Dergisi*,72 (3), 429-433.
- Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C, 2010. Kolon ve Rektum Kanseri. İstanbul Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği.
- Baykara O, 2016. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154-165.
- Bayraktar DI, 2012. Kolon Kanseri Hastalarında Gastroskopik, Mide Kanseri Hastalarında Kolonoskopik Bulguların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun.
- Beck David E, 2009. Epidemiology, Etyology and Molecular Basis of Colorectal Cancer ASCRS manual of colon and rectal surgery; 463-484.
- Bektaş H, 2017. Radyofrekans Radyofrekans Radyasyonlara Maruz Kalan Hamilelerin Plasenta ve Kordon Kanlarında Protein Oksidasyonu, Oksidatif Stres Parametreleri ve Oksidatif DNA Hasarının Araştırılması. Doktora Tezi, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Bergès R, Siess MH, Arnault I, Auger J, Kahane R, Pinnert MF, Le Bon AM, 2004. Sıçanlarda aflatoksin B1 karsinogenitesine karşı farklı alliin içerikli sarımsak tozlarının kemopreventif etkinliklerinin karşılaştırılması. *Karsinogenez*, 25 (10), 1953-1959.
- Berry LL, Davis SW, Godfrey Flynn A, Landercasper J, Deming KA 2019. Is it time to reconsider the term "cancer survivor"? *J Psychosoc Oncol*, 37, 413-426.
- Beştaş R, 2007. Kolorektal kanserde serum vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) düzeylerinin bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi. Tıpta uzmanlık tezi, Dicle üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Diyarbakır.
- Blasiak J, Trzeciak A, Malecka-Panas E, Drzewoski J, Wojewódzka M 2000. In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells. *Toxicol In Vitro*; 14,287-295.

- Boateng J, Verghese M, Chawan CB, Shackelford L, Walker LT, Khatiwada J, Williams DS, 2006, Red Palm Oil Suppresses The Formation of Azoxymethane (AOM) Induced Aberrant Crypt Foci (ACF) in Fisher 344 Male Rats, *Food and Chemical Toxicology*, 44, 1667-1673.
- Bond JH, 2000. Polip kılavuzu: kolorektal polipli hastalar için tanı, tedavi ve gözetim. *Amerikan gastroenteroloji dergisi*, 95 (11), 3053.
- Bornhorst J, Kipp AP, Haase H, Meyer S, Schwerdtle T 2018 The crux of inept biomarkers for risks and benefits of trace elements. *TrAC Trends Anal Chem* 104,183–190
- Brenner H, Kloor M, Pox CP, 2014. Colorectal cancer. *Lancet*, 383(9927), 1490-1502.
- Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS 2012. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord*, 13,31
- Cadenas E, 1997. Basic mechanisms of antioxidant activity. *Biofactors* 6(4):391-7.
- Campos NA, da Cunha MS, Arruda SF 2018. Tucum-do-cerrado (*Bactris setosa* Mart.), azoksimetan ile tedavi edilen sıçanlarda oksidatif stresi, iltihabı ve apoptozla ilişkili proteinleri düzenler. *Plos one*, 13 (11), e0206670.
- Casella S, Leonardi M, Melai B, Fratini F, Pistelli L, 2013. Sarımsak, *Allium sativum* L. ve pırasanın uçucu yağının in vitro antimikrobiyal aktivitesinde dialil sülfiterin ve dipropil sülfiterin rolü, *Allium porrum* L. *Phytotherapy Research*,27 (3), 380-383.
- Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, Alizadeh AA, Gentles AJ, Volkmer J, Weiskopf K, Willingham SB, Raveh T, Park CY, Majeti R, Weissman IL, 2010. "Calreticulin, çoklu insan kanserlerinde baskın pro-fagositik sinyaldir ve CD47 ile dengelenir" . *Bilim Tercüme Tıbbı*, 2 (63): 63ra94.
- Chapple IL, Matthews JB 2007. Reaktif oksijen ve antioksidan türlerin periodontal doku yıkımındaki rolü. *Periodontoloji* 2000, 43 (1), 160-232.
- Chapple ILC, 1997. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Journal of clinical periodontology*, 24(5), 287-296.
- Cheesman KH, Slater TF1993. An introduction to free radical biochemistry. s.l.Br Med Bull, Cilt; 49: 481-493.
- Cho YB, Lee WY, Song SY, Shin HJ, Yun SH, Chun HK, 2007. Matris metaloproteinaz-9 aktivitesi, T3-T4 düğümü negatif kolorektal kanserde kötü prognoz ile ilişkilidir. *İnsan patolojisi*, 38 (11), 1603-1610.
- Choromanska A, Kulbacka J, Saczko J, Surowiak P 2020. Dialil disülfid ve sarımsak yağının farklı insan astrositom hücre hatları üzerindeki etkisi. *Biyomedikal raporlar*,13 (4), 1-1.
- Chung JG, Chen GW, Wu LT, Chang HL, Lin JG, Yeh CC, Wang TF, 1998. Sarımsak bileşiklerinin dialil sülfid ve dialil disülfürün, peptik ülser hastalarından *Helicobacter pylori* suşlarında arilamin N-asetiltransferaz aktivitesi üzerindeki etkileri. *Amerikan Çin Tıbbı Dergisi*, 26 (03n04), 353-364.
- Chung M, Lee J, Terasawa T, et al 2011. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*; 155:827.
- Clardy J, Walsh C, 2004. Lessons from natural molecules. *Nature*, 16;432(7019), 829-37.
- Coban FK, Ince S, Kucukkurt I, Demirel HH, Hazman O, 2015. Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats. *Drug and chemical Toxicology*, 38(4), 391-399.
- Colditz GA, Wolin KY, Gehlert S, 2012. Kanserden Korunmayı Hızlandırmak için Bildiklerimizi Uyguluyoruz. *Bilim çeviri tıbbı*, 4 (127), 127rv4-127rv4.
- Cooper HS 2004. Intestinal Neoplasms. In: Mills SE (Ed.). *Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th edition, Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2:1543-1601.
- Courtney M, 2018. Townsend, Sabiston Cerrahi - Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli,20.baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi;ss1363.
- Çevikbaş, U. (2003). Neoplazi (çeviri: Kumar V, Cotran R, Robbins S) *Basic Pathology*. Nobel Tıp

- Kitabevleri Ltd. Şti. ss, 166-210.
- Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R, 2003. Oksidatif stresin biyolojik belirteçleri olarak protein karbonil grupları. *Clinicachimica acta*, 329 (1-2), 23-38.
- Dauqan E, Sani HA., Abdullah A, Kasim ZM, 2011. Effect of different vegetable oils (red palm olein, palm olein, corn oil and coconut oil) on lipid profile in rat. *Food and Nutrition Sciences*, 2(4), 253.
- Davenport JR, Su T, Zhao Z, 2018. Modifiable lifestyle factors associated with risk of sessile serrated polyps, conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Gut*. 67,456-465.
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM., Wallace MB, 2019. Colorectal cancer. *Lancet*, 394(10207), 1467-1480.
- Dessi S, Batetta B, Pulisci D, Spano O, Cherchi R, Lanfranco G, Tessitore L, Costelli P, Baccino FM, Anchisi C, Pani P. Altered pattern of lipid metabolism in patients with lung cancer. *Oncology* 1992; 49, 436-41.
- Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD, 2004. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*, 52(794804), 4.
- Dollery CM, McEwan JR, Henney AM 1995. Matrix metaloproteinazlar ve kardiyovasküler hastalık. *Tiraj araştırması*, 77 (5), 863-868.
- Donma M, Donma O, 2020. Allium sativum'un COVID-19 enfeksiyonu kapsamında bağışıklık üzerine etkileri. *Tıbbi Hipotezle*, 144, 109934.
- Druesne-Pecollo N, Chaumontet C, Latino-Martel P, 2008. Dialil disülfid, kolon hücrelerinde in vitro ve in vivo histon asetilasyonunu artırır. *Beslenme incelemeleri*, 66 (ek\_1), S39-S41.
- Dubois RN, 2011. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D (Editörler), Ünal S, kalyoncu U ( Çeviri Editörleri). *Cecil Medicine*. Ankara, Güneş Kitabevi, s.1469-1479.
- Dworakowska D, Grossman AB 2019. Colonic Cancer and Acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10,390.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF 2001. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis; a meta-analysis. *Gut*; 48: 526–535.
- Edge S.B, Compton, C.C, 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC
- Edwards BK, Ward E, Kohler BA, 2010. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 116:544-73.
- Egeberg R, Olsen A, Loft S, 2010. Intake of wholegrain products and risk of colorectal cancers in the Diet, Cancer and Health cohort study. *Br J Cancer*, 103:730e4.
- El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, 2015. American Cancer Society colorectal cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin*, 65,428-455.
- Ergenoglu OM, 1999. 1,2 Dimetilhidrazin ile Kolorektal Kanser Olusturulan Sıçanlarda Selenyum, Vitamin E ve Levamizolün Etkileri. Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Adana.
- Erişmiş B, 2011. 70 Yaş Üstü Kolon Kanseri Tanısı Alan Hastalar ile 50 Yaş Altı Kolon Kanseri Hastaların Klinik ve Patolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.
- Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG 2017. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 31,561-568.
- Fasolino I, Izzo AA, Clavel T, Romano B, Haller D, Borrelli F, 2015. “Orally administered allyl sulfides from garlic ameliorate murine colitis,” *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 59, no. 3, pp. 434–442.
- Fiore Chiarandini JP, Fanelli SL, de Ferreyra EC, Castro J.A, 2008. Diallyl disulfide prevention of cis-diammine dichloroplatinum–induced nephrotoxicity and leukopenia in rats: potential adjuvant effects. *Nutrition and cancer*, 60(6), 784-791.
- Flannigan KL, Agbor TA, Motta JP, 2015. “Proresolution effects of hydrogen sulfide during colitis

- are mediated through hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ,” @e FASEB Journal, vol. 29, no. 4, pp. 1591–1602.
- Fратиани F, Riccardi R, Spigno P, Ombra MN, Cozzolino A, Tremonte P, Nazzaro F, 2016. İtalya'nın güneyindeki campania bölgesinin iki endemik sarımsak çeşidinin (*Allium sativum* L.) biyokimyasal karakterizasyonu ve antimikrobiyal ve antifungal aktivitesi. Tıbbi gıda dergisi, 19 (7), 686-691.
- Fukao T, Hosono T, Misawa S, Seki T, Ariga T, 2004. The effects of allyl sulfides on the induction of phase II detoxification enzymes and liver injury by carbon tetrachloride. Food and Chemical Toxicology, 42(5), 743-749
- Galeone C, Pelucchi C, Levi F 2006. Onion and garlic use and human cancer. The American Journal of Clinical Nutrition 84: 1027-32.
- Gao W, Ho YK, Verne J, Glickman M, Higginson IJ, 2013. Changing patterns in place of cancer death in England: a population-based study. PLoS medicine, 10(3), e1001410.
- Gayathri R, Gunadharini DN, Arunkumar A, Senthilkumar K, Krishnamoorthy G, Banudevi S, Arunakaran J, 2009. Dialil disülfitin (DADS) androjenden bağımsız insan prostat kanseri hücrelerinde (PC-3) apoptozla ilişkili proteinlerin ekspresyonu üzerindeki etkileri. Moleküler ve hücre biyokimya, 320 (1), 197-203.
- Goyal MM, Basak A, 2010. Human catalase: looking for complete identity. Protein & cell; 1(10):888-97.
- Gönenli RM, 2019. Farklı Tipte Pit ve Fissür Örtücü Uygulanan Çocuklarda Oksidatif Stres Parametrelerindeki Değişikliklerin İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, Ordu Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ordu.
- Guentsch A, Preshaw PM, Bremer-Streck S, Klinger G, Glockmann E, Sigusch BW, 2008. Lipid peroxidation and antioxidant activity in saliva of periodontitis patients: effect of smoking and periodontal treatment. Clin Oral Invest, 12(4), 345-352.
- Guizani N, Waly MI, Singh V, Rahman MS, 2013. Nabag (*Zizyphus spina-christi*) extract prevents aberrant crypt foci development in colons of azoxymethane-treated rats by abrogating oxidative stress and inducing apoptosis. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 14(9), 5031-5035
- Gündoğdu R, 2012. Kolon Kanseri Hastalarda Sentinel Lenf Nodu Haritalaması. Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Mersin.
- Güner A, Güner Ö, Karabay Ü, 2021. Giresun Tombul Fındık (*Corylus avellana* L.) Yağının Serviks, Meme ve Kolon Kanseri Hücrelerinde Sitotoksik ve Antianjiyojenik Aktivitesi. Journal of the Institute of Science and Technology, 11(2), 916-926.
- Güneş G, 2022. Kolon Kanseri Tanısında ve Yaygınlığında CXCL-8'İN Yeri, Prediktif Biyomarker Olarak Kullanılabilirliği. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara.
- Gürocak Ş, Karabulut E, Karadağ Soylu N, Özgör D, Ozkeles N, Karabulut A, 2013. Preventive effects of resveratrol against azoxymethane induced damage in rat liver. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 14(4).
- Hajrezaie M, Hassandarvish P, Moghadamtousi SZ, Gwaram NS, Golbabapour S, NajiHussien A, Abdulla MA, 2014. Chemopreventive evaluation of a Schiff base derived copper (II) complex against azoxymethane-induced colorectal cancer in rats. PloS one, 9(3), e91246.
- Hasan HF, Abdel-Hamid GR, Ebrahim SI, 2020. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Diallyl Disulfide on Hepatotoxicity Induced by Cyclophosphamide in Rats. Natural Product Communications, 15(10).
- Hashizume Y, Shirato K, Abe I, 2012. “Diallyl disulfide reduced dose-dependently the number of lymphocyte subsets and monocytes in rats.” Journal of Nutritional Science & Vitaminology, vol. 58, no. 4, pp. 292–296.
- Hassanein EH, Mohamed WR, Khalaf MM, Shalkami AGS, Sayed AM, Hemeida RA, 2021. Diallyl disulfür sıçanlarda metotreksat kaynaklı nefropatiyi iyileştirir: Moleküler çalışmalar ve ağ farmakoloji analizi. Gıda Biyokimyası Dergisi, 45 (6), e13765.

- Hassoy C, Erbaycu AE, Çakan A, Özsoy A, Hekimgil F, 2003. Akciğer Kanseri Hastalarında Serum Lipid Profili, İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 17(1), 11-18,
- Hilska M, Roberts PJ, Collan YU, Laine VJO, Kössi J, Hirsimäki P, Laato M, 2007. Kolorektal kanserde matris metalloproteinazlar-1,-2,-7 ve-13 ve metalloproteinazlar-1,-2,-3 ve-4'ün doku inhibitörlerinin prognostik önemi. Uluslararası Kanser Dergisi, 121 (4), 714-723.
- Ho CY, Cheng YT, Chau CF, Yen GC, 2012. Effect of diallyl sulfide on in vitro and in vivo Nrf2-mediated pulmonary antioxidant enzyme expression via activation ERK/p38 signaling
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, 2021. SEER Kanser İstatistikleri İncelemesi, 1975-2018. Ulusal Kanser Enstitüsü.
- Ismael OE, Hashish EA, Ali HA, 2014. Lipid profile and Lipogenesis following corn oil, truffle oil or wheat germ oil administration in Albino Rat. Global Veterinaria, 12(4), 461-469.
- Iwagami M, Goto A, Katagiri R, Sutoh Y, Koyanagi YN, Nakatochi M, Iwasaki M 2022. Blood lipids and the risk of colorectal cancer: mendelian randomization analyses in the Japanese consortium of genetic epidemiology studies. Cancer Prevention Research, 15(12), 827-836.
- Iyoti S, Neelima S, Biharilal SS, Achala S, 2009. Study of blood levels of antioxidant enzymes and erythrocyte malondialdehyde (MDA) in ovarian, cervical and uterine cancer at stage I. J. Obstet. Gynecol. India, 59(3), 242- 245.
- Jabbar AA, Alamri ZZ, Abdulla MA, 2024. Boric Acid (Boron) Attenuates AOM-Induced Colorectal Cancer in Rats by Augmentation of Apoptotic and Antioxidant Mechanisms. Biol Trace Elem Res 202, 2702–2719.
- Juloski JT, Rakic A, Ćuk VV, Ćuk VM, Stefanović S, Nikolic D, De Luka SR 2020. Kolorektal kanser ve eser element değişiklikleri. Tıp ve Biyolojide Eser Elementler Dergisi, 59, 126451.
- Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, Balaguer F, Goel A, 2020. Kolorektal kanserin epigenetiği: biyobelirteç ve terapötik potansiyel. Nature incelemeleri Gastroenterology & Hepatology, 17 (2), 111-130.
- Kalkan A, 2019. Metastatik Kolon Kanseri Hastalarında Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit İndekslerinin Klinikopatolojik ve Prognostik Önemi. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne.
- Karabulut H, Gülay MŞ 2016. Antioksidanlar. MAE Vet Fak Derg.b;1(1):65 76.
- Karabulut H, Gülay MŞ 2016. Serbest Radikaller. MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Derg.a;4(1):50-9.
- Karabulut, AB, Özgör D, Gürocak S, Karadağ N, Otlu O, Colak C, 2014. Comparison between the effects of dietary supplements of sun dried or sulfur fumigated apricots on the telomerase activity and oxidative stress parameters in azoxymethane administered rats. Int. J. Nutr. Metab, 6, 50-55.
- Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, 2016. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. BMC Cancer, 16: 157.
- Karasakal ÖF, 2021. Bazı Antidepresan İlaçların Zebra Balığı (Danio rerio)'ndaki Oksidatif Stres Parametrelerine Olan Etkilerinin Biyokimyasal ve Moleküler Yöntemler ile Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Karihtala P, Soini Y 2007. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. s.l.APMIS,Cilt 115: 81-103.
- Keleş M, 2021. Moringa Oleifera'nın Deneysel Periodontitiste Periodontal İnflamasyon ve Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Konya.
- Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z, 2010. Matris metalloproteinazlar: tümör mikro ortamının düzenleyicileri. Hücre, 141 (1), 52-67.
- Key TJ, 2011. Fruit and vegetables and cancer risk. Br J Cancer, 104:6-11.
- Kim SH, Lee IC, Baek HS, Moon C, Kim SH, Yoo JC, Kim JC, 2014. Induction of cytochrome P450 3A1 expression by diallyl disulfide: Protective effects against cyclophosphamide-induced embryo-fetal developmental toxicity. Food and chemical toxicology, 69, 312-319.

- Kim SH, Lee IC, Baek HS, Shin IS, Moon C, Bae CS, Kim HC, 2014. Mechanism for the protective effect of diallyl disulfide against cyclophosphamide acute urotoxicity in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 64, 110-118
- Kim SH, Lee IC, Ko JW, 2015. Diallyl disulfide prevents cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats through the inhibition of oxidative damage, MAPKs, and NF- $\kappa$ B pathways. *Biomolecules and Therapeutics* 23: 180-188.
- Kim SH, Lee IC, Ko JW, Moon C, Kim SH, Shin IS, Kim JC, 2015. Diallyl disulfide prevents cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats through the inhibition of oxidative damage, MAPKs, and NF- $\kappa$ B pathways. *Biomolecules & therapeutics*, 23(2), 180.
- Kim SH, Lee IC, Ko JW, Shin IS, Moon C, Kim SH, Kim JC, 2016. Mechanism of protection by diallyl disulfide against cyclophosphamide-induced spermatotoxicity and oxidative stress in rats. *Molecular & Cellular Toxicology*, 12, 301-312.
- Kishida T, Sato J, Fujimori S, Minami S, Yamakado S, Tamagawa Y, Taguchi F, Yoshida Y, Kobayashi M. Clinical significance of serum iron and ferritin in patients with colorectal cancer *J Gastroenterol* 1994, 29:19-23
- Ko JW, Park SH, Shin NR, Shin JY, Kim JW, Shin IS, Lee IC, 2017. Protective effect and mechanism of action of diallyl disulfide against acetaminophen-induced acute hepatotoxicity. *Food and chemical toxicology*, 109, 28-37
- Ko JW, Shin JY, Kim JW, Park SH, Shin NR, Lee IC, Kim JC, 2017. Protective effects of diallyl disulfide against acetaminophen-induced nephrotoxicity: a possible role of CYP2E1 and NF- $\kappa$ B. *Food and chemical toxicology*, 102, 156-165
- Kodner IJ, Fry RD, Fleshman JW, Birnbaum EH, Read TE 2004. *Principles of Surgery (Cerrahinin İlkeleri)*. Türkçe çeviri editörü; Geçim G.Ethem. 7th ed. Antip:1283-1394.
- Kolorektal Kanser Tarama Programı Ulusal Standartları, 2021. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/kolorektal-kanser-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>.
- Kushi LH, Doyle C, McCullough M, 2012. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*, 62: 30-67.
- Küçüköner M, Işıkdoğan A, 2013. Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 40 (1): 156-160
- Lai KC, Hsu SC, Kuo CL, Yang JS, Ma CY, Lu HF, Chung JG, 2013. Dialil sülfid, dialil disülfid ve dialil trisülfid, matris metalloproteinaz-2,-7 ve-9 ifadelerinin inhibisyonu yoluyla insan kolon kanseri kolo 205 hücrelerinde göçü ve istilayı inhibe eder. *Çevresel toksikoloji*, 28 (9), 479-488.
- Langenskiöld M, Holmdahl L, Falk P, Ivarsson M, 2005. Kolorektal kanserli lenf nodu pozitif hastalarda artan plazma MMP-2 protein ekspresyonu. *Uluslararası kolorektal hastalık dergisi* 20 (3), 245-252.
- Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Winawer SJ, 2009. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointestinal endoscopy*, 70(1):96-108, e1-24.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):556-65.
- Lashin FM, Rizk HA, Ahmed-Farid OA, Shehata AM, 2020. A screening study of corn oil versus fish oil and coconut oil on biochemical cardiovascular risk factors in rats. *Cur Sci Inter*, 9(3), 418-430.
- Lee IC, Baek HS, Kim SH, Moon C, Park SH, Kim SH, Kim JC, 2015. Sıçanlarda alkolün neden olduğu akut gastrik mukozal hasara diallyl disülfürün etkisi. *İnsan ve Deneysel Toksikoloji*, 34 (3), 227-239.
- Lee IC, Kim SH, Baek H. S., Moon, C., Kang, S. S., Kim, S. H., ... & Kim, J. C. (2014). The involvement of Nrf2 in the protective effects of diallyl disulfide on carbon tetrachloride-induced hepatic oxidative damage and inflammatory response in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 63, 174-185.

- Li Q, Tang Y, Qin J, Yi L, Yang Y, Wang J, Tan H, 2016. DJ-1'in insan HL-60 lösemi hücrelerinde dialil disülfid tedavisine yanıt olarak hücre altı lokalizasyonu. *Moleküler tıp raporları*,14 (5), 4666-4672.
- Liao W, Wei H, Wang X, Qiu Y, Gou X, Zhang X, Jia W, 2012. Metabonomic variations associated with AOM-induced precancerous colorectal lesions and resveratrol treatment. *Journal of proteome research*, 11(6), 3436-3448.
- Liao W, Wei H, Wang X, Qiu Y, Gou X, Zhang X, Jia W, 2012. Metabonomic variations associated with AOM-induced precancerous colorectal lesions and resveratrol treatment. *Journal of proteome research*, 11(6), 3436-3448.
- Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, 2010. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst*; 102: 1012-22.
- Lin HL, Yang JS, Yang JH, Fan SS, Chang WC, Li YC, Chung JG, 2006. Fare-sıçan hibrid retina ganglion hücrelerinde (N18) DADS ile indüklenen apoptozda Ca<sup>2+</sup>'nın rolü. *Nörokimyasal araştırma*, 31(3), 383-393.
- Lin S, Chang C, Hsu C, Tsai M, Cheng H, Leong MK, Sung P, Chen J, Weng C, 2019. Natural compounds as potential adjuvants to cancer therapy, Preclinical evidence. *Br J Pharmacol*, 177(6), 1409-1423.
- Ling H, He J, Tan H, Yi L, Liu F, Ji X, Su Q, 2017. Dialil disülfid tarafından indüklenen insan lösemi hücrelerinde farklılaşma için potansiyel hedeflerin belirlenmesi. *Uluslararası Onkoloji Dergisi*, 50 (2), 697-707.
- Liu H, Zhang L, Li G, Gao Z, 2019. Xanthohumol protects against Azoxymethane-induced colorectal cancer in Sprague-Dawley rats. *Environmental toxicology*, 35(2), 136-144.
- Liu Q, Meng X, Li Y, Zhao CN, Tang GY, Li HB, 2017. Baharatların antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri. *Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi*, 18 (6), 1283.
- Liu Q, Meng X, Li Y, Zhao CN, Tang GY, Li S, Li HB, 2018. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun önlenmesi ve yönetimi için doğal ürünler. *Gıda bilimi ve gıda güvenliğinde kapsamlı incelemeler*,17 (4), 937-952.
- Liu WH, Hsu CC, Yin MC, 2008. Dialil sülfidlerin ve protokatekuik asidin in vitro anti-*Helicobacter pylori* aktivitesi. *Fitoterapi Araştırması: Doğal Ürün Türevlerinin Farmakolojik ve Toksikolojik Değerlendirmesine Adanmış Uluslararası Bir Dergi*, 22 (1), 53-57.
- Lopes-Neto BE, Santos GJL, Lima AL, Barbosa MC, Dos Santos TEJ, Uchoa DC,2016. Catalase and glutathione peroxidase in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Acta Sci Vet*;44(1360):1-6.
- Maldonado PD, Cháñez-Cárdenas ME, Pedraza-Caverri J, 2005. Yıllanmış sarımsak özü, sarımsak tozu özü, S-allilsistein, dialil sülfid ve dialil disülfid, gentamisin'in antibiyotik aktivitesine müdahale etmez. *Fitoterapi Araştırması: Doğal Ürün Türevlerinin Farmakolojik ve Toksikolojik Değerlendirmesine Adanmış Uluslararası Bir Dergi*, 19 (3), 252-254.
- Malla R, Marni R, Chakraborty A, Kamal M A, 2021. Diallyl disulfide and diallyl trisulfide in garlic as novel therapeutic agents to overcome drug resistance in breast cancer. *Journal of Pharmaceutical Analysis*.
- Marmitt DJ, Goettert MI, Rempel C, 2021. SARS-CoV-2 hedeflerine karşı aktiviteye sahip bitki bileşikleri. *Expert Review of Clinical Pharmacology*,14 (5), 623-633.
- Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C, 2005. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(10):577-86.
- Mateka JJ, Haniff MM, Baine RS, Iliou CB 2013. Amerika Birleşik Devletleri'nde kolorektal kanserin görülme sıklığı ve ölüm oranlarındaki ilginç eğilimler. *J Gastrointest Dig Syst* 6 , 004.
- Mathan Kumar M, Tamizhselvi R, 2020. "Protective effect of diallyl disulfide against cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice," *International Immunopharmacology*, vol. 80, pp. 106–136.
- Maurel J, Nadal C, Garcia-Albeniz X, Gallego R, Carcereny E, Almendro V, Gascón P 2007. Serum

- matriks metaloproteinaz 7 seviyeleri, kötü prognozlu ilerlemiş kolorektal kanser hastalarını tanımlar. Uluslararası kanser dergisi, 121 (5), 1066-1071.
- McCord JM, 1993. Oxygen-derived free radicals. *New Horiz*, 1(1), 70-76.
- McIlwain DR, Berger T, Mak TW 2013. *Caspase Functions in Cell Death and Disease*. Cold Spring
- Medzhitov R, 2008. "Origin and physiological roles of inflammation," *Nature*, vol. 454, no. 7203, pp. 428-435.
- Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, Siegel RL 2022. Cancer treatment and survivorship statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(5), 409-436.
- Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, 2011. Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer*;128: 1668-1675.
- Murray RK, Mayes P, Granner D, Radwell V, 1993. *Harper'in biyokimyası. Çevirenler: Prof Dr Gülriş Montes, Prof Dr Biltan Ersöz Baris Kitabevi.*
- Nathan C, 2002. "Points of control in inflammation," *Nature*, vol. 420, no. 6917, pp. 846-852.
- Navarro Silvera SA, Rohan TE, 2007. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control*, 18:7-27.
- Nordberg J, Arnér ES, 2001. Reaktif oksijen türleri, antioksidanlar ve memeli tiyoredoksin sistemi. *Serbest radikal biyoloji ve tıp*, 31 (11), 1287-1312.
- O'keefe SJ, 2016. Diyet, mikroorganizmalar ve metabolitleri ve kolon kanseri. *Nature incelemeleri Gastroenterology & hepalogy*, 13 (12), 691-706.
- Öğüt S, Atay E, 2012. Yaşlılıkta serbest radikaller ve oksidatif stres. *Sdü Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2): 68-74.
- Özbek M, 2019. *Enzootik Pnömonili Buzağlarda Oksidatif Stres Parametreleri ve Serum İmmünglobulin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.*
- Özer ÖF, Güler EM, Selek Ş, Çoban G, Türk HM, Koçyiğit A, 2019. Akciğer, meme ve kolon kanserli hastalarda oksidatif stres parametrelerinin değişimi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(2), 235-240.
- Özgöçmen M, 2017. *linum Usitatissimum Bitkisinden Elde Edilen Sekoisolarikiresinol Diglukosid Maddesinin Kolon Kanseri Hücre Hatları Üzerine Etkisi. Doktora tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Isparta.*
- Park HS, Kim GY, Choi IW, Kim ND, Hwang HJ, Choi YW, Choi YH, 2011. AGS insan mide karsinomu hücrelerinde matris metaloproteinaz aktivitelerinin inhibisyonu ve dialil disülfid ile sıkı bağlantıların sıkılaştırılması. *Gıda bilimi dergisi*, 76 (4), T105-T111.
- Pedraza-Chaverri J, González-Orozco AE, Maldonado PD, 2003. Diallyl disulfide ameliorates gentamicin-induced oxidative stress and nephropathy in rats. *European Journal of Pharmacology* 473: 71-78.
- Pedraza-Chaverri J, Gonzalez-Orozco AE, Maldonado PD, Barrera D, Medina-Campos ON, Hernandez-Pando R, 2003. Diallyl disulfür, sıçanlarda gentamisininin neden olduğu oksidatif stresi ve nefropatiyi iyileştirir. *Avrupa Farmakoloji Dergisi*, 473 (1), 71-78.
- Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Barrera D, Cerón A, Medina-Campos ON, Hernández Pando R, 2003. Protective effect of diallyl sulfide on oxidative stress and nephrotoxicity induced by gentamicin in rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 254, 125-130.
- Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G, 2016. Antikanser mekanizması olarak apoptoz: modülatörlerinin işlevi ve işlev bozukluğu ve hedeflenen terapötik stratejiler. *Yaşlanma (Albany NY)*, 8(4), 603.
- Pizzorno J 2014. *Glutathione! Integrative Medicine: A Clinician's Journal*.13(1):8.
- Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga AM, 2013. ROS ve beyin hastalıkları: iyi, kötü ve çirkin. *Oksidatif tıp ve hücrel ölüm*.
- Pöschl G, Seitz HK 2004. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*; 39,155-165.

- Quan W, Huang Y, Zhang X, Weng Y, Li Y, 2020. Serum antioxidant status of bilirubin, albumin, uric acid, and creatinine in patients with meningitis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 13(2):857-65.
- Quinlan GJ, Gutteridge JM, 1988. Demir ve bakır tuzlarının varlığında DNA, lipidler ve karbonhidrat serbest radikal hasarı olan tetrasiklin antibiyotikler tarafından hidriksil radikal üretimi. *Serbest Radikal Biyoloji ve Tıp*, 5 (5-6), 341-348.
- Rafferty AP, Mcgee HB, Miller CE, Reyes M 2002. Prevalence Of Complementary And Alternative Medicine Use: State-Specific Estimates From The 2001 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *American Journal Of Public Health*, 92(10):1598-600.
- Ranji P, Agah S, Heydari Z, Rahmati-Yamchi M, Alizadeh AM, 2019. Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* probiotics on the serum biochemical parameters, and the vitamin D and leptin receptor genes on mice colon cancer. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(6), 631.
- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A, 2019. Kolorektal kanserin epidemiyolojisi: insidans, mortalite, sağkalım ve risk faktörleri. *Gastroenterology Review/Przeegląd Gastroenterologiczny*, 14 (2), 89-103.
- Refaat B, El-Shemi AG, Kensara OA, Mohamed AM, Idris S, Ahmad J, Khojah A, 2015. Vitamin D3 enhances the tumouricidal effects of 5-Fluorouracil through multipathway mechanisms in azoxymethane rat model of colon cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 34, 1-15.
- Rodríguez-Ramiro I, Ramos S, López-Oliva E, Agis-Torres A, Gómez-Juaristi M, Mateos R, Martín MÁ, 2011. Cocoa-rich diet prevents azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in rats by restraining oxidative stress and cell proliferation and inducing apoptosis. *Molecular nutrition & food research*, 55(12), 1895-1899.
- Rosai J, 2004. *Gastrointestinal Tract, Large Bowel*. In: Rosai J (Ed.). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9th edition, Mosby; 1, 76-885.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, 2010. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*, 376: 1741-50
- Rouf R, Uddin SJ, Sarker DK, Islam MT, Ali ES, Shilpi JA, Sarker SD, 2020. Sarımsak (*Allium sativum*) ve organosülfür bileşiklerinin antiviral potansiyeli: Klinik öncesi ve klinik verilerin sistematik bir güncellemesi. *Gıda bilimi ve teknolojisindeki eğilimler*, 104,219-234.
- Rustamzada I, 2020. Organofosfor Bileşiği Olan Glifosatın İn Vitro Kordon Kanı Eritrosit Hücrelerindeki Oksidatif Stres Parametrelerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Giresun Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Giresun.
- Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al 2005. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *The New England journal of medicine*;352(20):2061-8.
- Schwartz AJ, Goyert JW, Solanki S, Kerk SA, Chen B, Castillo C, Shah YM, 2021. Hecpidin sequesters iron to sustain nucleotide metabolism and mitochondrial function in colorectal cancer epithelial cells. *Nature metabolism*, 3(7), 969-982.
- Shang A, Cao S, Xu Y, Gan XY, Tang RY, Corke GY, Li H, 2019. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*, 8(7), 246.
- Shekelle RB, Rossof AH, Stamler J, 1991. Dietary cholesterol and incidence of lung cancer:The Western Electric Study. *Am J Epidemiology* 134(5): 480-4.
- Shin DY, Kim GY, Kim JI, Yoon MK, Kwon TK, Lee SJ, Choi YH, 2010. LNCaP prostat kanseri hücrelerinde sıkı bağlantıların sıkılaştırılması ve matris metaloproteinaz aktivitelerinin inhibisyonu yoluyla dialil disülfürün anti-invaziv aktivitesi. *Vitro'da Toksikoloji*, 24 (6), 1569-1576.
- Shin JY, Han JH, Ko JW, Park SH, Shin NR, Jung TY, Kim HA, Kim SH, Shin IS, Kim JC, 2016. Diallyl disulfide attenuates acetaminophen-induced renal injury in rats. *Lab Anim Res. Dec*, 32(4):200-207.

- Shoji S, Furuishi K, Yanase R, Miyazaka T, Kino M, 1993. Alil bileşikleri, insan immün yetmezlik virüsü (tip 1) ile enfekte olmuş hücreleri seçici olarak öldürdü. *Biyokimyasal ve biyofiziksel araştırma iletişimleri*, 194 (2), 610-621.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. CA: a cancer journal for clinicians;66(1):7-30.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Kanser istatistikleri, 2020*. CA Kanser J Kliniği, 70, 7 – 30
- Skrzydłewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczyqa- Koda L, Sulkowska M, 2005. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol*, 11(3), 403- 406.
- Somade OT, Adedokun AH, Adeleke IK, Taiwo MA, Oyeniran MO, 2019. Diallyl disulfide, a garlic-rich compound ameliorates trichloromethane-induced renal oxidative stress, NFkB activation and apoptosis in rats. *Clinical Nutrition Experimental*, 23, 44-59.
- Son JM, Lee C, 2019. Mitochondria: multifaceted regulators of aging. *BMB Rep*, 52(1), 13-23.
- Song M, Garrett WS, Chan AT, 2015. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*, 148:1244-1260.
- Song X, Yue Z, Nie L, Zhao P, Zhu K, Wang Q, 2021. Biological functions of diallyl disulfide, a garlic-derived natural organic sulfur compound. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Sornjai W, Van Long FN, Pion N, Pasquer A, Saurin JC, Marcel V, Smith DR. 2020. Iron and hepcidin mediate human colorectal cancer cell growth. *Chemico-Biological Interactions*, 319, 109021.
- Soydinç HO, Çamlıca H, Duranyılmaz D, 2006. Matriks metalloproteinazlar ve akciğer kanseri. *Türk Onkoloji Dergisi*;21(2):53–6.
- Sparnins VL, Barany G, Wattenberg LW, 1988. Sarımsak ve soğandan elde edilen organosülfür bileşiklerinin farede benzo [a] piren kaynaklı neoplazi ve glutatyon S-transferaz aktivitesi üzerindeki etkileri. *Karsinogenez* 9 (1), 131-134.
- Stein C, Colditz G 2004. Modifiable risk factors for cancer. *British journal of cancer*;90(2):299-303.
- Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, Anti M 2014. Early-onset colorectal cancer: a sporadic or inherited disease? *World J Gastroenterol*, 20,12420-12430.
- Suangtamai T, Tanyong DI 2016. Dialil disülfid, miyeloid lösemik hücre hattında mTOR yolu yoluyla apoptozu ve otofajiyi indükler. *Tümör Biyolojisi*, 37 (8), 10993-10999.
- Subramanian MS, Nandagopal G, Amin Nordin S, 2020. Prevailing knowledge on the bioavailability and biological activities of sulphur compounds from alliums: a potential drug candidate, *Molecules* 25,4111.
- Suleyman, D, Mustafa Y, Mehmet K, Natan A, Divler A, Ahmet A, 2003. Role of free radicals in peptic ulcer and gastritis. *Turk. J. Gastroenterol.*, 14(1), 39- 43.
- Szychowski KA, Binduga UE, Rybczyńska-Tkaczyk K, Leja ML, Gmiński J, 2018. Sarımsak (*Allium sativum* L.) kültürlerinden elde edilen iki özütün insan skuamöz karsinoma hücre hattı SCC-15 üzerindeki sitotoksik etkileri. *Suudi Biyolojik Bilimler Dergisi*,25 (8), 1703-1712.
- T. R. Harrison Harrison's Principles of Internal Medicine *Türke*. İstanbul: Nobel Kitabevleri;2013.
- T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Türkiye Kanser İstatistikleri 2015*. Erişim adresi:  
[https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Trkiye\\_Kanser\\_statistikleri\\_2015.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/Dokumanlar/Istatistikler/Trkiye_Kanser_statistikleri_2015.pdf)
- Tabakoğlu E, Durgut R, 2013. Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. *Adana Vet Kont Enst Müd Derg*.3(1):69-75.
- Tan BL, Norhaizan ME, Hairuszah I, Hazilawati H, Roselina K 2015. Brewers' Rice: A By-Product from Rice Processing Provides Natural Hepatorenal Protection in Azoxymethane-Induced Oxidative Stress in Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015(1), 539798
- Tan BL, Norhaizan ME, Pandurangan AK, Hazilawati H, Roselina K, 2016. Brewers' rice attenuated

- aberrant crypt foci developing in colon of azoxymethane-treated rats. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1).
- Tan H, Ling H, He J, Yi L, Zhou J, Lin M, 2008. Inhibition of ERK and activation of p38 are involved in diallyl disulfide induced apoptosis of leukemia HL-60 cells. *Arch Pharm Res*, 31(6):786.
- Terashima M, 2010. Alt GI/kolon ve rektum kanseri. *Gan to kagaku ryoho. Kanser ve kemoterapi*, 37 (11), 2066.
- Thanan R, Pairojkul C, Pinlaor S, Khuntikeo N, Wongkham C, Sripa B, Murata M, 2013. Kötü prognozlu kolanjiyokarsinom hastalarında inflamasyonla ilişkili DNA hasarı ve CD133 ve Oct3/4 ekspresyonu. *Serbest Radikal Biyolojisi ve Tıbbı*, 65, 1464-1472.
- Thebaudin JY, Lefebvre AC, Harrington M, Bourgeois CM, 1997. Dietary fibres: nutritional and technological interest. *Trends Food Sci Tech*; 8; 41-48.
- Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Thi Phuong Loan H, Nhung NTA, 2020. Sarımsak esansiyel yağındaki bileşiklerin SARS-CoV-2 direncinin araştırılması. *ACS omega*, 5 (14), 8312-8320.
- Trio PZ, You S, He X, He J, Sakao K, Hou D-X, 2014. Sarımsak organosülfür bileşiklerinin kemopreventif fonksiyonları ve moleküler mekanizmaları. *Yiyecek ve İçilek*; 5 (5):833-844
- Tsao SM, Liu WH, Yin MC, 2007. Sarımsaktan türetilen iki dialil sülfid, diyabetik farelerde metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonunu inhibe eder. *Tıbbi mikrobiyoloji dergisi*, 56 (6), 803-808.
- Turesky, RJ 2018. Kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi ve kanser riski için mekanik kanıt: 2015'te kanser değerlendirmesi üzerine uluslararası araştırma ajansının bir takibi. *Chimia*, 72 (10), 718.
- Tutton MG, George ML, Eccles SA, Burton S, Swift RI, Abulafi AM, 2003. Kolorektal kanser hastalarında tümör ekspresyonu için bir vekil olarak plazma MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin kullanılması. *Uluslararası kanser dergisi*, 107 (4), 541-550.
- Uçak S, Kızıltan G, 2021. Akdeniz Diyeti ve Kanser. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 6(2).
- Uyar A, Doğan A, Yaman T, Keleş ÖF, Yener Z, Çelik İ, Alkan EE, 2022. The protective role of *Urtica dioica* seed extract against azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Nutrition and Cancer*, 74(1), 306-319.
- Uysal Z, 2007. Hepsidin ve demir metabolizması. *VI. Hematoloji İlk Basamak Kursu*, Ankara, s. 9.
- Uzun L, Dal T, Kalcıoğlu MT, Yürek M, Açıkgöz ZC, Durmaz R, 2019. Sarımsak türevlerinin dış kulak yolunun yaygın nedensel mikroorganizmaları ve kronik orta kulak enfeksiyonları üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi. *Türk kulak burun boğaz arşivleri*, 57 (4), 161.
- Valko MMHCM, Morris H, Cronin MTD, 2005. Metaller, toksisite ve oksidatif stres. *Güncel tıbbi kimya*, 12 (10), 1161-1208.
- Van der Sijp MP, Bastiaannet E, Mesker WE, Van der Geest LG, Breugom AJ, Steup WH, Marinelli AWKS, Tseng LNL, Tollenaar RAEM, van de Velde CJH, Dekker JWT, 2016. Komplikasyonlar, kısa süreli sağ kalım ve nükslerde kolon ve rektum kanseri arasındaki farklar. *International journal of colorectal disease*, 31(10), 1683-1691.
- Viswanathan V, Phadattare AG, Mukne A, 2014. Antimycobacterial and antibacterial activity of *Allium sativum* bulbs. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 76, no. 3, pp. 256-261.
- Wakeman C, Keenan J, Eteuati J, 2017. Chemoprevention of colorectal neoplasia. *ANZ J Surg*; 87: E228-E232.
- Waly MI, Al-Ghafri BR, Guizani N, Rahman MS, 2015. Phytonutrient effects of date pit extract against azoxymethane-induced oxidative stress in the rat colon. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(8), 3473-3477
- Waly MI, Ali A, Guizani N, Al-Rawahi AS, Farooq SA, Rahman MS, 2012. Nar (*Punica granatum*) kabuğu ekstresinin sıçanlarda azoksimetan kaynaklı kolon kanserine karşı diyet antioksidanı olarak etkinliği. *Asya Pasifik Kanseri Önleme Dergisi*, 13 (8), 4051-4055.
- Wang Y, Zhang FC, Wang YJ, 2015. The efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs

- in preventing the recurrence of colorectal adenoma: a meta-analysis and systematic review of randomized trials. *Colorectal Dis*; 17:188e96.
- Ward DG, Roberts K, Brookes MJ, Joy H, Martin A, Ismail T, Tselepis C, 2008. Increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*, 14(9), 1339.
- Weaver KE, Forsythe LP, Reeve BB, 2012. Mental and physical health-related quality of life among U.S cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 21:2108-2117.
- Winawer SJ, Flehinger BJ, Buchalter J, Herbert E, Shike M, 1990. Declining serum cholesterol levels prior to diagnosis of colon cancer. *JAMA* 263: 2083-5.
- Wiseman H, Halliwell B, 1996. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin DNA'ya verdiği hasar: inflamatuvar hastalıkta ve kansere ilerlemedeki rolü. *Biyokimya Dergisi*, 313 (Bölüm 1), 17.
- Witalison EE, Cui X, Causey CP, Thompson PR, Hofseth LJ, 2015. Molecular Targeting Of Protein Arginine Deiminases To Suppress Colitis And Prevent Colon Cancer; 3;6(34):36053-62.
- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM 2009. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*;100(4):611-6.
- Wu CC, Sheen LY, Chen HW, Tsai SJ, Lii CK, 2001. Effects of organosulfur compounds from garlic oil on the antioxidation system in rat liver and red blood cells. *Food and chemical toxicology*, 39(6), 563-569.
- Wu XJ, Kassie F, Mersch-Sundermann V, 2005. The role of reactive oxygen species (ROS) production on diallyl disulfide (DADS) induced apoptosis and cell cycle arrest in human A549 lung carcinoma cells, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 579, 1–2, 11, 115-124
- Wu Y, Hu Y, Zhou H, Zhu J, Tong Z, Qin S, Liu D, 2018. Organosülfür bileşikleri, makrofajlarda mTOR fosforilasyon aktivitesini inhibe ederek apoptoza karşı sitoprotektif otofajiyi indükler. *Açta Biochimica et Biophysica Sinica*, 50 (11), 1085-1093.
- Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM, Sandler RS, Everson RB, Iron intake and the risk of colorectal cancer, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5 (1996) 503–507.
- Yao Y, Suo T, Andersson R, 2017. Dietary fibre for the prevention of recurrent colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst. Rev*;1:CD003430.
- Yeşilkaya F, 2018. Kolon Kanseri Hastalarında MACC1, FİLAMİN A ve FBXW7 Genlerinin Ekspresyon Seviyelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Yi L, Ji XX, Tan H, Lin M, Tang Y, Wen L, Su Q, 2010. İnsan lösemi HL-60 hücrelerinin dialil disülfid kaynaklı apoptozunda Ras ile ilişkili C3 botulinum toksin substrat 2 (Rac2), NADPH oksidaz ve reaktif oksijen türlerinin rolü. *Klinik ve Deneysel Farmakoloji ve Fizyoloji*, 37 (12), 1147-1153.
- Yi L, Su Q, 2013. Molecular mechanisms for the anti-cancer effects of diallyl disulfide. *Food and Chemical Toxicology* 57: 362-370.
- Yin X, Feng C, Han L, Ma Y, Jiao Y, Wang J, Zhang J, 2018. Dialil disülfid, in vitro olarak NF-κB ve PI3K/AKT sinyal yolları yoluyla tip II özofagus-gastrik bağlantı adenokarsinom hücrelerinin metastazını inhibe eder. *Onkoloji raporları*, 39 (2), 784-794.
- Yu M, Tong X, Qi B, Qu H, Dong S, Yu B, Zhang N, Tang N, Wang L, Zhang C, 2014. Berberine enhances chemosensitivity to irinotecan in colon cancer via inhibition of NF-κB. *Mol Med Rep*, 9(1), 249-54.
- Yue Z, Guan X, Chao R, Huang C, Li D, Yang P, Li M, 2019. Dialil disülfid, insan osteosarkoma MG-63 hücrelerinde PI3K/Akt/mTOR yolu yoluyla apoptozu ve otofajiyi indükler. *Moleküller*, 24 (14),2665.
- Yüksel M, Akyüz B, 2014. Detection of βtalactoglobulin gene polymorphism with PCRFLP method in hair goat breed raising at Kayseri and Province. *Journal of Health Sciences*, 23(2): 62-66.

- Zeljko A, Vekic J, Mihajlovic M, Gojkovic T, Vladimirov S, Zeljkovic D, Trifunovic B 2021. Revealing the role of high-density lipoprotein in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3352.
- Zhang J, Ng S, Wang J, Zhou J, Tan SH, Yang N, Shen HM, 2015. Histon deasetilaz inhibitörleri, FOXO1'e bağlı yolaklar yoluyla otofajiyi indükler. *Otofaji*, 11 (4), 629-642.



## EK-B: Turnitin Raporu

### AZOKSİMETAN İLE OLUŞTURULAN KOLON KANSERİ MODELİNDE BAZI OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ VE DİALİL DİSÜLFİDİN BU PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>11</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>8</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>5</b> YAYINLAR	% <b>3</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	-----------------------------------	------------------------	--------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>2</b>	<a href="http://dspace.ankara.edu.tr">dspace.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>3</b>	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>4</b>	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>5</b>	<a href="http://dergipark.gov.tr">dergipark.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<a href="http://abakus.inonu.edu.tr">abakus.inonu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<a href="http://acikerisim.medipol.edu.tr">acikerisim.medipol.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<a href="http://abis-files.aybu.edu.tr">abis-files.aybu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>