

Siklofosfamid Nedenli Sitotoksisite
Üzerine
Selenyum ve Bor' un Koruyucu Etkisi

Nilüfer Lafcı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı

Aralık 2022

Protective Effect of Selenium Plus Boron on

Cyclophosphamide- Induced Cytotoxicity

Nilüfer Lafcı

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Biology

December 2022

Siklofosfamid Nedenli Sitotoksosite
Üzerine
Selenyum ve Bor' un Koruyucu Etkisi

Nilüfer Lafcı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Biyoloji Anabilim Dalı
Genel Biyoloji Bilim Dalı
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Adnan Ayhancı

Aralık 2022

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Adnan AYHANCİ danışmanlığında hazırlamış olduğum "Siklofosfamid Nedenli Sitotoksosite Üzerine Selenyum ve Bor' un Koruyucu Etkisi" başlıklı YÜKSEK LİSANS tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmasının tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri, akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim.

Tez kapsamında yürütülen tüm deney hayvanları için ESOGÜ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)' nun 776-2/2022 protokol numaralı izni alınmış, Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesi ve Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi' nde yer alan tüm şartlara uyulmuştur. 01/12/2022

Nilüfer Lafcı
İmza

ÖZET

Kemoterapik alkilleyici ilaçlar kategorisinde yer alan siklofosfamid (CP), hücre hasarını ve iltihabını önlemeye yardımcı immunsupresif ilaç olarak kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Ancak, kullanımı bu kadar yaygın olan CP, tüm çoğalan hücreler için toksik etkiler oluşturmaktadır. Bu yüzden organizmada hepatotoksisite, nefrotoksisite, immünsupresyon, miyelosupresyon ve hemotoksitite gibi ciddi yan etkiler yaratmaktadır ki bu da kullanımını sınırlamaktadır. Bir çok bilimsel araştırmada, bağışıklık sistemini güçlendirebilen, hücre bütünlüğünü koruyabilen antioksidanların, bu ilacın kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek yan etkileri hafifletebilen ya da tamamen ortadan kaldıran ajanlar olduğu görülmüştür. Günümüze kadar olan yapılan literatür taramasında, antioksidan özellikli Selenyum (Se)' un toksik maddelerin etkisiyle oluşan muhtemel hasarı azalttığı, bunun yanında Bor (B) ile ilgili çalışmaların ise yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada, çok önemli eser elementler Se ve B' un CP kaynaklı hemotoksititeye karşı koruyucu potansiyellerinin karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 36 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar rastgele 6 gruba (n=6) ayrıldı. Kontrol grubu (0,5 ml serum fizyolojik (SF)), 200 mg/kg CP, 20 mg/kg B, 1,5 mg/kg Se, 200 + 20 mg/kg CP+B ve 200 + 1,5 mg/kg CP+Se gruplarına ayrıldı. SF, Se ve B hayvanlara deney boyunca (6 gün), CP ise deneyin 4. Günü tek doz intraperitoneal olarak verildi. 7. gün tüm sıçanlar tartıldı ve akabinde sakrifiye edilerek, kan ve kemik iliği örnekleri alındı. Lökosit, trombosit, eritrosit ve kemik iliği çekirdekli hücre düzeylerinin sadece CP verilen grupta düştüğü; CP+Se ve CP+B verilen gruplarda ise CP verilen gruba kıyasla bu değerlerin yükseldiği ve kontrole yaklaştığı görüldü. Ancak Se' un istatistiksel anlamlılık elde edilememesine rağmen CP' nin neden olduğu kemik iliği ve hematolojik toksisiteyi önlemede B' dan daha koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle, bu deneyde kullanılan dozların, kemik iliğinde CP' nin neden olduğu hasara ve CP' e bağlı hematolojik toksisiteye karşı korumada başarılı olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Siklofosfomid, Sitotoksitite, Hemotoksitite, Selenyum, Bor

SUMMARY

Cyclophosphamide (CP), which is in the category of chemotherapeutic alkylating drugs, is also used in the treatment of chronic inflammatory diseases as an immunosuppressive drug to help prevent cell damage and inflammation. However; CP, which is so widely used, creates toxic effects for all proliferating cells. Therefore, it creates serious side effects such as hepatotoxicity, nephrotoxicity, immunosuppression, myelosuppression and hemotoxicity in the organism, which limits its use. In many scientific studies, it has been seen that antioxidants that can strengthen the immune system and protect cell integrity are agents that can alleviate or completely eliminate the side effects that may occur during the use of this drug. In the literature review to date, it has been concluded that the antioxidant Selenium (Se) reduces the possible damage caused by the effect of toxic substances, while the studies on Boron (B) are insufficient.

In this study, it was aimed to comparatively investigate the protective potentials of the very important trace elements Se and B against CP-induced haemotoxicity. For this purpose, 36 Sprague-Dawley male rats were randomly divided into 6 groups (n=6). Control group (0.5 ml saline (SF)), 200 mg/kg CP, 20 mg/kg B, 1.5 mg/kg Se, 200+20 mg/kg CP+B and 200 +1.5 mg/kg divided into CP+Se groups. SF, Se and B were given to the animals throughout the experiment (6 days), and CP was given intraperitoneally as a single dose on the 4th day of the experiment. On the 7th day, all rats were weighed and then sacrificed and blood and bone marrow samples were taken. Leucocyte, thrombocyte, erythrocyte and bone marrow nucleated cell levels decreased only in the CP group, whereas in the CP+Se and CP+B groups; It was observed that these values increased compared to the CP group and approached the control group. However, Se proved to be more protective than B in preventing bone marrow and hematological toxicity caused by CP, although statistical significance could not be obtained. Therefore, it was concluded that the doses used in this experiment were successful in protecting against CP-induced damage in the bone marrow and against CP-induced haematological toxicity.

Keywords: Cyclophosphamide, Cytotoxicity, Haemotoxicity, Selenium, Boron

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vi
SUMMARY.....	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	3
2.1. Kanser	3
2.2. Kemoterapi	7
2.3. Antinoplastik İlaçlar	8
2.3.1. Alkilleyici ilaçlar	9
2.4. Siklofosfamid (CP)	10
2.4.1. Siklofosfamidin etki mekanizması ve farmakokinetik.....	11
2.4.2. Siklofosfamidin yan etkileri, kemik iliği ve kan hücrelerine etkisi	15
2.5. Antioksidanlar	16
2.5.1. Antioksidanların sınıflandırılması.....	18
2.6. Selenyum.....	18
2.7. Bor	21
2.7.1. Borun elementinin kullanım alanları	21
2.7.2. Bor elementinin canlı metabolizması için önemi	22
3. MATERYAL VE YÖNTEM	24
3.1. Deney Hayvanları	24
3.2. Deney Grupları	24
3.3. Kimyasal Maddeler ve Enjeksiyonları	25

İÇİNDEKİLER (devamı)**Sayfa**

3.4. Anestezi ve Cerrahi Uygulamalar	26
3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler	27
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	29
4.1. Fizyolojik Bulgular	29
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR DİZİNİ	42
EK AÇIKLAMALAR	60
Ek-Açıklama-A: Etik Kurulu İzni	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil

Sayfa

2.1. Kanser olgularında hastalığın teşhisi ve tedavisinde izlenen yol	6
2.2. Siklofosfamidin kimyasal yapısı	10
2.3. Siklofosfamidin Biyoaktivasyon Mekanizması	14
2.4. Antioksidanların koruyucu ve önleyici etkileri	17
2.5. Selonmethionin (A) ve selonosisteinin (B) kimyasal yapısı	19
2.6. Se içeren bileşiklerin neden olduğu hücre ölümü türleri.....	20
3.1. Hemotolojik değerlerin tespiti için hazırlık	26
3.2. Kemik iliği çekirdekli hücrelerin izolasyon basamakları	27
4.1. Deney grupları ve kontrol grubunun eritrosit değerleri dağılımı	31
4.2. Deney grupları ve kontrol grubunun lökosit değerleri dağılımı	32
4.3. Deney grupları ve kontrol grubunun trombosit değerleri dağılımı	33
4.4. Deney grupları ve kontrol grubunun kemik iliği çekirdekli hücre sayısı değerleri dağılımı ..	34
4.5. Deney grupları ve kontrol grubunun hemogloblin değerleri dağılımı	35
4.6. Deney grupları ve kontrol grubunun hematokrit değerleri dağılımı	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge

Sayfa

2.1.	CP' in fiziksel ve kimyasal özellikleri	11
2.2.	Faz 1 ve 2 metabolizma arasındaki farklar	12
3.1.	Uygulanan CP, Se ve B' un gruplara göre dağılımı	25
3.2.	Siklofosfamid, selenyumun ve borun gruplara uygulanma biçimi	25
4.1.	Parametreler ile gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık	30
4.2.	CP grubunun B+CP ve Se+CP grubu ile kemik iliği ,Lökosit ve Trombosit ortalama değerlerinin karşılaştırılması	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler **Açıklama**

mg	miligram
kg	kilogram
gr	gram
Se	Selenyum
B	Bor

Kısaltmalar **Açıklama**

CP	Siklofosfamid
PM	Fosforamid mustard
ACR	Akrolein
4-HC	4-hidroksisiklofosfamid
Htc	Hematokrit
Plt	Platelet
RBC	Eritrosit
Hb	Hemoglobin
WBC	Lökosit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
GSH	Redükte Glutasyon
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
GPx	Glutasyon Peroksidaz
KİÇH	Kemik İliği Çekirdekli Hücresi
ip	intraperitoneal

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alkilleyici ilaçlar kategorisinde yer alan Siklofosamid (CP); tıpta akrolein (ACR) ve fosforamid mustard (PM) gibi reaktif metabolitleri ile nükleik asit sentezini engelleyerek, mitozu durduran tümör engelleyici ilaç olarak kullanılır (Kawabata vd., 1990; Abraham ve Rabi 2009; Boxtel, 2007; Rezvanfar vd., 2008). Ayrıca bağışıklık sistemini geri tutarak hücre hasarını ve iltihabını önlemeye yardımcı immünoşüpresan olarak; Sistemik Lupus Eritematozus, Wegener Granulomatozisi, Scleroderma, Behçet hastalığı, Romatoid Artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Ahmed ve Hombal, 1984; Celep ve Polat, 2013). CP' nin kemoterapötik etkinliği yüksek doz kullanım ile artmaktadır (Cavaletti vd., 1986). Bununla birlikte yüksek doz CP kullanımı, tüm çoğalan hücreler için toksik etki yaratmaktadır. Bulantı, kusma, yüzde şişkinlik, baş ağrısı, yorgunluk, saç dökülmesi ve kutanöz yan etkiler gibi masum görülebilecek advers reaksiyonların yanında; hepatoksisite, kardiyotoksisite, gonadal toksisite, nefrotoksisite, üriner system hasarları, miyelosupresyon, immunosupresyon, leukopeni ve dolayısıyla hemotoksitite gibi çok sayıda ciddi yan etkiler de yaratmaktadır (Bramwel vd., 1987; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011; Bahçetepe vd., 2013). Bu yan etkiler bu güçlü kemoterapötik ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır (Ayhanci vd., 2010).

Son yıllarda çeşitli deneysel ve klinik çalışmalara konu olan serbest radikal temizleyicileri olan antioksidanların; kemoterapik ilaçlar ile oluşan oksidatif stresi ve sitotoksiteyi engellemek için ihtiyaç duyulan en önemli ajanlar olduğu görülmektedir (Sun, 1990; Block vd., 2007; Ladas vd., 2004; Başer, 2002). Ayrıca antioksidanlar savunma sistemimizin güçlenmesine de ciddi derecede katkılar sağlamaktadır (Keklik, 2016).

Selenyum (Se); insan ve hayvan sağlığında, bağışıklık, oksidasyon direnci ve kanser oluşumunu önleme ile ilgili çeşitli biyolojik faaliyetler için önemli bir iz element, bilimsel olarak kanıtlanmış oldukça etkili bir antioksidandır (Kim vd., 2014). Se' un kan hücreleri ile bazı organların dokularında lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzimler

üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmada plazmada, böbrekte ve karaciğerde malondialdehid düzeylerini azalttığı; eritrosit ve karaciğere ait glutatyon peroksidaz (GPx), redükte glutatyon (GSH) ve katalaz düzeylerini arttırdığı görülmüştür (Kızıl ve Çay, 2010). Sonuç olarak Se' un anlamlı derecede antioksidan enzim düzeylerini arttırdığı, oksidatif stress sonucu meydana gelen lipid peroksidasyonunun yarattığı olumsuz etkileri düzelttiği ve pek çok kimyasalın kanserojen etkinliğini önlemede yararlı olabileceği belirlenmiştir (Güneş, 2009). Sıçanlarda deneysel demans kaynaklı beyin ve kan hücrelerinin hasarlanmasına karşı koruyucu etkisi ile ilgili bir çalışmaya konu olan Se, beyin ve kan hücrelerinde glutatyon konsantrasyonlarının, vitamin E ve GPx aktivitesinin düzenlenmesi ile demans kaynaklı iltihabı ve oksidatif stresi azaltarak apoptoza karşı anlamlı derecede koruyucu olduğu görülmüştür (Demirci vd., 2017). Ayrıca miyelosupresyonu önlemede de etkilidir (Ayhanci vd., 2019).

Ülkemizin önemli bir maden kaynağı olan Bor (B)' un antioksidan etkinliği ve diğer antioksidanların vücuda alınımını arttırdığı ile ilgili özellikleri, son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmaya başlanmıştır (Keklik vd., 2016; Sarı ve Soysal, 2021; Kuru vd., 2019).

Bu çalışma; CP kaynaklı sitotoksisite sonucu gelişen, miyelosupresyon ve hematoksisitenin önlenmesinde optimal dozlarında kullanılan Se ve B' un, hematoprotektif etkilerinin karşılaştırmalı olarak araştırıldığı ilk çalışmadır. İncelemede B ve Se' un etkilerini gözlemleyebilmek için, deney hayvanlarının femur kemiklerinden alınan kemik iliği ve kardiyak kanı numuleri ayrı ayrı EDTA tüplerinde toplanacaktır. Eritrosit (RBC), lökosit (WBC), platelet (Plt), hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) gibi periferik kan ve kemik iliği çekirdekli hücre seviyeleri Hemavet-850 marka model kan sayım cihazında ölçülecektir. Çalışmaya konu olan antioksidanların, CP tedavisi sonucu gelişen bu hasarı önleyip önleyemeyeceği tartışılacaktır.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

2.1. Kanser

Kanser; hücrenin büyümesini, bölünmesini düzenleyen ve kontrol eden genlerin, hasarlanmasıyla onarım sinyal yollarının bozulması sonucu hücrenin apoptozdan kaçınmasıyla gelişen çok yönlü bir hastalıktır (Nayak ve Pal, 2010; Olsson ve Zhivotovsky, 2011). Fosilleşmiş kemik tümörleri, insanlarda kanserin ilk kanıtları olarak, MÖ 3000 yıllarına ait eski Mısır' daki insan mumya ve eski el yazmaları arasında bulunmuştur. Kanser hastalığının var oluşu ile ilgili ilk yazılı kayıtlar, MÖ 1600 yılına kadar giden eski bir Mısır Papirüsüne (Edwin Smith Papirüsünde) dayanmaktadır. Bu papirüste, meme kanserinin cerrahisine dair özgün çalışmalar mevcuttur. Hipokrat (MÖ 460-370) ise benign ve malign tümörler arasındaki farkları ortaya koyan ilk kişidir. Ülser oluşturan ve ülser oluşturmeyan tümörleri tanımlamak için karsinos- karsinoma kelimelerini kullanmıştır. Romalı hekim Celsus (MÖ 28 - MS 50) tarafından, yengeç anlamına gelen Yunanca terim, Latince cancer (kanser) kelimesine çevrilmiştir. Yunanlı hekim Galen (MS 129-216) ise bugün 'Onkoloji' olarak bildiğimiz alana adını veren kütle, yük anlamına gelen onkos kelimesini kullanmıştır (Jemal vd., 2014).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 yılında, IARC verilerinde; dünyada 19,3 milyon yeni kanser vakasının ortaya çıktığını, her yıl 10,0 milyon kişinin de kanser hastalığı nedeniyle hayatını kaybettiğini açıklamıştır. WHO-IARC verileri 2030 yılına kadar kanser hastalığının görülme sıklığının tüm dünya için % 100, Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ise %75 artış göstereceğini öngörmektedir.

Kanser hastalığının oluşumu sırasında hücrelerin biyolojik düzenlerinin bozularak tümör oluşturmada adı geçen 4 gen vardır;

1. Onkogenler: Protoonkogenlerin mutasyona uğrayıp, hatalı ifade edilmesi ile kanser gelişimine katkıda bulunan , kontrolünü kaybetmiş protein kodlayan genlerdir (Weinstein, 2002; Lowitz vd., 2000; Stehelin vd., 1976).

2. Tümör supressör genler: Normalde hücre bölünmesine engel olan genlerdir. Hücre çoğalmasını kontrol ve inhibe etme, kısıtlama işlevleri vardır (Zhu vd., 2015).

3. Onarım genler: Herhangi bir DNA hasarlanması durumunda hasarlı parçanın düzeltilmesi için gereken sinyal iletimini sağlar. Baz ve nükleotit çıkararak onarım ile hatalı eşleşme nedenli hasarların onarımlarını düzenleyen genlerdir (Kumar vd., 2015; Bilge ve Kantarcı, 2006).

4. Modifiye genler: Tek gen hastalıklarına ve bireysel farklılıklar nedeniyle kişilerin bazı kanserlere olan yatkınlıklarını gösteren genlerdir (Yener vd., 2014).

Kanser gelişimine neden olan genler, onkogenler ve hücre bölünmesini engelleyen, supressör genler arasındaki denge, düzenli bir hücre döngüsünü (siklus) sağlar. Bir organizmanın yaşamında gerektiğinde yeni hücrelerin oluşması gerekir. Gelişmiş canlılarda yaşanan, hasarlanan gereksiz hücreler programlanmış hücre ölümü, apoptoze zorlanmaktadır (Cohen, 1998). Bu bilgiye dayanarak kanser ile ilgili bir tanım yaparsak; “Kanser, onkogenler ve tümör baskılayıcı genler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan denetimsiz hücre çoğalmasdır” (Kumar vd., 2015; Niederhuber vd., 2014).

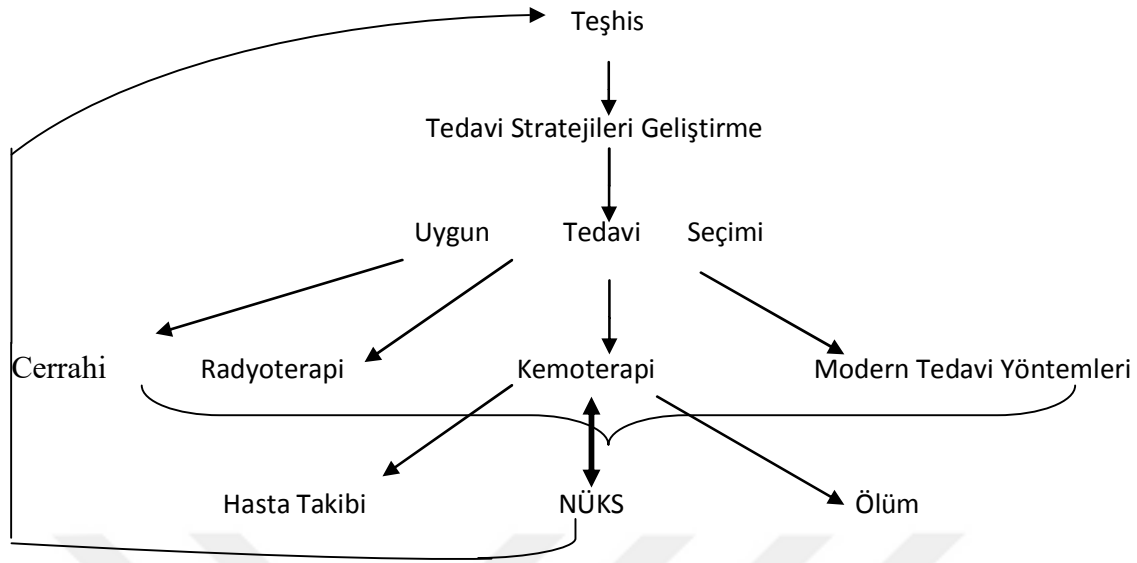
Kansorejenler DNA’ ya ulaştığında, onarım genleri, hücre siklusunu durdurarak DNA hasarını gidermeye çalışmaktadır. Onarım genleri, mutasyona uğramış kısımları düzeltemez ise hücre apoptoza yönlendirilmektedir. Apoptoz da başarılı olmazsa, DNA yapısı değişmiş mutajenik yeni hücrelerin üreme süreci başlamaktadır (Hoeijmakers, 2009). Organizmanın doku veya organında neoplazma (tümör) oluşabilmesi ve gelişebilmesi için onkogenlerde aktivasyon olmalı ve en az 2 baskılayıcı genin yapısında değişme yada yanlış transkripsiyon gerçekleşmelidir (Güner, 2014). DNA onarım genlerindeki işlev bozukluklarının da sürece eklenmesi, neoplazma (tümör) oluşumuna önemli bir katkıda bulunmaktadır (Kumar vd., 2015; Abeloff vd., 2020).

Normal bir hücrenin, tümör oluşturacak bir hücreye dönüşmesi ve çoğalarak bir kitle oluşturması (onkogeneze) süreci çok basamaklı karsinogeneze modeline göre üç evrede

gerçekleşir (Nordling, 1953; Harris vd., 1992). Bu evreler sırasıyla başlangıç (inisinyasyon), artma (promosyon) ve ilerleme (progresyon) dir. İlk evre olan inisinyasyon sırasında hücrede; geri dönüşümsüz epigenomik DNA ve kromozom hasarı oluşup, hücre içi kontrolü sağlayan genlerde mutasyon meydana gelmektedir (Pehlivanoğlu vd., 2019). İnisiyasyon evresi uzun bir süreçtir. İltihaplanma ve yangı ile birlikte genomik kararsızlık (instabilite) içerisinde hücre büyümesi gerçekleşmektedir (Çiftçi, 2017). Promosyon sırasında genomik kararsızlıktan kaynaklanan geri dönüşümsüz başka mutasyonlar, daha fazla bağımsız, transforme olmuş hücre sayısında artışa, invazivlik (zararlılık) derecesi yüksek dokulaşmaya, sonuç olarak metastaza neden olmaktadır. Progresyon evresinde ise transforme hücre sayısındaki artış ile birlikte genetik yapıları daha çok hasara uğramış malign urları oluşur (Poirier, 1987; Pazarbaşı ve Kasap, 2003).

Çok aşamalı karsinogenezin başlamasında ve hücrelerin neoplastik büyümesinin teşvikinde reaktif oksijen türleri (ROS)' nin promotörlük yaptığına dair kanıtlar bulunmaktadır (Cerutti, 1985). Dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunduran oksijene ait radikal moleküller, ROS olarak adlandırılır (Altınışik, 2000). ROS' nin eşleşmemiş elektronları, yüksek bir enerjiye sahip olduklarından, hücrede daha çok ürün üretilen reaktif bir hale taşınabilmekte ve süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikali gibi serbest radikallerin oluşumuna neden olabilmektedir (Altınışik, 2000; Karabulut ve Gülay, 2016). Yüksek düzeydeki ROS; proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın yapısını bozarak, hücresel süreçlerin işleyişine zarar vermektedir (Devasagayam vd., 2004; Schumacker, 2015; Sen vd., 2011). DNA' daki bu oksidatif hasar, kansere neden olan mutasyonları da teşvik etmektedir (Gao vd., 2007).

Reaktif oksijen türleri (ROS)' nin oluşturacağı ürünleri engelleyen, serbest radikalleri tutabilen ve stabilize edebilen maddeler antioksidan olarak adlandırılmaktadır (Liou ve Storz, 2010). Canlı organizmalarda, oksidan oluşumu ile antioksidan korunma arasındaki dengenin bozulmasıyla oksidatif stres meydana gelmektedir (Dündar ve Aslan, 2000). Normal dengenin bozulması, oksidan oluşumun artmasından veya antioksidan korunmadaki düşüşten kaynaklanabilir. ROS' nin yarattığı hücre içi hasarlara ilaveten antioksidan savunma mekanizmalarında ki dengesizlik; doku hasarlarına neden olmaktadır (Çiftçi, 2017; Zararsız vd., 2008; Altınışik, 2000).



Şekil 2.1. Kanser olgularında hastalığın teşhisi ve tedavisinde izlenen yol (Gabriel, 2007).

Bir çok kanser türünde tedavinin şekli, hastalığın evresiyle belirlenmektedir (Şekil 2.1.). Bu tedavi şekillerinin birinci uygulama amacı; bütün kontrolsüz bölünen hücrelerin vücuttan temizlenmesi ve hastanın yaşamı boyunca bu hücrelerin oluşturduğu neoplazmanın tekrarlanmamasını hedef alan küretif tedavidir. İkinci uygulama amacı palyatif bakımda ise hayatını tehdit eden hastalıkla yüzyüze kalan hasta ve hasta yakınlarının, hayat kalitesinin artırılarak fiziksel, psikososyal ve ruhani problemlerinin erken tespit ve tedavisinin hedeflenmesidir (Aydoğan ve Uygun, 2011; Frei, 1985).

Günümüzde kanser tedavilerinde en yaygın uygulanan tedavi yolları olarak özellikle gelişmekte olan, orta gelirli ülkelerde kemoterapi (ilaçla tedavi), daha sonra cerrahi yöntemler ve radyoterapidir (Camacho vd., 2014; Skeel ve Khleif, 2011). Bu tedaviler ayrı ayrı yada birliktede uygulanabilmektedir (Pratt, 1994). Cerrahi yöntemde temel olan, neoplazmanın ya da neoplazik organın canlı bedeninden tamamen uzaklaştırıldığı onkolojik cerrahidir. Radyoterapi ve kemoterapide ise asıl amaç, neoplazmanın tamamen temizlenerek kanserojenik hücrelerin yok edilmesidir (Türker ve Kayaalp, 2002).

2. 2. Kemoterapi

Thomas Fowler tarafından ilk kez 1786' da ateş ve baş ağrısı tedavisinde kullanılan arsenik (%1' lik arsenik trioxide: Fowler solüsyonu), 1865' te Lissauer tarafından bazı kronik lösemilerde kullanılmıştır (Doyle, 2009; Lissauer, 1865). Tedavi sonrası dalağın küçüldüğü, lökosit sayısının düştüğü ve aneminin düzeldiği kayıt altına alınmıştır. Bu kullanım, sitotoksik tedavi için ilk adım olarak kabul edilmektedir. Kemoterapiler sitotoksik yani hücre fonksiyonunu bozucu ilaçlardır. Sitotoksik ilaçlar, hücre büyüme ve çoğalmasını durdurmayı hedefler. Bu nedenle kemoterapi ilaçları hızla büyüyen ve çoğalan malign hücrelerin durdurulmasında, kanser tedavisinde etkilidir (Avendaño ve Menendez, 2015).

“Kemoterapi” sözcüğü 19.yy’ da Dr. Paul Ehrlich (1854-1915) tarafından, kanser değil sifilis tedavisiyle ilgili olarak kullanılmıştır. Dr. Ehrlich’in hayvanlar üzerindeki çalışmaları ve kullandığı ilacın başarısı, diğer hastalıkların tedavisinde de kimyasalların kullanabileceğini öngörmüştür (Temel, 2015). Kemoterapi II. Dünya Savaşı’ nda hardal gazına maruz kalan askerlerde kemik iliğinde meydana gelen toksik etkilerin görülmesi ile ilgili başlatılan çalışmalardan çok kısa bir süre sonra, birçok ileri evre solid ve hematolojik kanserlerin tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır (Chabner ve Roberts, 2005).

Lokal olarak ilerlemiş hastalarda kemoterapi, sistemik bir tedavi şekli olarak kullanılmaktadır. Başka bir deyişle, kan dolaşımı aracılığı ile vücudun tüm bölgelerine kemoterapik ilaçlar yayılmakta, yayılan bu ilaçlar vücuttaki tüm doku ve organları etkilemektedir. Bu açıdan kemoterapi, ameliyat ve radyoterapi gibi yerel tedaviyi amaçlayan tedavilerden farklıdır. Log-Cell Kill hipotezine göre kemoterapi uygulama süresi ne kadar uzun olursa, logaritmik artış ile tümör hücreleri de o kadar ölür (Katzung ve Trevor, 2012).

Kemoterapide kullanılan kimyasallar, antitübilin ilaçlar, antimetabolitler, DNA etkileşimli ilaçlar, alkillayıcı ve molekül hedefli ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır (Nussbaumer ve Bonnabry, 2011). Kemoterapide düşük molekül ağırlıklı ilaçların

kullanımı ile seçici olarak malign hücrelerin çoğalmaları sınırlandırılmak istense, bu ilaçların tedavi edici etkileri serbest radikal üretimini hızlandırmaları nedeniyle, azalır. Sonuçta; doku ve organlarda geri dönüşü zor olan hasarlar meydana gelmektedir (Feng ve Chien, 2003; Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2011).

2.3 Antineoplastik İlaçlar

Kemoterapide kullanılan antineoplastik ilaçlar (kanser ilacı), kemoteratöfik (kimyasal) ilaçlardır (Peryy, 2008). Tümör hücrelerinin olgunlaşmasını, büyümesini veya yayılmasını engelleyen maddelerdir. Tümör hücreleri pek immünojenik değildir (Blankenstein vd., 2012). Bu yüzden antineoplastik ilaçlar immunosupresif etkinliğe sahiptir (Boxtel, 2007).

Kemoterapötik ilaçlar, etkilerine göre iki sınıfta incelenmektedir.

I. Hücre Döngüsüne Bağımlı İlaçlar: Hücre döngüsünde, DNA replikasyonunu etkileyen S fazına yönelik ilaçlar, hücre metabolizmasını ve DNA replikasyonunu sekteye uğratmaktadır. Mitotik evreye yönelik ilaçlarda, ana hücreden iki hücre oluşmasını önlemektedir (Boxtel, 2007). Hücre döngüsünde, interfazın G₂ fazına yönelik ilaçlar ise (antitümör antibiyotikler) DNA, RNA ve protein sentezlerini olumsuz etkilemektedir (Pratt, 1994).

II. Hücre Döngüsünden Bağımsız (Döneme Özgü Olmayan) İlaçlar: Doğrudan DNA'ya zarar veren, hücre proliferasyonuna bağlı olmayan ajanlardır (Boxtel, 2007). Hızlı bölünen hücrelerin ölmesine neden olurlar.

Kemoterapötik ilaçlar kimyasal yapısına ve hücredeki etkinliklerine göre ise üç kısımda incelenmektedir:

- Sitostatik Ajanlar
 - Alkilleyici Ajanlar
 - Antimetabolitler
 - Bitkisel Alkoloidler

- Sitostatik antibiyotikler
- Topoizomera z İnhibitörleri
- Hormon ve hormon antagonistleri
 - Steroitler
 - Antioöstrojenler
 - Antiandrojenler
 - Aromataz inhibitörleri
- İmmunoterapötikler
 - İnterferon
 - İnterlökin II
 - Aşılar (Boxtel, 2007; Temel, 2015)

2.3.1. Alkilleyici ajanlar

DNA' yı hasarlayarak, apoptozu başlatan alkilleyici ajanlar; kemoterapide kullanılan en önemli ilaç gruplarından birisidir (Corrie, 2008; Kayaalp, 1989). Alkilleyici ajanlar, güçlü elektrofilik özellikleri ile DNA' nın kovalent bağ oluşturmaya yatkın guanin kalıntıları ile reaksiyona girebilmeleri nedeniyle hücre döngüsünden bağımsız ilaçlar olarak kategorilenmesine rağmen, hücre döngüsünün DNA sentezine hazırlık dönemi G₁ ve DNA replikasyonunun olduğu iğ ipliklerinin üretildiği S dönemine de duyarlı olup, G₂ fazında da blokaj göstermektedirler (Tannock, 1978).

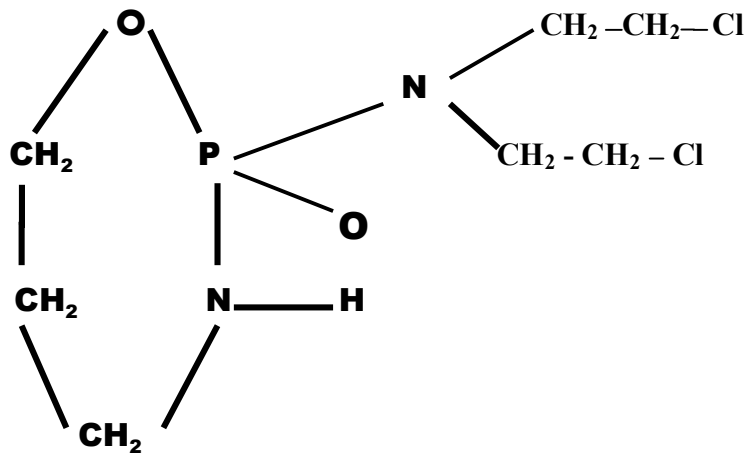
Alkilleyici ajanların sitotoksik ve kemoterapik etkileri, DNA' in alkillenmesiyle başlamaktadır. DNA' nın iplikleri arasında çapraz bağlara neden olarak DNA replikasyonunu engellemektedir (Boxtell, 2007). Alkilleyici ajanların, birincil kanserler için tedavi edilen kanser hastalarında, ikincil tümörler ürettiği bilinmektedir. Terapötik dozlar yüksek olduğundan ve ilaçların farmakokinetiği kapsamlı bir şekilde çalışıldığından, bu ajanlar, deney hayvanları ve insanlar arasındaki içsel kanserojen potansiyellerini karşılaştırmak için eşsiz bir fırsat sağlamaktadır (Germanas ve Pandya, 2002).

Alkilleyici ajanlar kimyasal yapılarına göre 6 farklı grupta incelenirler. Bunlar;

1. Azotlu Hardallar: mekloretemin, melfalan, siklofosfamid, ifosfamid, ve klorambusil
2. Alkil sülfonatlar: busulfan, treosulfan
3. Etilenimin türevleri: altretamin ve tiyotepa
4. Nitrozoüreler: karmustin, lomustin, semustin ve glukozamin türevi olan streptozosin
5. Platin kompleksleri: karboplatin, sisplatin
6. Triazinler: prokarbazin, dakarbazin (Boxtell, 2007; Pratt, 1994; Temel, 2015) dir.

2.4. Siklofosfamid (CP)

Siklofosfamid (CP); kemoterapik bir ilaç olarak, klinikte çok kullanılan nitrojen mustardlarla kimyasal olarak ilişkili sentetik bir alkilleyici ajandır. Vücutta terapötik etki bölgesinde aktif forma yeniden dönüştürülecek olan toksik olmayan taşıyıcı formda ön ilaçtır, invitro olarak inaktiftir (Arnold vd., 1958; Ahmed ve Hombal, 1984). CP, tıbbi kullanım için 1959’ da Amerika Birleşik Devletleri’ nde onaylanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü’ nün Tıbbi İlaçlar Listesi’ ndedir. Organ nakillerinde kullanılan güçlü bir immünoşüpresandır (Boxtel, 2007). Kemoterapide uygulanma süresi ve ilacın dozu, hastalığa ve hastalığın seyrine göre değişmektedir.



Şekil 2.2. Siklofosfamidin kimyasal yapısı (Emadi vd., 2009)

Oda sıcaklığında beyaz ya da beyaza yakın renkte kristalize toz haldeki CP' nin moleküler ağırlığı; 261,09 g/mol' dür (Çizelge 2.1). Kapalı formülü $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$, açık formülünün IUPAC sistemine göre açılımı (RS)-2-[Bis(2-kloretil)amino]-2H-1,2,3-oksazafosfinan-2-oksit' tir (Şekil 2.2).

Çizelge 2.1. CP' nin fiziksel ve kimyasal özellikleri (Wang vd., 2009)

CP'nin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	
Moleküler Formülü	$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$
Moleküler Ağırlık	261,09
Fiziksel Özellikler	Kokusuz, ince beyaz kristal toz
Erime Noktası	49,5 – 53 °C
Kaynama Noktası	336°C
Yoğunluk	1,479 g/cm ³
pK_a	4,5
Stabilite	Stabilite 30° C'nin üzerindeki sıcaklıklarda klor ataomlarının ayrışmasıyla hidroliz meydana gelir. Oksidasyon, nem ve ışığa duyarlıdır.

Oral uygulamadan sonra hızlıca emilen CP' nin biyoyararlanımı %75' den fazladır. Gastrointestinal sistemden absorbe edilen CP, karaciğerde metabolize olmaktadır. Plazmada yarılanma ömrü ortalama 6,5 saat (6 ila 9 saat arası) tir. Sindirim sistemi dışında parenteral yolla ilaç verildiğinde aktif metabolitlerinin plazmadaki yoğunluğunun en üst seviyeye ulaşması 2-3 saat sürer (Akçasu vd., 1992).

2.4.1 Siklofosfamidin etki mekanizması ve farmokinetik özellikleri

İlaçların, organizmadaki enzimlerin katalize ettiği tepkimeler sonucu kimyasal değişikliğe uğramasıyla, genellikle daha polar yeni bileşiklere dönüşmesine biyotransformasyon ya da metabolizma denir (Kayaalp, 2009). Bazı ilaçların organizmadaki iyileştirici etkileri, metabolizma sonucu oluşan ürün ve ara ürünlerinin farmakolojik etkileri nedeniyle görülmektedir (Akgün vd., 2004).

İlaçların vücuttan atılımı için önemli bir mekanizma olan metabolizma ile ilaçlar daha az toksik bir şekle dönüştürülmekte ve polar hale getirilmektedir. Böbreklerden ancak

çok küçük moleküller veya fizyolojik pH' da iyonize olabilen bileşikler atılabilmektedir (Akgün vd., 2004; Rollas 1992). İlaçların çoğu lipofilik karakterdedir ve böbrek tübüllerinden reabsorbe olmaktadır. Yapıları değişmeyen lipofilik bileşikler, organizmada uzun süre kalabilir, yağ dokularında veya çeşitli dokularda birikebilmektedir. Bu nedenle organizmalar, bu bileşikleri hidrofilik özellikli, vücuttan atılabilecek metabolitlere çeviren enzim sistemleri geliştirmiştir. Fakat bu enzim sistemlerin oluşturduğu metabolitler daha toksik de olabilmektedir (Akgün vd., 2004; Rollas, 1992; Hatip ve Bölükbaşı- Hatip, 2021).

Bu enzimlerin kontrol ettiği iki çeşit ilaç metabolizma yolu bulunmaktadır (Özdemir ve Karakurt, 2016).

- Faz I Reaksiyonları (oksidasyon, redüksiyon, hidroliz, hidratasyon vb) :
Amacı; moleküle polar bir fonksiyonel grup kazandırarak, bu şekilde molekülün daha polar ve daha kolay atılabilir hale gelmesidir. Bu reaksiyonlar büyük ölçüde, birincil olarak karaciğerde bulunan "heme" içeren protein yapıdaki P450 enzimleri ile gerçekleşir. Enzimi kodlayan "450" rakamı; "heme" ihtiva eden karaciğer pigmentlerinin karbonmonoksitide bağlanması sonrası absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değerini ifade etmektedir (Yüksel, 2001). İlaç metabolizmasında CYP1, CYP2 ve CYP3 olarak adlandırılan sitokrom P450 (Sp-450)' nin üçünün daha çok rolü olduğu düşünülmektedir. (Hatip ve Bölükbaşı- Hatip, 2021).
- Faz II Reaksiyonları (Konjugasyon reaksiyonları): Moleküle glukronat veya sulfat gibi küçük, polar, iyonize olabilen grupların enzimatik olarak katıldığı konjugasyon ve asetilasyon işlemleridir. Faz II reaksiyonları enerji gerektirir. Reaksiyonlar genellikle sitozoliktir. İlaçlar, çeşitli bileşiklerle konjüge olduklarında vücuttan atılmaları hızlanır.

Hücrenin farklı yerlerinde de bulunabilen Faz I ve Faz II enzimleri farklı kinetik özelliklere sahiptir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Faz 1 ve 2 metabolizma arasındaki farklar (Hatip ve Bölükbaşı-Hatip, 2021)

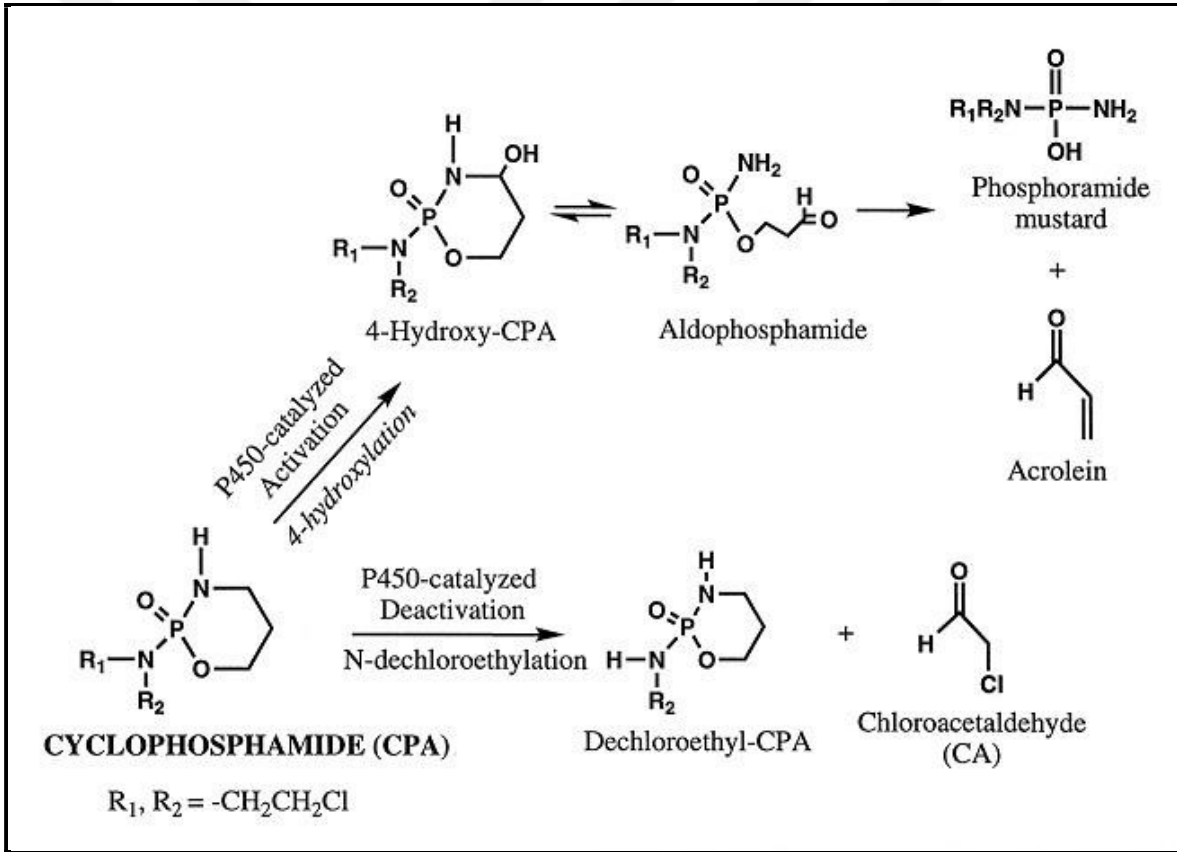
Faz I	Faz II
1. Degradatiftir.	1. Sentetiktir.
2. OH, NH ₂ , SH, O ve COOH gibi işlevsel grupların eklenmesi.	2. Faz I' den çıkan metabolitleri glukoronik asit, sülfat, asetil,metil gibi gruplarla konjüge eder.
3. Temelde mikrozomal	3. Mikrozomal,mitokondriyal ve sitoplazmik
4.Oluşan metabolitler küçük, polar /non-polar aktif/inaktif olabilir.	4. Oluşan metabolitler genelde daha büyük, polar, suda çözülür ve inaktiftir.

Siklofosfamid, her yaştan hastaya gastrointestinal yoldan, çoğunlukla da intravenöz (damar içi) olarak uygulanmaktadır. CP, hücrelerin en sık DNA, RNA ve proteinlerine bağlanmaktadır (Xu vd., 2013). Genel olarak alkilleyici ajanların canlı organizmadaki farmakolojik etkisi, hücreye ait DNA zincirlerinin çapraz olarak bağlanmasıyla mitotik aktivitelerin, hücre büyümesinin, hücre farklılaşmasının ve hücre fonksiyonunun dejenere olmasına dayanmaktadır (Ponticelli vd., 2018; Yap vd., 2010).

Kanser önleyici özelliğini gösterebilmesi için CP'nin, hepatik sitokrom P450 enzimleri tarafından etkin hale getirilmesi gerekmektedir (Donelli vd., 1976). Sitokrom P450 Faz I enzimleri üzerinde yapılan çalışmalarda hastaların taşıdıkları gen çeşitliliğine bağlı olarak ilaçları yavaş, orta, hızlı ve ultra hızlı bir şekilde metabolize ettikleri tespit edilmiştir. Bu yüzden bir hastalığın tedavisi için kullanılan ilaç, bireylerde var olan DNA farklılıkları sebebiyle, aynı tedavi yanıtını vermemekte veya ilacın hasta üzerinde toksik etki göstermesiyle tedavinin zorlaşmasına neden olmaktadır (Fejzullahu, 2018).

Siklofosfamid, biyotransformasyonu sırasında Faz I enzimi (özellikle CYP2D6, -2C19, -3A4) tarafından hidroksilasyonu ile daha polar bir bileşiğe 4-OH-CP'a, sonra aldofosfomide dönüşür (Wang vd., 2013). Oluşturulan aldofosfomid; fosforamid mustard (fosforamid hardal-PM) ve akrolein (ACR)' e ayrışır (Şekil 2.3.).

Siklofosfamidin tümör küçültücü ana etkisinden sorumlu bileşeni PM, aktif bir neoplastik alkilleyici ajandır (Friedman vd., 1976). Bu bileşen sadece, aldehid dehidrogenaz adlı enzimin düşük düzeyde bulunduğu hücrelerde etkinlik gösterir (Citron vd., 2003). PM, DNA' nın pürin bazlarından biri olan guanine alkil grupları eklemektedir. Bu durum, guaninin sitozine olan ilgisini kaybettirip, timine bağlanmasına sebep olmaktadır. PM' in etkisi ile DNA içinde meydana gelen geri dönüşümsüz çapraz bağlanmalar gerçekleşirken, sonuçta DNA replikasyonu engellenmiş hücre, apoptoza gitmektedir (Little, 1987; Mc Evoy, 2004; Karaboğa, 2018; Sarıçopur, 2015).



Şekil 2.3. Siklofosfamidin biyoaktivasyon mekanizması (Li vd., 1999)

Ayrıca PM, farklı bir reaksiyona girdiği takdirde kloroetilaziridini oluşturabilir, bu reaksiyon sonucu ile de siklofosfamidin neden olduğu toksisite daha da artabilmektedir (Ludemann, 1999).

Akrolein (ACR) ise endotel hücrelerinde toksik etki yaratan, CP' ye özgü steril hemorajik sistit oluşumuna neden olan metabolitidir. Aynı zamanda ACR, glutatyon (GS)' nun tükenmesine neden olarak, CP kaynaklı hücre toksisitesini arttırmaktadır (Adams ve Klaidman, 1993; Kawabata vd., 1990).

2.4.2 Siklofosfamidin yan etkileri, kemik iliği ve kan hücrelerine etkisi

Siklofosfamid kaynaklı yan etkiler ilk olarak 1960' da bildirilmiştir. İlk bildirilen yaygın ve hafif klinik yan etkileri arasında; mide bulantısı, ateş, kusma, yorgunluk, yüzde şişme, saç dökülmesi, geçici kemik iliği baskılanması, gastrointestinal bozukluklar, immün sistemin baskılanması sebebiyle gelişen enfeksiyonlar ve alerjik reaksiyonlar örnek olarak verilebilir (Ahmed ve Hombal, 1984; Hansen vd., 1995).

Ayrıca doza bağımlı olarak ortaya çıkan çok daha ciddi yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar; nefrotoksisite (Shteht vd., 2018), hepatoksisite (Hamzeh vd., 2018), kardiyotoksisite (Slordal, 2006; Floyd, 2005; Cengiz, 2018) gonadal toksisite (Atalay, 2014; Kanno, 2009), myelotoksisite (Gözüoğlu, 2021) gibi çoklu organ hasarlarıdır. Ek olarak doz arttırımına bağlı hipotroidi ve sarılık ender gelişen olgular olarak sunulmuştur (Kayaalp, 2017). CP' nin metabolitlerinden olan ACR' nin idrar kesesinin nemli dokusu, mukozada toksik etki yarattığı 1988 yılında Luce ve Simons tarafından kanıtlanmıştır.

Tüm bu yan etkilere ek olarak, CP' nin ürettiği karbon iyonlarının, nükleik asitlerin ve proteinlerin merkezlerinde yer alan elektronları ile tepkimeye girmesiyle mutasyonlara, mikronükleus indüklenmesine ve ROS' nin oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (Korkmaz vd., 2007; Çelebi vd., 2020). Oluşan oksidatif stresin ise hayati öneme sahip organların dokularında, lipid peroksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (Sulkowska, 1998; Ayhanci vd., 2009; Abraham ve Isaac, 2011; Sakthivel ve Guruvayoorappan, 2014).

Kemik iliği stem hücrelerinden köken alan T ve B lenfositlerin CP' nin metabolitlerinden etkilemesinden dolayı, CP' nin hücreyel ve humoral bağışıklığı baskıladığı da görülmüştür (Watson ve Notley, 1973; Derici vd., 2008; Saruhan ve Dereli, 2014). İmmün sistem, hücre hasarı meydana geldiğinde tümör nekroz faktör (doğal immünite mediatörü) üretimini aktive edip apoptoz yoluyla (programlanmış hücre ölümü) hasarlı hücreyi yok edebilir (Jaeschke ve Lemasters, 2003; Adrain ve Martin, 2001; Derici vd., 2008; Cengiz vd., 2020). Fakat immünosupresif etkiye sahip CP nedeniyle hasarlı hücre fark edilemez. Bu da ikincil malingniteye neden olabilir. Ayrıca bağışıklığı baskılamaya bağlı olarak lökopeni, lenfopeni, trombostopeni gelişebilmektedir. Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda CP uygulamasından sonra lökosit (WBC), trombosit (Plt) ve kemik iliği çekirdekli hücre (KİÇH) sayılarının önemli ölçüde azaldığı ve hematoksite geliştiği gözlenmiştir (Xie, 1985; Cengiz vd., 2018). Bu etkiler doz arttırımı ile birlikte daha ciddi halde alabilir (Turk ve Parker, 1982; Kalaycıoğlu vd., 1995; Cingi vd., 1996).

Siklofosfamidin sitotoksik etkilerine oldukça duyarlı hücrelerden biri de hızlı bölünen kemik iliği hücreleridir. CP kullanımı sonucunda gelişen en belirgin toksisite miyelosupresyondur (kemik iliğinin baskılanması) ve bu doz bağımlıdır (Yıldız ve Gözüoğlu, 2021). Deng vd., 2010 yılında yaptığı bir çalışmada DNA hasarına bağlı olarak 200 mg/kg CP verilen hayvanlarda KİÇH' ne ait TUNEL Testi ile tespit edilen değerlere bakılarak kemik iliğinde baskılanma olduğu sonucuna varmıştır.

Kemoterapi için CP kullanılan bireylerde, sitotoksik etkileri önlemek adına, bazı koruyucu ajanlar, antioksidanlar kullanılmalıdır (Ayhanci vd., 2016; Ayhanci vd., 2019).

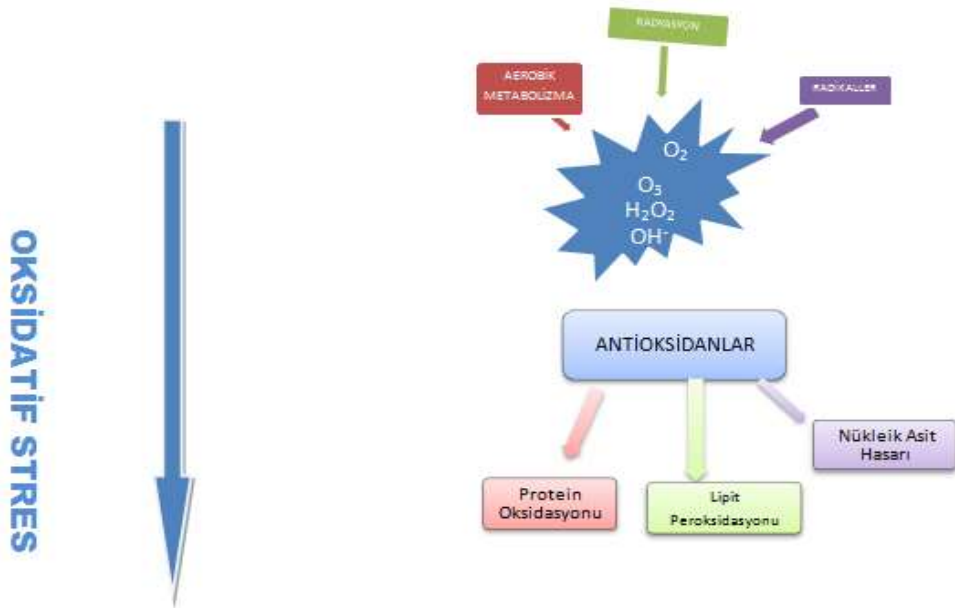
2.5. Antioksidanlar

Antioksidanlar, canlı metabolizmasının kimyasal süreçleri sonucu oluşan serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin birinin ya da her ikisinin oluşumunu engelleyebilen, sebep oldukları hasarı azaltabilen veya yok edebilen, vücudun detoksifikasyonunu sağlayan, savunma sistemleridir (Yılmaz, 2010; Karabulut ve

Gülay, 2016). Antioksidanlar vücut tarafından sentezlenebilmekte veya gıdalarla ve takviye olarak alınabilmektedir. Antioksidanların çalışma mekanizmasında, hidrojen atomlarını paylaşma ve radikallerin reaktiflik özelliklerini, kendilerini okside ederek baskılama vardır. Serbest radikalleri dört farklı mekanizma ile etkisizleştirebilirler (Young ve Woodside, 2001; Memişoğulları, 2005).

Bu mekanizmalar (Şekil 2.4.);

- **Scavenging (temizleme) etkisi;** Bu özellikleriyle, daha az elektron taşıyan bir maddeye dönüşmüş oksidanları zayıf bir molekül haline dönüştürürler. Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.
- **Quencher (baskılama) etkisi;** Oksidan maddeler ile bir hidrojenlerini paylaşarak onları non-reaktif hale getirirler ve genelde bu etki reaktif oksijen türlerini yakalama özelliğine sahip olan flavonoidler ve vitaminler tarafından gerçekleştirilir.
- **Onarım etkisi;** Serbest radikallerin sebep olduğu hasarları onarırlar.
- **Zincir koparma etkisi;** Serbest oksijen radikallerini bağlayarak işlevlerini engellerler. Albumin ve bilirubin zincir kırıcı etki gösterirler (Altınışık, 2000; Memişoğulları, 2005; Valko vd., 2007).



Şekil 2.4. Antioksidanların koruyucu ve önleyici etkileri (Anonim)

2.5.1 Antioksidanların sınıflandırılması

Antioksidanlar doğal antioksidan olarak endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılır (Akkuş, 1995; Young ve Woodside, 2001).

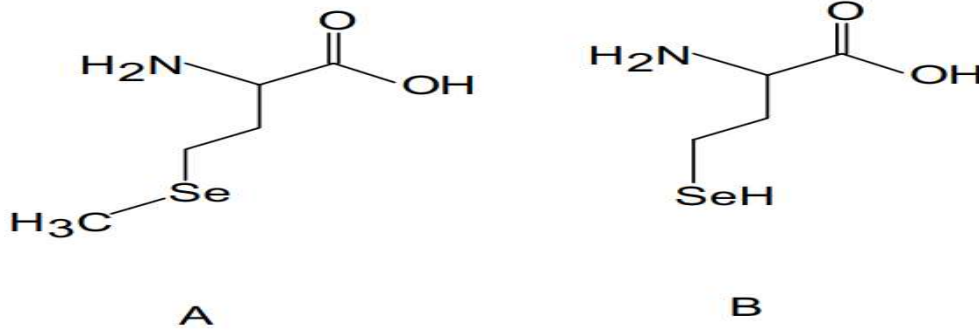
Endojen antioksidanlar grubunda bulunan glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz, katalaz enzimatik antioksidan savunma sistemi üyeleridirler. Enzimatik olmayan antioksidanlara örnek; glutatyon, melatonin, koenzim Q, selenyum, albumin, bilirubin, α -lipoikasit. Bu savunma sisteminin en etkilileri süperoksit dismutaz, katalaz ve GPx' dir. (Karabulut ve Gülay 2016; Aydemir ve Sarı, 2009).

Eksojen antioksidanlar vitaminler ve ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılır. Vitamin A, C, E ve B₉ vitamin eksojen antioksidanlara örnek; sitokinler, barbitüratlar, demir şelatörleri, recombinant süperoksit dismutaz, trolox-C ilaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlara örnektir.

2.6. Selenyum (Se)

Selenyum (Se) atom numarası 34, kütle numarası 78,96 olan, periyodik cetvelin 4. periyodunun 6A grubunda yer alan, insanlar ve hayvanlar için gerekli bir eser elementtir. İlk kez 1812' de Jöns Jakob Berzelius ve Johan Gottlieb Gahn tarafından keşfedilmiştir. Standart aminoasit serinin, bir proteinin yapısına katıldıktan sonra değişim reaksiyonu ile türemiş hali selenosistein (Sec), oksijenden daha çok selenyum içermektedir. Selenosistein glutatyon peroksidaz enziminde ve diğer pek çok proteinde yer alır (Brown ve Arthur, 2001). Hem ökaryotlarda hem de prokaryotlarda mRNA' da UGA (durdurma) kodonunu, 21. proteinojenik aminoasite yönlendirebilen SECIS elemanı (selenocysteine insertion sequence) olarak bilinen bir nükleotid dizilimi, selenosisteini proteinlere dahil edebilmektedir (Walczak vd., 1996; Lobanov vd., 2010; Serrão ve Scortecci, 2020). Memeli sistemlerinde esas olarak selenyum, selenosistein (Şekil 2.5. B) bulunduran,

selenoproteinler şeklinde işlev görmektedir. İnsanlar tarafından alınan Se' un baskın formu selenometiyonindir (Şekil 2.5. A).



Şekil 2.5. Selenomethionin (A) ve selenosisteinin (B) kimyasal yapısı (Novotny, 2010).

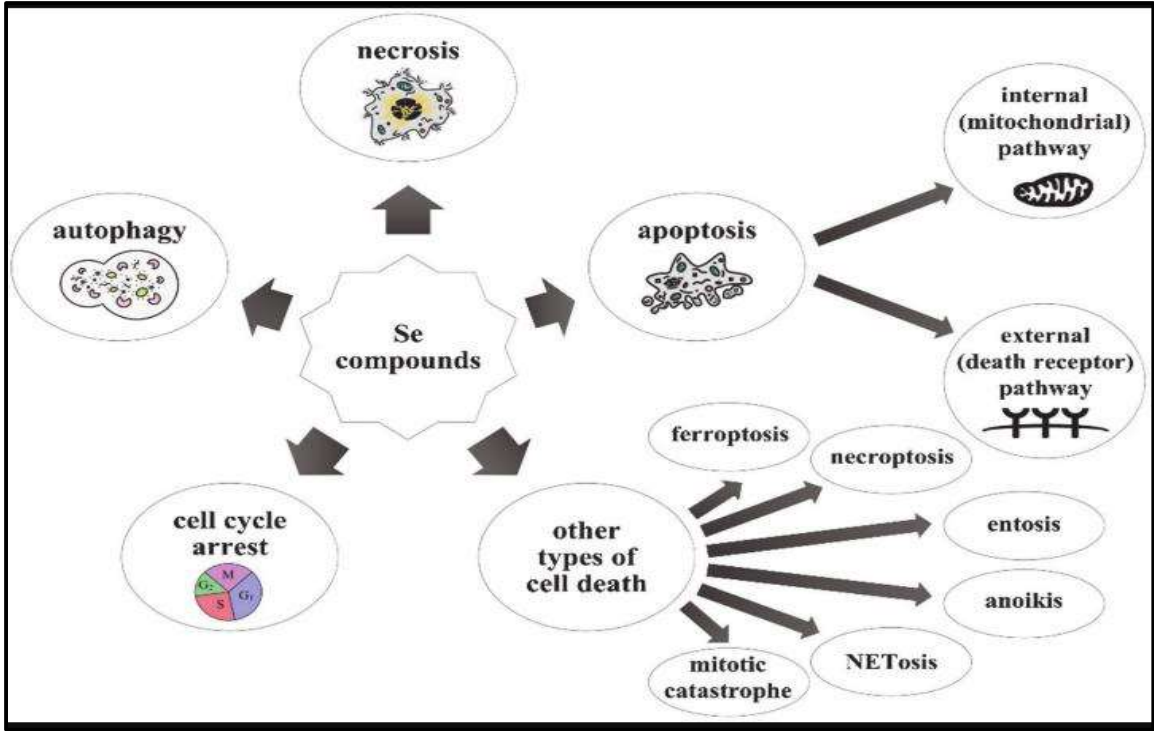
İnsan vücudunda; antioksidan enzimler (glutayon peroksidazlar), antioksidan proteinler (selenoprotein P ve W) ve diğer metabolik enzimler şeklinde, fonksiyonlarına göre sınıflandırılan 25 selenoprotein bulunmaktadır (Holben ve Smith, 2019).

Selenyumun, DNA hasarının azaltılmasında, oksidatif stresi düşürmesinde, kanser riski üzerindeki azaltıcı etkisinde, immunsistem düzenleyici antioksidan oluşunda, selenoprotein olarak ilgisi olduğu görülmüştür (Rayman, 2005; Tinggi, 2008; Tran vd., 2007; Navonty vd., 2010; Sen ve Chakraborty, 2011; Jin vd., 2021).

Vücudun serbest radikallere karşı ürettiği birinci basamak antioksidanlardan (enzimatik) GPx' ın, kofaktörü olarak görev yapan Se, bu antioksidan enzimin aktivitesini artırarak, ROS üretimini engellemektedir (Akyıldız vd., 2014; Kim, 2014; Roman vd., 2014).

Selenyum, deneysel demans kaynaklı beyin ve kan oksidatif yaralanmalarına ve apoptoza karşı sitokin üretimi, vitamin E, glutatyon konsantrasyonları ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin düzenlenmesi yoluyla koruyucu etkiler yaratmaktadır (Demirci vd., 2017; Güneş, 2009). Se' un kanser tedavisinde özellikle kanser hücrelerinde oluşturabileceği apoptotik, otofajik ve patolojik nekrotik etkileri Şekil 2.6' da anlatılmaktadır (Radomska vd., 2021; Jiang vd., 2001).

Ancak Se' un antioksidan etkisinden yararlanabilmek için düşük derişimlerde olması gerekir. Aksi takdirde insanlarda ve sıçanlarda yüksek derişime sahip Se kullanıldığında toksik etkilere sebep olduğu görülmektedir (Reid vd., 2004). Sağlıklı bir yetişkin için önerilen mevcut günlük alım miktarı 55 µg'dir (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, 2000).



Şekil 2.6. Se içeren bileşiklerin neden olduğu hücre ölümü türleri (Radomska vd., 2021)

İnsanlarda toksik etkiler 300 ila 7500 µg/l arasında değişen kan seviyelerinde görülmüştür (Alexander, 2022). Optimum kullanım değerine yönelik bir çalışmada örnek olarak; CP ile ilişkili hematoksisite ve miyelosupresyona karşı korumada, 1 mg/kg doz Se kullanımının, 0,5 mg/kg doz kullanımına karşı daha etkili olduğu verilebilir. CP kullanım miktarına bağlı olarak da doz ayarlaması yapılabilir (Ayhanci vd., 2019).

2.7. Bor (B)

Bor (B), periyodik cetvelin 3A grubunda yer alan, yarı metal ve yarı iletken özelliğe sahip bir elementtir. Simgesi B' dir. Atom numarası 5, atom ağırlığı 10,81 g/mol' dür. (Matkovich, 1977). Doğada temel formundan ziyade çoğunlukla borik asit (H_3BO_3) ve boraks olarak bulunan B minerali, oksijene yüksek afinite göstermektedir. B' un oksijenle girdiği tepkime sonucu borat oluşur (Duydu vd., 2012; Poslú ve Çebi, 2001).

Tarihte ilk defa 4000 yıl önce Tibet' te ve Babiller tarafından da metallerin eritilmesi için kullanıldığına dair bilgilere rastlanmaktadır. Mezapotamya, Mısır ve 9. yy' da Arap yarımadasında yaşayan uygarlıklarda mumyalama, tedavi, temizlik ve ecza ham maddesi olarak da kullanıldığına dair kanıtlar vardır. B, saf element olarak ilk kez 1808' de Fransız bilim insanı J. Gay-Lussac ve B. Louis Thenard tarafından elde edilmiştir (Gay-Lussac ve Thenard, 1811).

Ülkemizdeki B madenlerinin, Doğu Roma İmparatorluğu zamanından bu yana bilinmekte ve kullanılmakta olduğu düşünülmektedir. Türkiye' de ilk B işletmesinin açılması, Maadin Nizannamesi (1861) ile 1865' de bir Fransız şirketine 20 senelik işletme imtiyazı verilmesiyle olduğu bilinmektedir (Tambay, 2019). B madenlerinin devletçe işletilmesi kararından (1978) bu yana da madencilik, üretim, pazarlama ve yatırım alanındaki tüm çalışmalar Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü tarafından yerine getirilmektedir (Türk, 1981).

2.7.1. Bor' un kullanım alanları

Bor bileşikleri günümüzde, eczacılıkta (bir çok ilacın üretiminde, vitamin takviyesinde), tarımda (zirai zararlılar ile mücadelede, gübre yapımında), sterilizasyon amaçlı temizlik alanında (fungisit, insektisit ve antiseptik gibi çeşitli maddelerin imalatında) ve endüstriyel seramik, cam, metal ve kozmetik üretimi gb. alanlarda kullanılmaktadır (Woods, 1994; Poslú ve Çebi, 2001; Emeksiz Ayrancı, 2005). Tıpta B bileşiklerinin osteoporoz ve romatoid artrit tedavilerinde, kanser tedavisi gibi alanlarda Bor Notron Yakalama Tedavisi (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) ile beyin ırlarının yok edilmesinde, yanık tedavilerinde, yaraların iyileştirilmesinde, mikrop öldürücü olarak lens

solüsyonlarında, merhemlerde, fitillerde, gargaralarda ve göz damlalarında kullanıldığı görülmektedir (Kuru ve Yarat, 2017). B içeren ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylı ‘Bortezomib’ adlı ilaç multiple myelom tedavisinde kullanılmaktadır (Öksüzoğlu ve Kozalak, 2021).

2.7.2. Bor elementinin canlı metabolizması için önemi

Bitkiler için B’ un temel bir mikro element olduğu 1923’ ten beri bilinmektedir. Hayvanlarda ise biyolojik rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmasa da, trigliserid, glikoz, kreatinin, üre, steroid hormon düzeylerini ve çeşitli enzimlerin etkinliğini, çalışmasını (örneğin; oksidoredüktazlar, aldehit dehidrogenazlar, ksantin oksidaz, sitokrom b5 oksidoredüktazlar) değiştirebileceği görülmüştür. Ayrıca antioksidan enzim aktivitelerinde de etkili olduğu, böylelikle dokularda oksidatif hasarı sınırlayarak nekroz gibi anormal patolojik bulguları azaltabileceği bilimsel çalışmalar ile belirlenmiştir (Kuru ve Yarat, 2017; Sarı ve Soysal, 2021; İnce vd., 2010; Alan, 2013; Cengiz, 2008; Durmuş vd., 2018; Tanrıverdi, 2019). Cis-hidroksil grupları içeren şeker, polisakkaritler vb bileşenlerle B’ un reaksiyona girebilmesi, hücre zarı fonksiyonları ve zarın stabilitesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Yeşilbağ, 2008). Bor takviyesi ile tam kan hematokrit ve hemoglobin sayılarını önemli ölçüde artırdığı genel olarak, B’ un hem hematolojik hem de biyokimyasal olaylara etki ederek, hayvanların mineral metabolizmasında önemli bir biyolojik role sahip olması hipotezini destekleyen çalışmalar da vardır (Kurtoglu vd., 2005).

Sıçanlarda 200 ila 9000 ppm arasında verilen dozlarda bel omurları üzerinde yapılan ezme kuvvetine karşı gösterilen direnç kuvvetini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada her bir doz karşılığında yaklaşık % 10 omur kemiklerinde direnç kuvvetinin arttığı görülmüş, iskelet sistemi sağlığı için B’ un önemi vurgulanmıştır (Chapin vd., 1998). Bir başka çalışmada ise, eksikliğinde beyin fonksiyonlarında azalmaya bile sebep olduğundan bahsedilmiştir (Penland, 1998). B’ un antitümör, antikanser etkisi de vardır. (Ayodele, 2016). Ayrıca B’ un bir iz element olarak insan vücudu için önemli olduğu da vurgulanmaktadır (Demirtaş, 2010).

Hem kültürlenmiş meme hem de kültürlenmiş prostat kanseri hücrelerinde borik asit tedavisi sonrası. artan kaspaz-3 ile birlikte fosforlanmış fokal adezyon kinazda meydana gelen 4 kat azalma ile apoptozin indüklendiği görülmüştür (Wallace,2008).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sayısal bilgilerine göre B, insan vücuduna günlük yaklaşık 0,2-0,6 mg içme suyundan, 0,44 µg hava yoluyla 1-2 mg diyetle alınmaktadır (Boron,1998; Sungur ve Okur, 2009; Sarı ve Soysal, 2021; Culver, 1994; Deliboran, 2020). İnsanlar arasında B' un yeterli günlük alım düzeyi henüz belirlenememiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile insanlar için gerekli düzeyin en az 0,5 mg/gün olduğu varsayılmaktadır (Nielsen vd., 1988). Günümüzde The Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (ABD) tarafından 18 yaş üstü yetişkin insanlarda B için tolere edilebilir en yüksek düzeyin (UL) 20 mg/gün olduğu bildirilmektedir. Kaza sonucu zehirlenmelerden elde edilen verilere dayanarak borik asitin öldürücü dozu bebekler için 3000-6000 mg, yetişkinler için 15000-20000 mg olarak bildirilmiştir (Bakirdere vd., 2010). İnsan vücudundaki B düzeyi 3–20 mg/kg olup kemiklerde, tırnaklarda, parmaklarda ve saçta yüksek konsantrasyonda bulunabilmektedir (Şaylı, 2000; Yeşildağ, 2008; Russel vd., 2001).

Bor sindirim ve solunum yoluyla alındığında % 100 emilmekte ve vücutta çok hızlı yayılmaktadır. Vücuda alındıktan sonra ise, antioksidan özellikleri ve antioksidan savunma sistemi güçlendirici özellikleri ile bilinen borik asite dönüşmektedir (Jansen vd., 1984). % 92-96' sı alındıktan 24 saat sonrada, hiç değişmeden idrarla atılmakta ve 3–7 gün içinde de vücuttan tamamen elimine olmaktadır. İntravasküler aralıkta serum proteinlerine affinitesi güçlü olmayan borik asitin atılımı glomeruler filtrasyonla olmaktadır (Naghii ve Samman, 1997). İnsanlarda ve hayvanlarda borik asit kısa sürede vücuttan uzaklaştırıldığından dolayı, toksik etkisini çok yüksek miktarlara maruz kalındığında gösterir. B, insan vücudunda toksik değildir (Alan, 2013).

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Deneyisel çalışmamızda 200-250 gram ağırlıkta, sağlıklı 3 aylık Spraque- Dawley cinsi albino erkek sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanların tamamı Kobay A.Ş. den temin edildi. Deney Hayvanları Kullanımı Etik Kurulu standart ve kurallarına uygun olarak enjeksiyondan önce bir haftalık karantinaya alındı ve deney süresince 12:12 aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, sıcaklığı (22 °C) ve nemi (% 45-50) otomatik olarak ayarlanmış odalarda , polikarbonat şeffaf kafeslerde barındırıldılar (Wolfensohn ve Lloyd, 2013). Gerekliği kadar pellet yem ile beslendi ve suları verildi. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 776-2/2022 nolu kararı ile alınan resmi izin sonrası yapılmıştır. Karar örneği ektedir.

3. 2. Deney Grupları

Deney hayvanları randomize bir seçim ile, kontrol grubu dahil toplam 6 gruba (n=6) ayrıldı (Çizelge 3.1.) (Ankaralı ve Ankaralı, 2019).

Bunlar:

Grup 1 (Kontrol grubu): Her hayvana 0.5 ml SF enjekte edildi.

Grup 2: Her hayvana 200 mg/kg tek doz CP enjekte edildi.

Grup 3: Her hayvana 20 mg/kg B enjeksiyonu yapıldı.

Grup 4: Her hayvana 1,5 mg/kg Se enjeksiyonu yapıldı.

Grup 5: 200 + 20 mg/kg CP+B enjeksiyonu yapıldı.

Grup 6: 200 + 1,5 mg/kg CP+Se enjeksiyonu yapıldı.

Çizelge 3.1. Uygulanan CP, Se ve B' un gruplara göre dağılımı

Dozlar/Gruplar	SF	200 mg/kg CP	20 mg/kg B	1,5 mg/kg Se
1. Grup (Kontrol)	+			
2. Grup		+		
3. Grup			+	
4. Grup				+
5. Grup		+	+	
6. Grup		+	+	+

Deney gruplarına 200 mg/kg CP, 20 mg/kg B ve 1,5 mg/kg Se' un uygulanması çizelge 3.2. göre yapılmıştır.

Çizelge 3.2. Siklofosamid, selenyum ve borun gruplara uygulanma biçimi

GÜN VERİLEN MADDE	1	2	3	4	5	6	7
Kontrol	SF	SF	SF	SF	SF	SF	x
CP	SF	SF	SF	CP+SF	SF	SF	x
B	B	B	B	B	B	B	x
Se	Se	Se	Se	Se	Se	Se	x
CP+B	B	B	B	CP+B	B	B	x
CP+Se	Se	Se	Se	CP+Se	Se	Se	x

3.3. Kimyasal Maddeler ve Enjeksiyonları

Deneyde intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan CP (Sigma C0768-10G, Amerika) ve i.p olarak uygulanan Se (Sigma 209643-50G, Amerika) ve % 99,5 saflıkta borik asit (H_3BO_3 , CAS no:100043-35-3, KİMETSAN, Türkiye) ticari olarak temin edildi. Deneylerimizde CP' nin 200 mg/kg' lık, Se' un (1,5 mg/kg) ve B' un (20 mg/kg) tek dozu kullanıldı (Bkz. Çizelge 3.2.). Sıçanlarda Se' un i.p letal dozu (LD_{50}) mg/kg olarak

belirlenmiştir (Mahamat ve Altıntaş, 2020; Reid vd., 2004). Deney gruplarına uygulanan 20 mg/kg B, The Food and Nutrition Board of The Institute of Medicine (2001) ve The Institute of Medicine (2001) verilerine göre seçilmiştir (Trumbo vd., 2001).

Siklofosfamidin 500 mg' ı, 25 ml bidistile suda çözdürülerek 25 ml/500 mg CP içeren stok çözeltisi Se' un 150 mg' ı, 50 ml serum fizyolojikte (SF) eritilerek stok Se çözeltisi ve B' un 1000 mg' ı 50 ml SF' de eritilerek stok B çözeltisi hazırlanmıştır. Bu hazırlanan kimyasal çözeltiler ve kontrol grubundaki sıçanlara uygulanan serum fizyolojik, i.p olarak verilmiştir. Bütün hayvanlar ilk enjeksiyonlarından ve sakrifikasyonlarından önce tartılarak, ağırlıkları kayıt edilmiştir.

Siklofosfamid, 2. Gruba 200 mg/kg tek doz halinde sadece 4. Gün verilmiştir. Bu gruptaki ratlara diğer günler i.p. olarak serum fizyolojik uygulanmıştır. CP+Se ve CP+B uygulanan gruplarda, Se ve B' un enjekte edilmesine, CP enjekte edilmeden 3 gün önce başlanmış ve enjeksiyona deneyin bitimine kadar devam edilmiştir. CP ile birlikte verilen Se 1,5 mg/kg' lık, B ise 20 mg/kg' lık dozlarda kullanılmıştır. (Bkz. Çizelge 3.2.). 7.gün hayvanlara anestezi uygulanarak kan ve kemik iliği örnekleri alınmıştır (Ayhanci vd., 2019).

3.4.Anestezi ve Cerrahi Uygulamalar

Tüm deney aşamaları steril/aseptik bir ortamda, tek kullanımlık steril cerrahi araç-gereçler kullanılarak gerçekleştirildi (Ergün, 2010).



Şekil 3.1. Hemotolojik değerlerin tespiti için hazırlık

Ketamin/ksilazin (50/10 mg/kg) uygulanarak anestezi edilen hayvanlardan, kan alımı intrakardiyak/kalp içi enjeksiyon ile yapıldı. Alınan kan numunelerinin 1/5' lik kısmı, kan sayımı için içinde antikoagülan bulunduran EDTA' lı tüplere konuldu (Şekil 3.1.). Hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi için Hemavet-850 model kan sayım cihazının sıçan kalibrasyonunda sayımı yapıldı.



Şekil 3.2. Kemik iliği çekirdekli hücrelerin izolasyon basamakları

Kan alımının ardından, hafif ketamin/ksilazin anestezisi altında sakrifiye edilen hayvanların sol uyluk kemiği, kaslarından temizlenerek ortaya çıkarıldı. Kemik, iki ucundan kesildi. Kesilen parça bir pens yardımı ile tutuldu. Femurun bir ucundan basınçla SF, enjekte edilerek kemik iliğinin tamamının tüpe geçmesi sağlandı. Toplam 5 ml SF+kemik iliği içeren numune, dereceli tüpte homojen bir dağılım gösterebilmesi için aynı enjektör ile köpürtmemeye dikkat edilerek, bir kaç defa çekilip aynı dereceli tüpe boşaltıldı. Bu numuneden 0,5 ml enjektör ile çekilip santirifüj için tüpe alındı.

Kemik iliği içeren tüpler, 3000 devirde 5 dakika santrifüj sonrası süpernatant enjektör ile alındı. Dereceli tüpte 0,5 ml SF ile hücreleri içeren bu karışım tekrar pastör pipet ile bir kaç kez çekilip boşaltılarak homojen hale getirildi (Şekil 3.2). KİÇH' de kan sayım cihazında sayılarak elde edilen veriler kaydedildi (Ayhanci vd., 2008; Cengiz, 2018).

3.5. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmalarımızın sonunda ulaşılan verilerin anlamlandırılmasında, SPSS 18.0 Windows versiyonu paket programı kullanılmıştır. Bu program Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi' nin lisanslı programıdır.

Periferik kan hücreleri (eritrosit, lökosit ve platelet) ve KİÇH' i sayımlarından elde edilen veriler ile gruplar arasındaki farklılık durumları Kruskal Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks ile değerlendirilmiştir. Sürekli nicel veriler n , ortalama ve standart sapma halinde, nitel veriler ise n , ortanca değer, 25. ve 75. yüzdelik değerler halinde ifade edilecektir.

Tüm istatistiksel uygulamalar sonucunda sayısal değerler anlamlılık düzeyi /kritik p değeri (p) rastlantısal olaylardan bağımsız olduğunu ispat edebilmek için, ortaya çıkan deney grupları arasındaki farklar $p < 0.001$ olduğunda istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

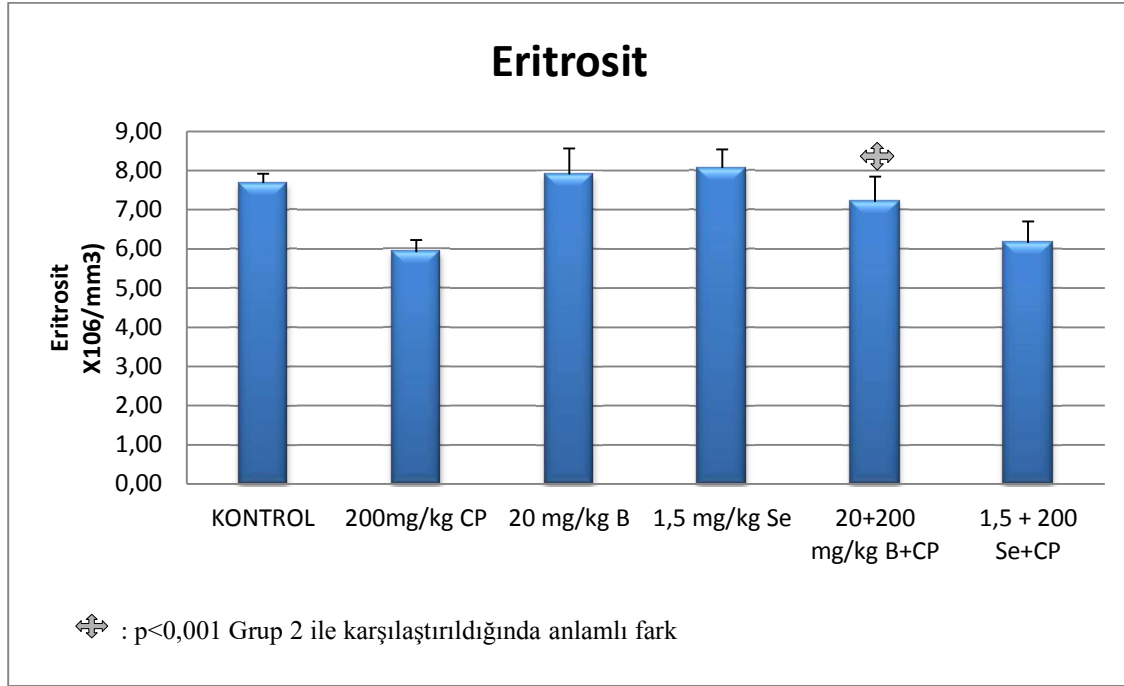
4.1. Fizyolojik Bulgular

Bu çalışmanın fizyolojik bulgularında; CP toksisitesine karşı uygulanan Se (1.5 mg/kg) ve B (20 mg/kg) dozlarının eritrosit (RBC), lökosit (WBC), platelet (Plt), kemik iliği çekirdekli hücreleri (KİÇH), hemoglobin (Hb) ve hematokriteye (Htc) ait hematolojik parametrelerindeki değişiklikleri ile ilgili veriler sunulmuştur (Çizelge 4.1). Çalışmada oluşturulan Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: 200 mg/kg CP, Grup 3: 20 mg/kg B, Grup 4: 1,5 mg/kg Se, Grup 5: 200 mg/kg CP+20mg/kg B, Grup 6: 200 mg/kg+1,5 Se' dan elde edilen hemotolojik parametreler değerlendirildiğinde WBC, Plt, ve KİÇH verilerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.1.)

Çizelge 4.1. Parametreler ile gruplar arasındaki istatistiksel anlamlılık

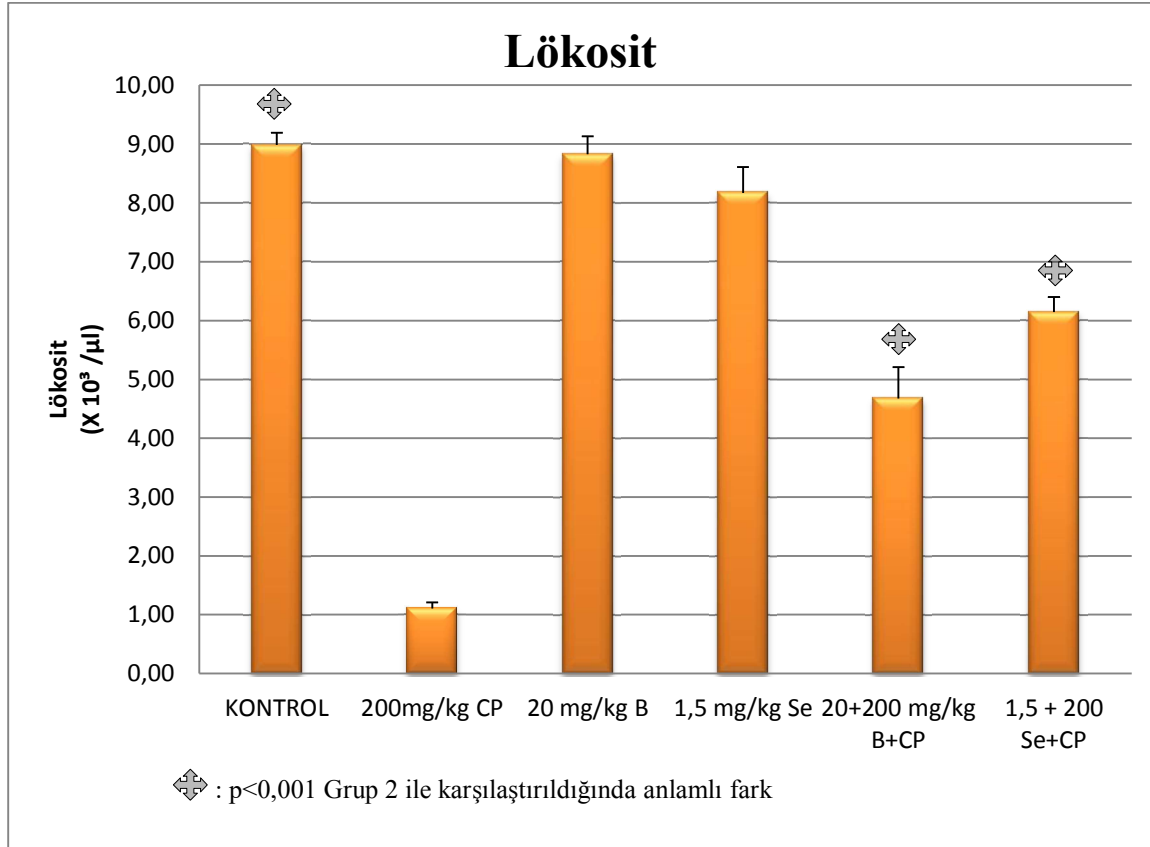
Değişkenler	Gruplar	N	Mean±Std. Deviation	Median (25%-75%)	P	Pairwise Comparisons
Lökosit	1_KONTROL	6	8,98±0,21	9,00 (8,89-9,14)	<0,001	1-2, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6, 5-6
	2_200mg/kg CP	6	1,10±0,10	1,11 (1,04-1,19)		
	3_20 mg/kg B	6	8,83±0,30	8,93 (8,70-9,00)		
	4_1,5 mg/kg Se	6	8,17±0,44	8,21 (7,85-8,52)		
	5_20+200 mg/kg B+CP	6	4,68±0,53	4,93 (4,00-5,10)		
	6_1,5 + 200 Se+CP	6	6,15±0,26	6,14 (6,01-6,34)		
Trombosit	1_KONTROL	6	697,50±42,07	698,50 (674,00-719,00)	<0,001	1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6
	2_200mg/kg CP	6	502,33±27,78	498,00 (479,00-529,50)		
	3_20 mg/kg B	6	699,33±27,21	701,00 (672,50-717,00)		
	4_1,5 mg/kg Se	6	722,33±51,48	701,00 (681,50-779,00)		
	5_20+200 mg/kg B+CP	6	614,33±41,37	611,00 (591,50-632,50)		
	6_1,5 + 200 Se+CP	6	650,33±25,75	648,00 (632,50-676,00)		
Kemik iliği	1_KONTROL	6	38,40±1,18	38,40 (37,29-39,36)	<0,001	1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6
	2_200mg/kg CP	6	2,81±0,27	2,85 (2,50-3,08)		
	3_20 mg/kg B	6	37,10±1,81	37,55 (34,92-38,75)		
	4_1,5 mg/kg Se	6	37,77±1,12	38,04 (36,67-38,81)		
	5_20+200 mg/kg B+CP	6	17,75±1,19	18,04 (16,71-18,75)		
	6_1,5 + 200 Se+CP	6	18,45±0,91	18,37 (17,89-19,41)		
Eritrosit	1_KONTROL	6	7,68±0,24	7,65 (7,45-7,93)	<0,001	1-2, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 3-6, 4-5, 4-6, 5-6
	2_200mg/kg CP	6	5,92±0,31	5,81 (5,74-6,10)		
	3_20 mg/kg B	6	7,90±0,66	7,94 (7,18-8,53)		
	4_1,5 mg/kg Se	6	8,06±0,48	7,99 (7,73-8,40)		
	5_20+200 mg/kg B+CP	6	7,20±0,64	7,30 (6,67-7,79)		
	6_1,5 + 200 Se+CP	6	6,15±0,55	6,20 (5,90-6,57)		
Hemoglobin	1_KONTROL	6	15,02±0,57	15,05 (14,69-15,53)	<0,001	1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6
	2_200mg/kg CP	6	12,38±0,62	12,30 (11,78-13,05)		
	3_20 mg/kg B	6	15,10±0,57	15,15 (14,55-15,48)		
	4_1,5 mg/kg Se	6	15,02±0,65	15,00 (14,60-15,48)		
	5_20+200 mg/kg B+CP	6	11,64±1,37	11,55 (10,26-12,98)		
	6_1,5 + 200 Se+CP	6	11,70±0,83	11,50 (11,09-12,37)		
Hematokrit	1_KONTROL	6	42,47±2,26	42,40 (40,20-44,90)	<0,001	1-2, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6
	2_200mg/kg CP	6	32,50±2,47	33,30 (30,10-34,40)		
	3_20 mg/kg B	6	42,98±1,51	43,15 (41,85-43,75)		
	4_1,5 mg/kg Se	6	43,47±1,66	44,30 (41,70-44,65)		
	5_20+200 mg/kg B+CP	6	32,72±2,50	33,00 (30,40-34,67)		
	6_1,5 + 200 Se+CP	6	32,15±1,61	31,99 (30,80-33,88)		

Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks. Median (%25-%75)



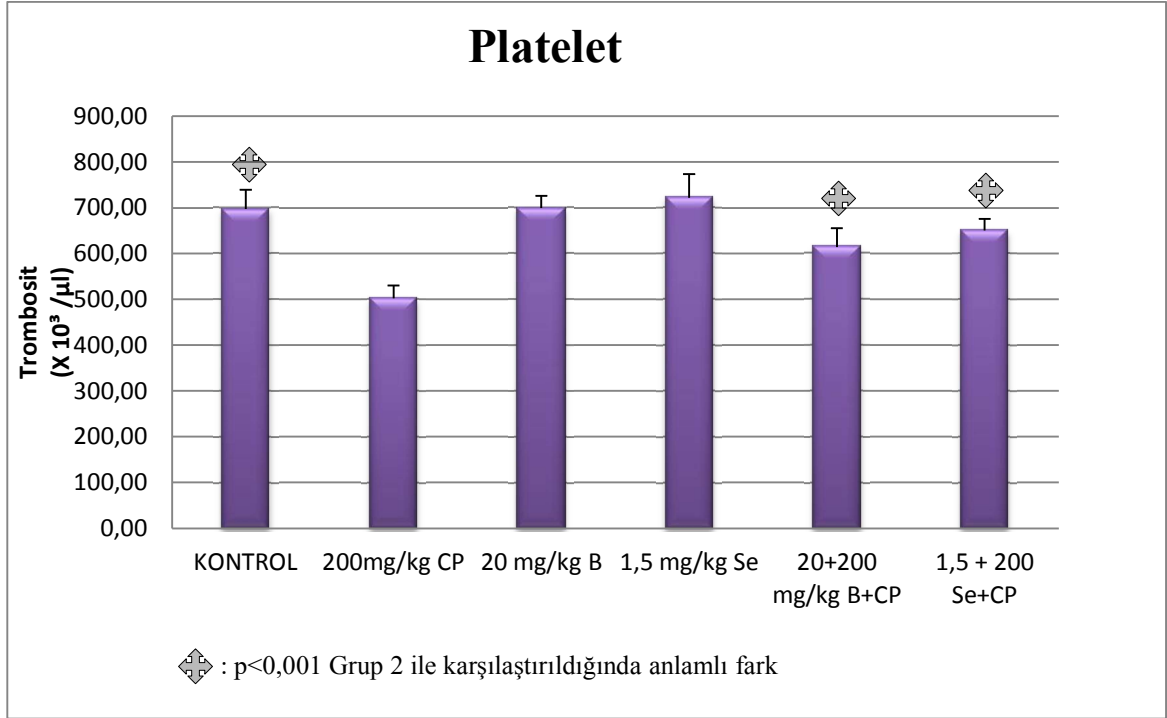
Şekil 4.1. Deney grupları ve kontrol grubunun eritrosit değerleri dağılımı

Kontrol grubu ile CP grubunun RBC değerleri karşılaştırıldığında (Şekil 4.1.), CP verilen gruba ait RBC değerinde ~% 22 azalma olduğu görülmektedir. Yeşildağ, (2012)'nin çalışmasında CP' nin doz artışına bağlı, kan değerlerindeki düşüşe benzer durum bu çalışmada da görülmüştür. Kontrol grubu ile sadece B verilen grup için değerlere bakıldığında RBC verilerinin yakın olduğu ve B'un toksik etki yaratmadığı görülmektedir. Bu bulgular Alan, (2013)'nin çalışmasında yer alan B' un antioksidan etkisi ve toksik olmayan ajan verilerine uygundur. B+CP verilen grubun RBC değeri, CP verilen grup ile karşılaştırıldığında ~ % 21 artış göstermiştir. Bu değer kontrol grubuna yakındır. Bu parametre için CP ve B+CP grupları arasında istatistiksel önemli ileri anlamlılık bulunmuştur ($p<0,001$). Sadece Se verilen gruba ait RBC verileri, kontrol grubunun verilerinden ~% 4 fazla bulunmuştur. Bu durum, Se'un kendi başına RBC değeri üzerinde olumlu yönde etkili olduğu anlamına gelebilir. CP verilen grubun değerleri CP+Se verilen grup ile karşılaştırdığımızda ise RBC değerinde ~% 3,8 artış olduğu belirlenmişse de bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.



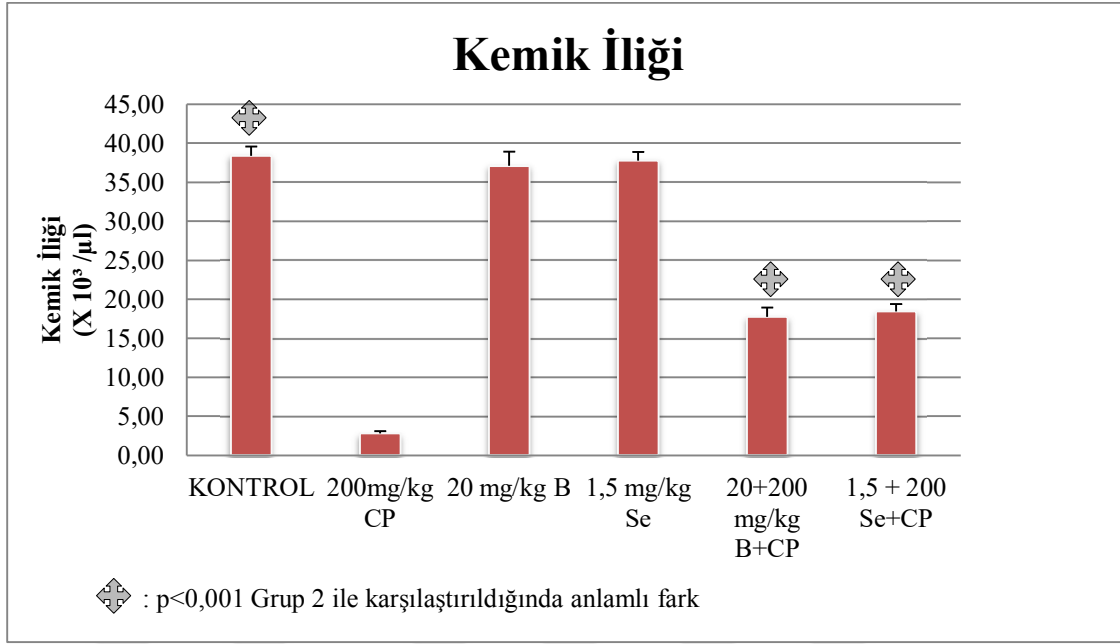
Şekil 4.2. Deney grupları ve kontrol grubunun lökosit değerleri dağılımı

Deney hayvanlarına ait hematolojik parametrelerin WBC değerleri, CP' nin bağışıklık sistemi baskılayıcısı olduğu, doza bağlı olarak daha uzun süre lökopeniye neden olduğu rapor edilmiştir (Cingi vd., 1996). 200 mg/kg CP verilen deney grubu ile kontrol grubu sayısal WBC değerleri karşılaştırıldığında önemli derecede bir azalma olduğu (~% 88) Şekil 4.2.' de görülmektedir ($p<0,001$). CP grubunda görülen lökopeniye karşılık B+CP verilen grupta yaklaşık 4 kat WBC değerinde artış görülmüştür. Ayrıca CP+Se verilen grupta WBC değerinin yaklaşık 5 kat arttığı görülmektedir (Bkz. Şekil 4.2.). B+CP ve Se+CP verilen grupların ayrı ayrı CP grubu ile WBC sayısı değerleri için karşılaştırılmasında istatistiksel olarak da anlamlı bir fark (Bkz. Çizelge 4.1.) ve önemli bir ilişki olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Ayhanci vd., (2019)' nin çalışmasında 150 mg/kg CP nedeni miyelosüpseniyona karşı kullanılan 0,5 ve 1 mg/kg Se 'un oluşturduğu miyeloprotektif etki, çalışmamızda kullanılan 1,5 mg/kg Se nedeni gelişen miyeloprotektif etkiyi desteklemektedir. B+CP ve Se+CP gruplarının kendi aralarında WBC sayıları bakımından karşılaştırılmalarında CP nedeni lökopeniyi önlemede Se'un daha etkili olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).



Şekil 4.3. Deney grupları ve kontrol grubunun trombosit değerleri dağılımı

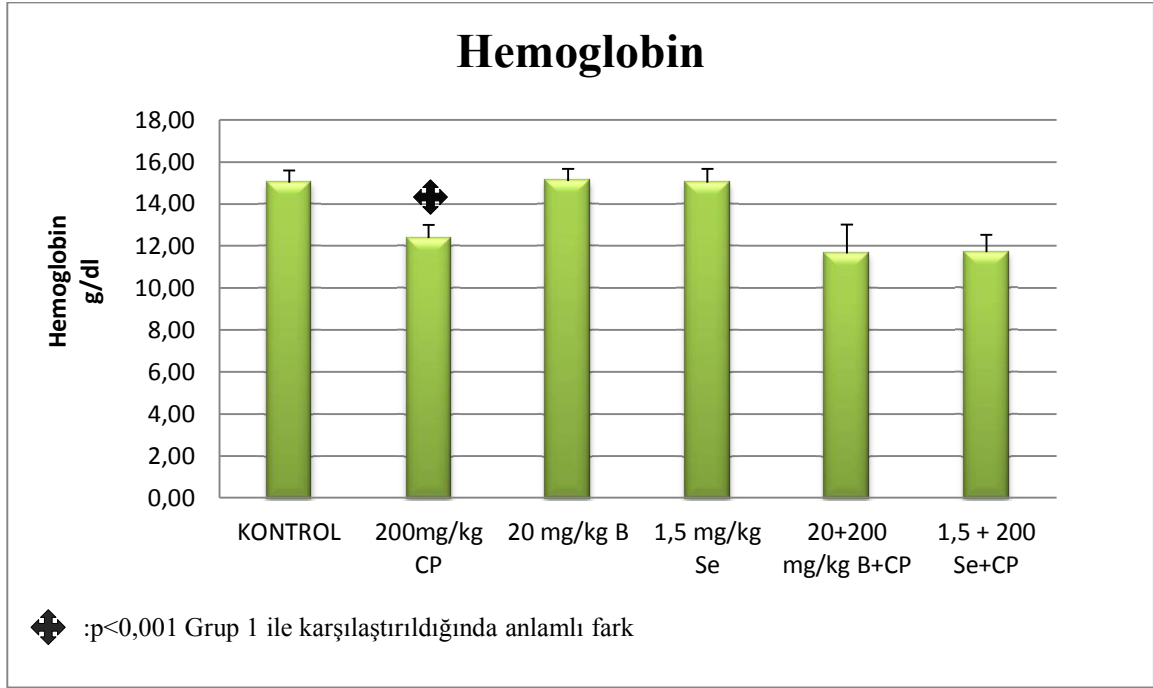
Kontrol ve CP gruplarının ortalama Plt değerleri karşılaştırıldığında CP grubunun Plt değerinde ~ % 28 oranında bir azalma olduğu görülmüştür (Şekil 4.3.). Bu düşüş CP'nin neden olduğu trombositopeniyi işaret etmektedir (Akçasu vd., 1992; Cengiz, 2018). Kontrole ait Plt değerleri ile 20 mg/kg B uygulanan gruba ait Plt değerleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Aynı yöntemle 1,5 mg/kg Se verilen gruba ait Plt verileri ile kontrol grubuna ait Plt verileri kıyasladığımızda Se grubunda, Plt değerlerinin kontrole göre ~% 3 oranında yükseldiği görülmüş ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). CP grubu ile B+CP verilen grup karşılaştırıldığında Plt değeri ~% 22 ($p<0,001$) ve CP grubu ile Se+CP verilen grup karşılaştırıldığında ise Plt değeri ~% 29 ($p<0,001$) oranında artış olduğu görülmüştür. Bu şekilde B+CP verilen grubun Plt değeri kontrole göre sadece ~% 11 düşüş göstermektedir. Cengiz vd., (2018) 150 mg/kg CP'nin hemototoksisite ve miyelotoksisite gösterdiğini rapor etmişlerdir.



Şekil 4.4. Deney grupları ve kontrol grubunun kemik iliği çekirdekli hücre sayısı değerleri dağılımı

Parametreler için sıçanların femur kemikleri kesilirken, CP verilmiş Grup 2’ de ki sıçanların kemiklerinin oldukça yumuşadığı ve kesim sırasında parçalandığı gözlemlendi. B+CP ve Se+CP verilen grupların femur kemikleri kesilirken kemiğin sertliğinin kontrol grubuna yakın olduğu görüldü.

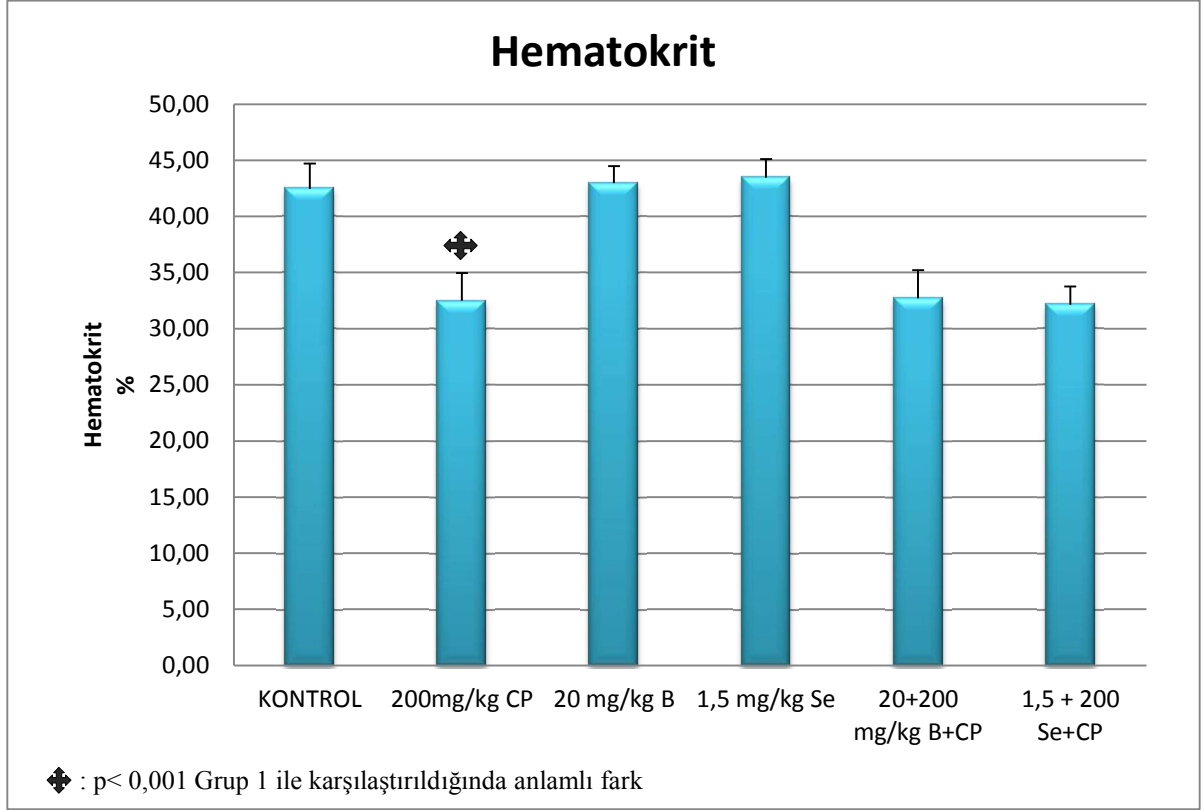
Kontrol grubunun KİÇH sayısı, 200 mg/kg CP enjekte edilen grup ile karşılaştırıldığında CP grubunda KİÇH sayısı kontrole göre yaklaşık ~ % 93 oranında azaldığı görülmüştür (p<0,001). Bu azalma Ayhanci, (1992) ve Cengiz vd., (2018)’in yaptıkları çalışmalarda CP nedenli miyelosupresyon ile ilgili ortaya koydukları bulgularla benzerlik göstermektedir. 20 mg/kg B verilen grup ve 1,5 mg/kg Se verilen grubun KİÇH sayısı, kontrol grubunun sayısal verilerine çok yakındır (p>0,05). B+CP ve Se+CP verilen grupların, 200 mg/kg CP verilen grup ile KİÇH sayısı bakımından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak ileri seviyede önemli bir fark bulunmuştur (p<0,001). B+CP verilen grubun KİÇH sayısı kontrol grubuna göre sadece ~ % 54 düşüşe neden olurken, Se+CP uygulanan gruptaki düşüş ise ~ % 52’ de kalmıştır (Şekil 4.4.). Diğer taraftan B ve Se’un CP ile kombine grupları CP nedenli miyelosupresyonun azaltılmasında yaklaşık % 85 oranında etkili olmuşlardır.



Şekil 4.5. Deney grupları ve kontrol grubunun hemoglobin değerleri dağılımı

Hemoglobin (Hb) değerleri için kontrol grubu, ayrı ayrı Se ve B verilen grupların değerleri karşılaştırıldığında, elde edilen verilerin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Kontrol grubu ile CP grubunun Hb düzeyleri karşılaştırıldığında; CP grubu için Hb değerinde ~ % 18 azalma olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Bu azalma 20 mg/kg B + 200 mg/kg CP ve 1,5 mg/kg Se+200 mg/kg CP verilen gruplarda ise ~ % 22' ye yükselmiştir. Bu çalışmada CP nedenli aneminin azaltılmasında veya önlenmesinde B ve Se'un etkili olamadığı görülmüştür. CP+Se ve CP+B verilen gruplardan elde edilen Hb değerleri karşılaştırıldığında, aralarında sayısal olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Kontrol grubunun verilerinin, diğer grupların verileri ile karşılaştırmasında da önemli bir fark ve istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 4.5.). Çalışmada CP nedenli aneminin azaltılmasında veya önlenmesinde B ve Se' un etkili olamaması bu iki iz elementin veya dozlarının eritropoezi uyaramaması ve/veya kemik iliğindeki depo eritrositlerin periferik kana salınmasını sağlayamamasından kaynaklanıyor olabilir. Gözüoğlu ve Yıldız, (2021)' in çalışmasında da 150 mg/kg CP nedenli periferik kan parametrelerindeki hemoglobin değerlerinin azalmasına karşılık 5 mg/kg Kefir ile kombine CP verilen grupta hemoglobin değerlerinde anlamlı bir yükseliş görülmemişken, doz artışı ile birlikte 10 mg/kg Kefir ile kombine CP verilen grubun hemoglobin değerlerinde artış bulunmuştur. Bu durum B ve Se

dozlarının kontrollü bir şekilde belli oranlarda artırılması ile güçlü bir hematoprotektif etkinlik sağlanabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.



Şekil 4.6. Deney grupları ve kontrol grubunun hematokrit değerleri dağılımı

Hematokrit (Htc) değerleri için kontrol ve 200 mg/kg CP verilen grupları karşılaştırdığımızda CP grubunda Htc değerleri kontrole göre ~ % 23 oranında azalma göstermiştir ($p > 0,001$). B ve Se gruplarının Htc değerleri kontrolle benzerlik göstermektedir ($p > 0,05$). Bununla birlikte 20 mg/kg B ve 1.5 mg/kg Se uygulaması 200 mg/kg CP nedenli Htc miktarındaki azalmaya karşı etkili olamamıştır (Şekil 4.6.). CP nedenli Htc değerlerinin azaltılmasında, B ve Se' un etkili olamaması bu iki iz elementin veya dozlarının eritropoezi uyaramaması ve/veya kemik iliğindeki depo RBC' lerin periferik kana salınmasını sağlayamamasından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim kanın şekilli elemanları olan Htc' in büyük bir kısmını RBC' in oluşturduğu ve bu nedenle Hb ve dolayısıyla RBC seviyelerinin kompanse edilememesi Htc düzeylerinin düşük kalmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan bu iki eser elementin uygulanma süreleri ve kanda yeterli konsantrasyona ulaşma dozları yeterli olmayabilir. Dolayısıyla doz ve deney süresi parametreleri değiştirilerek istenen etkilerin sağlanabileceği ek çalışmalara ihtiyaç vardı.

Çizelge 4.2. CP grubunun B+CP ve Se+CP grubu ile kemik iliği , Lökosit ve Trombosit ortalama değerlerinin karşılaştırılması

GRUPLAR	KEMİK İLİĞİ	<i>p</i>	LÖKOSİT	<i>p</i>	TROMBOSİT	<i>p</i>
2.Grup (CP)	2,81±0,27	***	1,10±0,10	***	502,33±27,78	***
5.Grup (20 mg/kg B+CP)	17,75±1,19		4,68±0,53			
2.Grup(CP)	2,81±0,27	***	1,10±0,10	***	502,33±27,78	***
6.Grup (1,5 mg/kg Se+CP)	18,45±0,91		6,15±0,26			

*** : $p < 0,0001$, ileri derecede önemli fark var

Deneysel verilerimizde sadece Se ve B verilen sıçan gruplarında WBC, RBC, Plt, KİÇH, Hb ve Htc seviyeleri kontrol grubuna çok yakın bulunmuştur. Bu sonuçlar Se ve B minerallerinin verilen dozlarının toksik olmadığı anlamına gelmektedir. Diğer taraftan CP' nin insanlarda ve deney hayvanlarında mielosupresyon ve immünosupresyon yaptığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Nitekim çalışmamızda 200 mg/kg CP verilen sıçanların, WBC, RBC, Plt, KİÇH, Hb ve Htc seviyelerinde kontrol grubuna göre önemli bir düşüş kaydedilmiştir. Se+CP ve B+CP kombine verilen grupların WBC, Plt, KİÇH değerlerinde önemli ölçüde düzelme görülmüştür (Çizelge 4.2.). Ancak Se, istatistiksel olarak önemsiz olmasına rağmen sayısal ifadede B' den biraz daha etkili olduğu görülmüştür.

IARC 2020 raporuna göre kanser hastalarının sayısı, dünya çapında artış göstermektedir. Bu artış daha fazla kanser ilacının üretimini gerektirmektedir. Neoplastik ilaçların üretiminin artması ve ilaca kolay ulaşılabilirlik insan tümörlerinin ilaca karşı direncini de bereberinde getirmektedir. İlaç direnci problemiyle baş edebilmek için özellikle CP gibi alkilliyici ajanları yüksek dozda kullanmak ya da hastalara yoğun terapi uygulamaları gerekmektedir (Caveletti vd., 1986; Osborne 1987; Bruce vd., 1966).

Yüksek dozlarda kullanılan CP' nin, toksik metabolitleri yüzünden dokularda patolojik değişikliklere neden olduğu, normal hücrelerde oksidatif strese bağlı enzim aktivitelerini azalttığı ve hayati organlarda lipid peroksidasyonunu arttırdığı pek çok araştırmada gösterilmiştir (Senthilkumar vd., 2006; Bhat vd., 2018; Ayhancı vd., 2008; Söğüt vd., 2018). Uzun Gören, (2021)' nin çalışmasına konu olan intervenöz olarak verilen terapötik en yüksek doz 200 mg/kg CP' nin yüksek doku tahribatına yol açtığını, bu çalışmada elde ettiğimiz KİÇH ve Plt sayısı verilerinde de görmekteyiz. Deng vd., 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 200 mg/kg CP verilen hayvanlarda kemik iliği baskılanmasını TUNEL Testi ile tespit etmiştir. Bizim çalışmamız da CP verilen deney grubunda periferik kan ölçümleri ile kemik iliği baskılanması tespit edilmiştir.

Cengiz, (2018) ve ekibinin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlarda yaptığı bir çalışmada 150 mg/kg CP uygulanan grubun WBC, RBC, Plt ve KİÇH parametrelerindeki sayısal değişimler bu çalışmada da görülmüştür. Kemik iliği ve kan hücrelerinde kemoterapi kaynaklı sitotoksiteden korunmak için toksik olmayan seçici, hücre koruyucu ajanların

geliştirilmesi kanser kemoterapisi araştırmalarında çok önemlidir (Bramwel vd., 1987; Trasler vd., 1987; Moore vd., 1995; Ayhancı vd., 2016, 2019).

Selenyumun antioksidan özelliğinden yararlanabilmek için düşük derişimlerde alınması gerekmektedir (Reid vd., 2004). Çalışmamızda kullanılan dozun toksik olmadığı kontrol grubu ile antioksidan verilen grupların arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalarda görülmektedir. Güneş, (2014) alışmasında doz bağımlı olarak Se' un siklofosfamid nedenli doku tahribatlarını gösteren lipit peroksidasyonunu engelleyerek doku bütünlüğünü koruduğunu söylemiştir. Bizim alışmamızda da CP' ye bağı hematoksisiteye karşı antioksidan özellikleri kanıtlanmış selenyumun potansiyel hücre koruyucu etkisi ile borun lipit peroksidasyonuna karşı etkisi karşılaştırmalı olarak değeriendirilmiştir.

CP verilen deney grubumuzda görülen hemopoitik değerielerdeki düşüşler Cengiz vd., 2020 çalışmasına ait değerielere yakın bulunmuştur. Çalışmamızda kullanılan antioksidanlar 1,5 mg/kg Se ve 20 mg/kg B' un hemopoitik değerieleri ykselttiğı, hem sayısal hem de istatistiksel veriler ile görülmüştür. Cengiz vd., (2018)' in yaptığı karvikoln CP kaynaklı hemotoksisite karşı koruyuculuğ çalışmasında elde edilen sayısal veriler kadar B ve Se koruculuğ mevcuttur.

Lipit peroksidasyonunu engelleyen, oksidatif stresi azaltan, apoptoza giden hücre sayısında azalmaya neden olan Bor ile ilgili sonuçlar Ayhancı vd., 2020 ve Söğüt vd., 2018' in yaptıkları çalışmalar ile uyumludur. Kurtoğlu vd., (2005)' nun 'B hem biyokimyasal hem de hematolojik mekanizmaları etkileyerek hayvanların mineral metabolizmasını etkileyen önemli bir biyolojik role sahiptir.' hipotezini destekleyen çalışmasında da görüldüğü gibi bu çalışmada da B' un tam kan hematokrit değerieleri üzerine olumlu etkisi görülmüştür.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser tedavisinde kemoterapik alkilleyici ajan olarak kullanılan CP' in, doza bağlı olarak kemik iliği baskılamasına bağlı gelişen RBC üretiminin engellenmesi sonucu, Htc değerlerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (Kumar ve Kuttan 2005; Sevinir ve Durmaz, 2003). Kemoterapiye bağlı anemi RBC' in yaşam sürelerinin uzun olması nedeniyle genellikle geç dönemde görülmektedir (Kadıköylü, 2007). Ayrıca WBC, RBC, Plt, KİÇH gb kan parametrelerinde de ciddi düşüslere neden olması, çalışmamızda kullanılan 200 mg/kg içinde geçerli olmuştur. Bulunan değerler literatür ile uyumludur (Ayhancı vd., 2019; Iqbal vd., 2020; Cengiz, 2018; Türk Hematoloji Derneği, 2021).

Bu çalışma Se' un koruyuculuğunun bilinmesine ek olarak, B' un da, CP' nin kemik iliği hücreliliği ve kan hücre seviyeleri üzerine toksik etkilerini önlemede koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Kahraman vd., (2013) farklı bor bileşiklerinin insana ait amniyotik epitelyal hücre hatlarıdaki olası sitotoksik ve genotoksik etkileri çalışmasında, borik asitin CCL62 hücre hatlarının proliferasyonunu etkilediği ve olumsuz bir sitotoksitite yaratmadığı yönündeki görüşüne uygun olarak bizim çalışmamızda i.p. verilen 20 mg/kg B kemik iliği çekirdekli hücre sayısında önemli ve anlamlı bir artışa neden olmuştur. Bu her iki iz elementinde kök hücreler üzerinde koruyucu oldukları, KİÇH, WBC, Plt seviyelerinin, CP kullanılan sıçanlardan alınan numunelerdeki önemli düşüşe göre oldukça yükselmesinden anlaşıldı. Başka bir deyişle, çalışma sonuçlarımız Se ve B' un ayrı veya kombine kullanımının, CP' ye atfedilebilen kemoterapi komplikasyonlarını azaltmak için destekleyici bir yaklaşım sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sadece Se (Grup 4) ve B (Grup 3) verilen sıçanlarda kemik iliği hücreliliği kontrol grubuna benzer bulundu. Bu da çalışmada verilen dozların toksik olmadığı ve optimal dozlar olduğu sonucunu çıkarmaktadır. Hücrelilik Grup 2' de kontrol grubuna göre önemli ölçüde azalırken ($p<0,001$), Grup 5(CP+B) ve Grup 6 (CP+Se)' da arttı. Grup 2 ile karşılaştırıldığında ise sayısal olarak Se' un koruyuculuğu hipotezi, B' a göre biraz daha etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak B ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar az olduğu için bundan sonra çalışmalarda B' un başka dozlarda ve başka antioksidanlar ile etkileşimleri ile alkilleyici kemoterapik ajanların toksik etkilerine karşı koruyuculuğu ile ilgili araştırmaların yapılabileceği ön görölmüştür.



KAYNAK DİZİNİ

- Abeloff, M. D., Armitage, J. O., Niederhuber, J. E., Kastan, M. B., & McKenna, W. G. (2020). Abeloff's Clinical Oncology E-Book. Chapter, 9,(127-132) Elsevier Health Sciences.
- Abraham, P., & Rabi, S. (2009). Nitrosative stress, protein tyrosine nitration, PARP activation and NAD depletion in the kidneys of rats after single dose of cyclophosphamide. *Clinical and experimental nephrology*, 13(4), 281-287.
- Abraham, P., & Isaac, B. (2011). The effects of oral glutamine on cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in rats. *Human & experimental toxicology*, 30(7), 616-623.
- Adams Jr, J. D., & Klaidman, L. K. (1993). Acrolein-induced oxygen radical formation. *Free Radical Biology and Medicine*, 15(2), 187-193.
- Adrain, C., & Martin, S. J. (2001). The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. *Trends in biochemical sciences*, 26(6), 390-397.
- Ahmed, A. R., & Hombal, S. M. (1984). Cyclophosphamide (Cytosan): a review on relevant pharmacology and clinical uses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 11(6), 1115-1126.
- Akçasu, A., Banoğlu, N., Berkarda, Ş., Doğan, N., Dökmeci, G., Dökmeci, İ., ... & Ulugöl, A. (1992). *Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar*. Nobel Tıp Kitabevleri, 976.
- Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Gökhan N, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç S, Şafak C, Tozkoparan B., (2004) . *Farmasötik Kimya*. sayfa. 109- 148. Hacettepe Yayınları, Ankara.
- Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya, 1, 57-63.
- Akyıldız, B., Kendirci, M., Muhtaroglu, S., Aydın, S., Yılmaz, I., & Ozsoylu, S. (2014). Evaluation of vitamin e, selenium and glutathione peroxidase activity in patients with disseminated intravascular coagulation. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(4_suppl), 169.
- Alan, Ü. (2013), Bor bileşik ve minerallerinin antioksidan enzim aktivitelerine etkileri, Doktora Tezi; B.Ü., FBE., Biyoloji Bölümü.
- Alexander, J., (2022). Chapter 29 – Selenium. In *Handbook on the Toxicology of Metals (Fifth Edition)*. (pp 729-771). Academic Press.
- Altınışik, M. (2000). Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. ADÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya AD., Aydın.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- American Cancer Society, The History of Cancer, 2018, <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>, erişim tarihi: 19.04.2022.
- Ankaralı, H., & Ankaralı, S. (2019). Hayvan deneylerinde verimliliği artıracak deney tasarımları ve denek sayısı. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 24(3), 248-258.
- Anonim, İlaç Metabolizması, https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/73388/mod_resource/content/1/Konu%2012.pdf erişim tarihi: 30.10.2022
- Anonim, 2022, Karsinogenez, <https://tr.wikipedia.org/wiki/T%C3%BCm%C3%B6r%C5%9Fumu>, erişim tarihi: 19.04.2022.
- Anonim, 2016, Endoxan, https://www.eczacibasiilac.com.tr/EIP/media/EIP_Media/PDF/Endoxan_50mg_kapli_tablet_50tablet_KT.pdf, erişim tarihi: 31.10.2022.
- Arnold, H., Bourseaux, F., & Brock, N. (1958). Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B 518-ASTA) in experimental tumours of the rat. *Nature*, 181(4613), 931-931.
- Arnold, H., Bourseaux, F., & Brock, N. (1958). New type of anticancer chemotherapeutic agent from group of cyclic nitrogen-mustard phosphoramidate esters. *Naturwissenschaften*, 45(Feb.), 64-66.
- Aslan, R., & Dündar, Y. (1999). Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller, antioksidanlar. *İnsizyon Cer. Tıp Bil. Der*, 2(2), 134-42.
- Atalay, F., Gulmez, O., & Ozsancak Ugurlu, A. (2014). Cardiotoxicity following cyclophosphamide therapy: a case report. *Journal of medical case reports*, 8(1), 1-3.
- Avendaño, C., & Menendez, J. C. (2015) Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs (Second Edition) , Pages 197-241. Elsevier.
- Aydemir, B., & Sarı, E. K. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*, 2(2), 56-60.
- Aydoğan, F., & Uygun, K. (2011). Kanser hastalarında palyatif tedaviler. *Klinik Gelişim*, 24(3), 4-9.
- Ayhanci, A., (1992). Cyclophosphamidein Kanserojenik Etkisinin Kalsiyum Kanal Blokerleri (Verapamil) İle Kanda Ve Kemik İliğinde Azaltılması, Master tezi, Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı.
- Ayhanci, A., Uyar, R., Aral, E., Kabadere, S., & Appak, S. (2008). Protective effect of zinc on cyclophosphamide-induced hematoxicity and urotoxicity. *Biological trace element research*, 126(1), 186-193.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Ayhanci, A. , Mercangöz, A. , Ceyhan, E. & Yolay, E. (2008). İn Vivo ve İn Vitro Şartlarda Cyclophosphamide Mutajenitesi ile Çinko Etkileşiminin Umu Test Sistemi ile Ratların İdrarlarında İncelenmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi , 8 (1) , 131-148 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/akufemubid/issue/1607/20039>.
- Ayhanci, A., Yaman, S., Appak, S., & Gunes, S. (2009). Hematoprotective effect of seleno-L-methionine on cyclophosphamide toxicity in rats. *Drug and chemical toxicology*, 32(4), 424-428.
- Ayhanci, A., Güneş, S., Şahintürk, V., Appak, S., Uyar, R., Cengiz, M., ... & Yaman, S. (2010). Seleno L-methionine acts on cyclophosphamide-induced kidney toxicity. *Biological trace element research*, 136(2), 171-179.
- Ayhanci, A., Acar, Ö., Şahintürk, V., Güneş, S., Şahin, İ. K., Musmul, A., & Uslu, S. (2016). Selenyum Siklofosfamid Nedenli Hepatotoksisiteyi İyileştirebilir. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(3), 34-39.
- Ayhanci A, Heybeli N, Kulcanay Şahin İ, Cengiz M (2019). Myelosuppression and oxidative stress induced by cyclophosphamide in rats: The protective role of selenium. *Adıyaman Univ J of Sci*, 9 (2), 252-265
- Ayodele, O. T. (2016). Boron complexes as anticancer agents and recent advances. *Int J Progress Sci Tech*, 2(2), 3.
- Bahçetepe, N., Kutlubay, Z., Engin, B., & Tüzün, Y. (2013). Kemoterapi ajanlarının kutan etkileri. *Dermatoz*, 4(2), 69-76.
- Bakirdere, S., Orenay, S., & Korkmaz, M. (2010). Effect of boron on human health. *The Open Mineral Processing Journal*, 3(1).
- Başer, K. H. C. (2002). Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler. 14. *Bitkisel ilaç hammaddeleri toplantısı, Bildiriler*, 29, 31.
- Bayramoğlu, G. (2010). Sıçanlarda hepatik iskemi/reperfüzyon kaynaklı oksidatif stres hasarına karşı gallik asitin olası koruyucu etkileri, Master tezi, ESOGÜ, Sağlık Bilimler Enstitüsü.
- Bhat, N., Kalthur, S. G., Padmashali, S., & Monappa, V. (2018). Toxic effects of different doses of cyclophosphamide on liver and kidney tissue in Swiss albino mice: a histopathological study. *Ethiopian journal of health sciences*, 28(6).
- Bilge, D. B., & Kantarcı, G. (2006). Mutasyon, DNA Hasarı, Onarım Mekanizmaları ve Kanslerle İlişkisi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 35(2), 149-170.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Blankenstein, T., Coulie, P. G., Gilboa, E., & Jaffee, E. M. (2012). The determinants of tumour immunogenicity. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 307-313.
- Block, K. I., Koch, A. C., Mead, M. N., Tothy, P. K., Newman, R. A., & Gyllenhaal, C. (2007). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer treatment reviews*, 33(5), 407-418.
- Boron, I. P. C. S. (1998). International programme on chemical safety, environmental health criteria (ehc). Geneva, Switzerland: WHO, 204, 1-192. <https://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc204.htm#SubSectionNumber: 4.2.1> erişim tarihi: 30.11.2022
- Boxtel, C.J.V., Antineoplastik Ajanlar, [https:// e- kutuphane. teb. org. tr/ pdf / raporlar / ilac_yarar f/11. pdf](https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/raporlar/ilac_yarar_f/11.pdf) , erişim tarihi: 30.10.2022.
- Boxtel, C.J.V. (2007), Antineoplastik Ajanlar, İlaç Yararları ve Riskleri, Farmakoterapötik Ürünler, Ankara: Türk Eczacıları Birliği Yayınları, 185-188.
- Bramwell, V. H., Mouridsen, H. T., Santoro, A., Blackledge, G., Somers, R., Verwey, J., ... & Van Oosterom, A. (1987). Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 23(3), 311-321.
- Bruce, W. R., Meeker, B. E., & Valeriote, F. A. (1966). Comparison of the sensitivity of normal hematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo. *Journal of the National Cancer Institute*, 37(2), 233-245.
- Brown, K. M., & Arthur, J. R. (2001). Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public health nutrition*, 4(2b), 593-599.
- Camacho, R., Neves, D., Piñeros, M., Rosenblatt, E., Burton, R., Galán, Y., ... & Zendejdel, K. (2014). Prescription of cancer treatment modalities in developing countries: results from a multi-centre observational study. *Journal of Cancer Therapy*, 5(11), 989.
- Cavalletti, E., Tofanetti, O., Zunino, F. (1986). “Comparision of Reduced Glutathione with 2–Mercaptoethane Sulfonate to Prevent Cyclophosphamide Induced Urotoxicity”. *Cancer letters*. Cilt. 32. Sayı.1, 1–6.
- Celep, B., & Polat, C. (2013). İmmunosupresyon. *Türkiye Klinikleri Dergisi Genel Cerrahi Özel Dergisi*, 6, 61-67.
- Cengiz, M. (2018). Ratlarda Siklofosamid Nedenli Kardiyotoksisite Üzerine Borik Asitin Koruyucu Etkileri. *Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(1), 113-118.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Cengiz, M. (2018). Hematoprotective effect of boron on cyclophosphamide toxicity in rats. *Cellular and Molecular Biology*, 64(5), 62-65.
- Cengiz, M., Yeşiladağ, Ö., & Ayhancı, A. (2018). Siklofosfamid Nedenli Hematoksisite Üzerine Karvakrolün Sitoprotektif Etkileri. *Türkiye Tarımsal Araştırmalar Dergisi*, 5(2), 125-130.
- Cengiz, M., Ayhancı, A., & Kutlu, H. M. (2020). Siklofosfamid Nedenli Kan Hücreleri ve Kemik İliği Toksisitesi Üzerine Escinin Koruyucu Etkilerinin Sıçanlarda Araştırılması. *Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 7(2), 730-738.
- Cengiz, M., Sahinturk, V., Yildiz, S. C., Şahin, İ. K., Bilici, N., Yaman, S. O., ... & Ayhancı, A. (2020). Cyclophosphamide induced oxidative stress, lipid peroxidation, apoptosis and histopathological changes in rats: Protective role of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126574.
- Cerutti, P. A. (1985). Prooxidant states and tumor promotion. *Science*, 227(4685), 375-381.
- Chapin, R. E., Ku, W. W., Kenney, M. A., & McCoy, H. (1998). The effects of dietary boric acid on bone strength in rats. *Biological trace element research*, 66(1), 395-399.
- Chabner, B. A., & Roberts, T. G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 65-72.
- Chen YF, Zhao ZQ, Wu ZM et al. (2014). The role of RIP1 and RIP3 in the development of aplastic anemia induced by cyclophosphamide and busulphan in mice. *Int J Clin*
- Cingi, İ., Erol, K., & Özdemir, M. (1996). Farmakoloji ders notları, 2. Baskı, *Eskişehir, Doğan Yayınevi*, 262.
- Citron, M. L., Berry, D. A., Cirrincione, C., Hudis, C., Winer, E. P., Gradishar, W. J., ... & Norton, L. (2003). Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *Journal of clinical oncology*, 21(8), 1431-1439.
- Corrie, P. G. (2008). Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 36(1), 24-28.
- Çelebi, F., Cengiz, İ., Cınar, A., & Şengül, E. (2020). Siklofosfamidle indüklenmiş ratlarda serbest radikaller ve antioksidanlar üzerine Naringinin protektif etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15(3), 231-236.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Çiftçi, N. (2017). The role of oxidative stress in cancer: could antioxidants fuel the progression of cancer?. *Ahi Evran Medical Journal*, 1(1), 8-13. *Exp Pathol*, 7 (12), 8411-20.
- Cohen, J. J. (1998). Apoptosis To be or not to be. *Postgraduate Syllabus*, 1, 1-19.
- Culver, B. D., Shen, P. T., Taylor, T. H., Lee-Feldstein, A., Anton-Culver, H., & Strong, P. L. (1994). The relationship of blood-and urine-boron to boron exposure in borax-workers and usefulness of urine-boron as an exposure marker. *Environmental Health Perspectives*, 102(suppl 7), 133-137.
- Deng, J., Zhong, Y. F., Wu, Y. P., Luo, Z., Sun, Y. M., Wang, G. E., ... & He, R. R. (2018). Carnosine attenuates cyclophosphamide-induced bone marrow suppression by reducing oxidative DNA damage. *Redox biology*, 14, 1-6.
- Demirci, K., Nazıroğlu, M., Övey, İ. S., & Balaban, H. (2017). Selenium attenuates apoptosis, inflammation and oxidative stress in the blood and brain of aged rats with scopolamine-induced dementia. *Metabolic brain disease*, 32(2), 321-329.
- Demirtaş, A. (2010). Bor'un insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 41(1), 7.
- Derici, E., Ateş, N. A., Büyükaşar, K., & Tiftik, R. N. (2008). Kronik Myeloid Lösemi K-562 Hücre Hattında Siklofosfamidin Apoptoza Etkileri. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1(2), 12-18.
- Devasagayam, T. P. A., Tilak, J. C., Boloor, K. K., Sane, K. S., Ghaskadbi, S. S., & Lele, R. D. (2004). Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Japi*, 52(794804), 4.
- Donelli, M. G., Bartosek, I., Guaitani, A., Martini, A., Colombo, T., Pacciarini, M. A., & Modica, R. (1976). Importance of pharmacokinetic studies on cyclophosphamide (NSC-26271) in understanding its cytotoxic effect. *Cancer Treat Rep*, 60(4), 395-401.
- Durmuş, İ., Sinan, İ. N. C. E., Salim, M. N., Eryavuz, A., & Küçükkurt, İ. (2018). Gentamisin verilen sıçanlara bor uygulamasının hematolojik parametre düzeylerine etkileri. *Kocatepe Veterinary Journal*, 11(2), 140-147.
- Duydu Y, Basaran N, Bolt HM. Exposure assessment of boron in Bandırma boric acid production plant. *J Trace Elem Med Biol* 2012;26:161-64.
- Dündar, Y., & Aslan, R. (2000). Antioxidative stress. *Eastern Journal of Medicine*, 5(2), 45-54.
- Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009). Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature reviews Clinical oncology*, 6(11), 638-647.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Emeksiz Ayrancı, D. F. (2005), Akut borik asit uygulanan sıçanlarda testis, karaciğer, böbrek ve beyin dokuları üzerinde gözlenen histopatolojik değişimler, Doktora Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü.
- Ergün, Y. (2010). Hayvan deneylerinde etik. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 19(4), 220-235.
- Feng, S. S., & Chien, S. (2003). Chemotherapeutic engineering: application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases. *Chemical Engineering Science*, 58(18), 4087-4114.
- Fejzullahu, A. Genetik Faktörlerin (CYP2D6) İlaç Metabolizması Üzerindeki Etkisi. *Aydın Sağlık Dergisi*, 4(1), 1-20.
- Floyd, J. D., Nguyen, D. T., Lobins, R. L., Bashir, Q., Doll, D. C., & Perry, M. C. (2005). Cardiotoxicity of cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23(30), 7685-7696.
- Fraiser, L. H., Kanekal, S., & Kehrer, J. P. (1991). Cyclophosphamide toxicity. *Drugs*, 42(5), 781-795.
- Frei, E. (1985). Curative cancer chemotherapy. *Cancer research*, 45(12 Part 1), 6523-6537.
- Friedman, O. M., Wodinsky, I., & Myles, A. (1976). Cyclophosphamide (NSC-26271)-related phosphoramidate mustards-recent advances and historical perspective. *Cancer Treat Rep*, 60(4), 337-346.
- Food, N. B., & Board, N. (2000). Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids.
- Gabriel, J. A. (Ed.). (2007). The biology of cancer. John Wiley & Sons.
- Gao, P., Zhang, H., Dinavahi, R., Li, F., Xiang, Y., Raman, V., ... & Dang, C. V. (2007). HIF-dependent antitumorigenic effect of antioxidants in vivo. *Cancer cell*, 12(3), 230-238.
- Germanas, J., & Pandya, A. G. (2002). Alkylating agents. *Dermatologic Therapy*, 15(4), 317-324.
- Güner, U. (2014). Toksikoloji ders notları. Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji, Edirne, 140.
- Güneş, S. (2009), Sıçanlarda siklofosfamid nedenli renal toksisitede selenyumun koruyucu etkisi, Master Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü.
- GV 1918-1975 Samsonov, & Hagenmuller, P. (1977). *Boron and refractory borides* (pp. 1-656). V. I. Matkovich (Ed.). Berlin: Springer-Verlag.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Halliwell, B. (1991). Drug antioxidant effects. *Drugs*, 42(4), 569-605.
- Hamzeh, M., Hosseinimehr, S. J., Khalatbary, A. R., Mohammadi, H. R., Dashti, A., & Amiri, F. T. (2018). Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Research in pharmaceutical sciences*, 13(5), 440.
- Hansen, F., Stenbygaard, L., & Skovsgaard, T. (1995). Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on hematologic toxicity induced by high-dose chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Acta Oncologica*, 34(7), 919-924.
- Harris, C. C., Hirohashi, S., Ito, N., Pitot, H. C., Sugimura, T., Terada, M., & Yokota, J. (1992). Multistage carcinogenesis: the twenty-second international symposium of the princess takamatsu cancer research fund.
- Hatip, İ., & Bölükbaşı-Hatip, F. F. (2021). Tıbbi farmakokinetik: şematik-temel-uygulamalı-klinik.,181-210.
- Heybeli, N. (2015). Kemoterapi nedenli miyelosüpresyon üzerine selenyumun hematoprotektif etkisi, Master Tezi, ESOGÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü.
- Hoeijmakers, JH. (2009). DNA damage, aging, and cancer. *New England Journal of Medicine*, 361(15):1475-1485.
- Holben, D. H., & Smith, A. M. (1999). The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *Journal of the American Dietetic Association*, 99(7), 836-843.
- IOM (Institute of Medicine). 2000. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press
- Ince, S., Kucukkurt, I., Cigerci, I. H., Fidan, A. F., & Eryavuz, A. (2010). The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 161-164.
- Iqbal, A., Iqbal, M. K., Sharma, S., Ansari, M. A., Najmi, A. K., Ali, S. M., ... & Haque, S. E. (2019). Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life sciences*, 218, 112-131.
- Jaeschke, H., & Lemasters, J. J. (2003). Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Gastroenterology*, 125(4), 1246-1257.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Jansen, J. A., Schou, J. S., & Aggerbeck, B. (1984). Gastro-intestinal absorption and in vitro release of boric acid from water-emulsifying ointments. *Food and Chemical Toxicology*, 22(1), 49-53.
- Jemal, A., Vineis, P., Bray, F., Torre, L., & Forman, D. (2014). The cancer atlas. American Cancer Society.
- Jiang, C., Wang, Z., Ganther, H., & Lu, J. (2001). Caspases as key executors of methyl selenium-induced apoptosis (anoikis) of DU-145 prostate cancer cells. *Cancer research*, 61(7), 3062-3070.
- Jin, Y., He, Y., Liu, L., Tao, W., Wang, G., Sun, W., ... & Wang, M. (2021). Effects of Supranutritional Selenium Nanoparticles on Immune and Antioxidant Capacity in Sprague-Dawley Rats. *Biological Trace Element Research*, 199(12), 4666-467.
- Kadıköylü, G. kanser ve anemi: EPO Kullanım Kılavuzu. *THD 2007*, 77.
- Kalaycıoğlu, M. E., Lichtin, A. E., Andresen, S. W., Tuason, L., & Bolwell, B. J. (1995). High-dose busulfan and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow transplantation and/or peripheral blood progenitor cell rescue for metastatic breast cancer. *American journal of clinical oncology*, 18(6), 491-494.
- Kanno, T. Y. N., Sensiate, L. A., Paula, N. A. D., & Salles, M. J. S. (2009). Toxic effects of different doses of cyclophosphamide on the reproductive parameters of male mice. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45, 313-319.
- Karaboğa, M. (2019), Ratlarda deneysel siklofosfamid toksikasyonunda sodyum selenit'in karaciğer ve böbrekte metalotiyonin ekspresyonu üzerine etkisinin araştırılması , Master Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(1).
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). Basic & Clinical Pharmacology (Twelfth edit; Bertram. G. Katzung, ed.).
- Kaufmann, S. H., & Earnshaw, W. C. (2000). Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Experimental cell research*, 256(1), 42-49.
- Kawabata, T. T., Chapman, M. Y., Dong-Hyun, K., Stevens, W. D., & Holsapple, M. P. (1990). Mechanisms of in vitro immunosuppression by hepatocyte-generated cyclophosphamide metabolites and 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Biochemical pharmacology*, 40(5), 927-935.
- Kaya, M. & Çevik, A. (2011). Hayvan deneylerinde planlanma ve model seçimi . Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi , 1 (2) , 36-39 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/iudtaed/issue/8971/111908>

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Kayaalp, S.O., (2009). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 1, sayfa, 40-52. Ankara: Pelikan Kitabevi.
- Kayaalp, S. O., (2012). *Akılcı tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Ankara: Pelikan Kitabevi.
- Kayaalp, S.O., (2013). *Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler* , Genişletilmiş 5. Baskı, Ankara: Pelikan Kitabevi.
- Kayaalp, S.O., (2017). *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. Feryal Matbaacılık, Ankara cilt:1, S:973-993, Cilt: 2, S: 1100-1107.
- Keklik, E., Keklik, M., Bakkaloğlu, U., Yürük, M. & Çoksevim, B. (2016). The Effect of Borax on Hematological Parameters and Immunoglobulin Values in Rats. *West Indian Medical Journal*.
- Kenneth A. Conklin (2000) Kanser Kemoterapisi Sırasında Diyet Antioksidanları: Kemoterapötik Etkinliğe Etkisi ve Yan Etkilerin Gelişimi, Beslenme ve Kanser, 37:1, 1-18, doi: [10.1207/S15327914NC3701_1](https://doi.org/10.1207/S15327914NC3701_1)
- Kızıl, M., & Çay, M. (2010). Benzo (A) piren Uygulanan Ratlarda E Vitamini ve Selenyumun Kan ve Dokularda Lipit Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidan Enzimler Üzerine Koruyucu Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*, 24(2), 81-85.
- Kim, Y., Kim, D. C., Cho, E. S., Ko, S. O., Kwon, W. Y., Suh, G. J., & Shin, H. K. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory effects of selenium in oral buccal mucosa and small intestinal mucosa during intestinal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Inflammation*, 11(1), 1-8.
- Korkmaz, A., Topal, T., & Oter, S. (2007). Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. *Cell biology and toxicology*, 23(5), 303-312.
- Kumar, K. B. H., & Kuttan, R. (2005). Chemoprotective activity of an extract of *Phyllanthus amarus* against cyclophosphamide induced toxicity in mice. *Phytomedicine*, 12(6-7), 494-500.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences. S. 52-55 2.bölüm
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Aster, J. C. (2014). Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book. Elsevier health sciences. S. 266 7.bölüm

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Kurtoğlu, F., Kurtoğlu, V., Celik, I., Kececi, T., & Nizamlioğlu, M. (2005). Effects of dietary boron supplementation on some biochemical parameters, peripheral blood lymphocytes, splenic plasma cells and bone characteristics of broiler chicks given diets with adequate or inadequate cholecalciferol (vitamin D3) content. *British poultry science*, 46(1), 87-96.
- Kurtoğlu, E. L. & Tekedereli, İ. (2015). DNA Onarım Mekanizmaları. Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi , 4 (3) , 169-177 .
- Kuru, R., & Yarat, A. (2017). Bor ve Sağlığımıza Olan Etkilerine Güncel Bir Bakış/Boron and a Current Overview of its Effects on Health. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 7(3), 107-115
- Ladas, E. J., Jacobson, J. S., Kennedy, D. D., Teel, K., Fleischauer, A., & Kelly, K. M. (2004). Antioxidants and cancer therapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology*, 22(3), 517-528.
- Lobanov, A. V., Turanov, A. A., Hatfield, D. L., & Gladyshev, V. N. (2010). Dual functions of codons in the genetic code. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 45(4), 257-265.
- Li, J. Y., Drewes, P., Gustafsson, K., Brain, E. G., Hecht, J. E., & Waxman, D. J. (1999). In vivo modulation of alternative pathways of P-450-catalyzed cyclophosphamide metabolism: impact on pharmacokinetics and antitumor activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288(3), 928-937.
- Liou, G. Y., & Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free radical research*, 44(5), 479-496.
- Little, S. A., & Mirkes, P. E. (1987). DNA cross-linking and single-strand breaks induced by teratogenic concentrations of 4-hydroperoxycyclophosphamide and phosphoramidate mustard in postimplantation rat embryos. *Cancer research*, 47(20), 5421-5426.
- Liu, M., Tan, H., Zhang, X., Liu, Z., Cheng, Y., Wang, D., & Wang, F. (2014). Hematopoietic effects and mechanisms of Fufang e'jiao jiang on radiotherapy and chemotherapy - induced myelosuppressed mice. *Journal of ethnopharmacology*, 152(3), 575-584.
- Lowitz, B. B., & Casciato, D. A. (2000). Medical oncology & principles of cancer biology. Cancer Biology and Oncogenes. Lippincott.
- Luce, J. K., & Simons, J. A. (1988). Efficacy of mesna in preventing further cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Medical and pediatric oncology*, 16(6), 372-374.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Ludeman, S. M. (1999). The chemistry of the metabolites of cyclophosphamide. *Current pharmaceutical design*, 5, 627-644.
- Mahamat, A., & Altıntaş, L. (2020). Akut zehirlilik denemeleri ve öldürücü doz 50. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11(3), 151-160.
- McEvoy, G. K. (2004). American Society of Health-System. Editor, Bethesda, Maryland: *AHFS Drug Information, Pharmacists*, 929, 952.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Duzce medical journal*, 7(3), 30-39.
- Moore, F. R., Urda, G. A., Krishna, G., & Theiss, J. C. (1995). An in vivo/in vitro method for assessing micronucleus and chromosome aberration induction in rat bone marrow and spleen 1. Studies with cyclophosphamide. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 335(2), 191-199.
- Naghii, M. R., & Samman, S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biological Trace Element Research*, 56(3), 273-286.
- National Cancer Institute, 2021, Cyclophosphamide, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cyclophosphamide> , erişim tarihi: 21.04.2022.
- National Cancer Institute, 2021, What is Cancer?, <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#definition>, erişim tarihi: 02.06.2022.
- National Cancer Institute, 2022, Antineoplastic Agent, https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&version=22.03d&code=C274&ns=ncit, erişim tarihi: 16.10.2022.
- Nayak, K. A. and Pal, D. (2010). Nanotechnology for Targeted Delivery in Cancer Therapeutics, Seemanta Institute of Pharmaceutical Sciences, Vol : 1 , Issue : 1.
- Niederhuber, J. E., Armitage, J. O., Doroshow, J. H., Kastan, M. B., & Tepper, J. E. (2014). *Abeloff's clinical oncology e-book*. Elsevier Health Sciences.
- Nielsen, F. H., Schuler, T. R., Zimmerman, T. J., & Uthus, E. O. (1988). Dietary magnesium, manganese and boron affect the response of rats to high dietary aluminum. <https://pubag.nal.usda.gov/download/47670/pdf>, erişim tarihi : 21.04.2022
- Nordling, C. (1953). A new theory on the cancer-inducing mechanism. *British journal of cancer*, 7(1), 68.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Novotny, L., Rauko, P., Kombian, S. B., & Edafigho, I. O. (2010). Selenium as a chemoprotective anti-cancer agent: reality or wishful thinking. *Neoplasma*, 57(5), 383-391.
- Nükleer Teknoloji Bilgi Platformu, Globalleşen Kanser ve Türkiye, 2019, [http://nukte.org / menu /142/ globallesen- kanser- ve-turkiye.html](http://nukte.org/menu/142/globallesen-kanser-ve-turkiye.html), erişim tarihi: 30.04.2022
- Nussbaumer, S., Bonnabry, P., Veuthey, J. L., & Fleury-Souverain, S. (2011). Analysis of anticancer drugs: a review. *Talanta*, 85(5), 2265–2289.
- Osborne, R., Evans, B., Gallagher, C., Wood, C., Slevin, M., Shepherd, J., & Wiltshaw, E. (1987). High-dose cyclophosphamide followed by cisplatin in the treatment of ovarian cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 20(1), 48-52.
- Olsson, M., & Zhivotovsky, B. (2011). Caspases and cancer. *Cell Death & Differentiation*, 18(9), 1441-1449.
- Özdemir, Z., & Karakurt, A. (2016). İlaç metabolizması ve farmasötik kimyada önemi. *Annals of Health Sciences Research*, 5(2), 35-46.
- Pazarbaşı, A., & Kasap, M. Kanser Genetiği. (2003) *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 12(4).
- Pehlivanoglu, B., Aysal, A., Ekmekci, S., Şahin, Y., Toper, M. H., Gündoğdu, B., ... & Kelten Talu, C. (2019). Neoplastik Hastalıkların Moleküler Patolojik Mekanizmaları. *Güncel Patoloji Dergisi*, 62-80.
- Penland, J. G. (1998). The importance of boron nutrition for brain and psychological function. *Biological trace element research*, 66(1), 299-317.
- Perry, M. C. (Ed.). (2008). *The chemotherapy source book.*, Pp.1-6.,30-35., Lippincott Williams & Wilkins.
- Poirier, L.A. (1987). “Stages in carcinogenesis: alteration by diet”. *Am J Clin Nutr.* Cilt. 45. Sayı. 1, 185-191.
- Ponticelli, C., Escoli, R., & Moroni, G. (2018). Does cyclophosphamide still play a role in glomerular diseases?. *Autoimmunity Reviews*, 17(10), 1022-1027.
- Poslü, K., & Çebi, H. (2001). Özel Bor kimyasalları ve bor dünyasındaki gelişmeler. *Madencilik Bülteni*, 62, 25-28.
- Pratt, W. B. (1994). *The anticancer drugs*. Oxford University Press, USA.
- Radomska, D., Czarnomysy, R., Radomski, D., & Bielawski, K. (2021). Selenium compounds as novel potential anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1009.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Rayman, M. P. (2005). Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proceedings of the Nutrition Society*, 64(4), 527-542.
- Reid, M. E., Stratton, M. S., Lillico, A. J., Fakih, M., Natarajan, R., Clark, L. C., & Marshall, J. R. (2004). A report of high-dose selenium supplementation: response and toxicities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 18(1), 69-74.
- Rezvanfar, M. A., Sadrkhanlou, R. A., Ahmadi, A., Shojaei-Sadee, H., Rezvanfar, M. A., Mohammadirad, A., ... & Abdollahi, M. (2008). Protection of cyclophosphamide-induced toxicity in reproductive tract histology, sperm characteristics, and DNA damage by an herbal source; evidence for role of free-radical toxic stress. *Human & experimental toxicology*, 27(12), 901-910.
- Rollas, S. (1992). *İlaçların metabolizması:(biyotransformasyon)*. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.
- Roman, M., Jitaru, P., & Barbante, C. (2014). Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6(1), 25-54.
- Russell, R., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K., ... & Yates, A. A. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. A report of the panel on micronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and of interpretation and uses of dietary reference intakes, and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes food and nutrition board Institute of medicine, 797.
- Sabuncuoğlu, S., & Özgüneş, H. (2011). Kemoterapi, serbest radikaller ve oksidatif stres. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, (2), 137-150.
- Sakthivel, K. M., & Guruvayoorappan, C. (2015). Acacia ferruginea inhibits cyclophosphamide-induced immunosuppression and urotoxicity by modulating cytokines in mice. *Journal of immunotoxicology*, 12(2), 154-163.
- Sarı, E. N., & Soysal, Y. Bor Elementi ve Biyolojik Sistemlere Etkisi. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 4(2), 57-65.
- Sarıçopur, A. (2015), Kardiyotoksik kemoterapi uygulanan hastalarda kalp yetmezliğinin öngördürücüsü olabilecek erken subklinik değişikliklerin ekokardiyografi yardımı ile saptanması,Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Saruhan, B. G., & Dereli, S. (2014). Lenfosit Çeşitleri ve İmmun Sistemdeki Görevleri. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (1), 41-48.
- Schumacker, P.T. (2015). “Reactive Oxygen Species in Cancer: A Dance with the Devil”. *Cancer cell*. Cilt. 27.Sayı. 2, 156.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. In *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy* (pp. 1-37). American Chemical Society.
- Senthilkumar, S., Devaki, T., Manohar, B. M., & Babu, M. S. (2006). Effect of squalene on cyclophosphamide-induced toxicity. *Clinica Chimica Acta*, 364(1-2), 335-342.
- Serrão, V. H. B., & Scortecchi, J. F. (2020). Why Selenocysteine Is Unique?. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 2.
- Sevinir, B., & Durmaz, O. Kanserli Çocuklarda Anemi. *Güncel Pediatri*, 1(1), 35-41.
- Skeel, R. T., & Khleif, S. N. (Eds.). (2011). *Handbook of cancer chemotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Slørdal, L., & Spigset, O. (2006). Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug safety*, 29(7), 567-58.
- Stehelin, D., Varmus, H. E., Bishop, J. M., & Vogt, P. K. (1976). DNA related to the transforming gene (s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. *Nature*, 260(5547), 170-173.
- Sheth VG, Navik U, Maremanda KP, Jena G (2018) Effect of diethyldithiocarbamate in cyclophosphamide-induced nephrotoxicity: Immunohistochemical study of superoxide dismutase 1 in rat. *Indian J. Pharmacol.* 50:
- Sogut, I., Paltun, S. O., Tuncdemir, M., Ersoz, M., & Hurdag, C. (2018). The antioxidant and antiapoptotic effect of boric acid on hepatotoxicity in chronic alcohol-fed rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(4), 404-411.
- Sulkowska, M., Sulkowski, S., Skrzydlewska, E., & Farbiszewski, R. (1998). Cyclophosphamide-induced generation of reactive oxygen species. Comparison with morphological changes in type II alveolar epithelial cells and lung capillaries. *Experimental and Toxicologic pathology*, 50(3), 209-220.
- Sun, Y. (1990). Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(6), 583-599.
- Şaylı, B. S. (2000). İnsan Sağlığı ve Bor Mineralleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi ve AÜ Tıp Fakültesi-Eti Holding Projeleri Yürütücüsü, Ankara.5-80.
- Tambay, F. (2019), 1887-1906 Maadin Nizamnamesi ile yabancılara tanınan imtiyazlar, Master tezi, Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Tarih Bölümü
- Tannock I. (1978). Cell kinetics and chemotherapy: a critical review. *Cancer treatment reports*, 62(8), 1117-1133.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Temel, M. K. (2015). Sitotoksik kemoterapötiklerin yirminci yüzyıldaki gelişimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi*, 30(1).
- Tinggi, U. (2008). Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental health and preventive medicine*, 13(2), 102-108.
- Tran, D., Moody, A. J., Fisher, A. S., Foulkes, M. E., & Jha, A. N. (2007). Protective effects of selenium on mercury-induced DNA damage in mussel haemocytes. *Aquatic Toxicology*, 84(1), 11-18.
- Trasler, J. M., Hales, B. F., & Robaire, B. (1987). A time-course study of chronic paternal cyclophosphamide treatment in rats: effects on pregnancy outcome and the male reproductive and hematologic systems. *Biology of reproduction*, 37(2), 317-326.
- Türk, J. L., & Parker, D. (1982). Effect of cyclophosphamide on immunological control mechanisms. *Immunological Reviews*, 65, 99-113.
- Türk Hematoloji Derneği, Kemik İliği Yetersizlikleri Tanı ve Tedavi Kılavuzu (Eylül,2021) . [https : // www.thd.org.tr/thdData/ Books/ 109 / kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek- icin -tiklayiniz. pdf](https://www.thd.org.tr/thdData/Books/109/kilavuzu-tek-parca-halinde-goruntulemek-icin-tiklayiniz.pdf), erişim tarihi: 29.11.2022
- Türk, H. S. (1981). Madenlerin Devletleştirilmesi. Türkiye Madencilik Bilimsel ve Teknik 7. Kongresi Tebliğler Kitabı, 33-45.
- Türker, F. A., & Kayaalp, S. O. (2002). Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara: Feryal Matbaacılık, 380-415.
- Türkiye Romatoloji Derneği, Aydınlatılmış Onam Formu Siklofosfamid , <https://www.romatoloji.org/Dokumanlar/OnamFormlari/siklofosfamid.pdf> , erişim tarihi: 19.04.2022
- Trumbo, P., Yates, A. A., Schlicker, S., & Poos, M. (2001). Dietary reference intakes. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(3), 294-294.
- Uzun Gören, D. (2021), Siklofosfamidin neden olduğu testis hasarına karşı quercetin koruyucu etkisinin incelenmesi,Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Morfoloji Anabilim Dalı.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Xie, R. F. (1985). Effect of cyclophosphamide on the bone marrow hematopoiesis in the mouse. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 7(6), 435-437.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Xu, X., Wang, C., Wang, Y., Zhou, L., & Bai, H. (2013). Rituximab and Fludarabine or Cyclophosphamide Combination Treatment for Older Waldenström Macroglobulinemia Patients/Ileri Yastaki Waldenström Makroglobulinemi hastalarında Rituksimab'ın Fludarabin veya Siklofosfamid ile Kombinasyon Tedavisi. *Turkish Journal of Haematology*, 30(4), 422-423.
- Yap, K. Y. L., Chan, A., Chui, W. K., & Chen, Y. Z. (2010). Cancer informatics for the clinician: an interaction database for chemotherapy regimens and antiepileptic drugs. *Seizure*, 19(1), 59-67.
- Yener, İ. H., & Erden, D. D. (2014). Tek gen hastalıkları ve modifiye edici genler: Genotip her zaman fenotipi yansıtır mı?. *Marmara Medical Journal*, 27(2), 96-101.
- Yesilbaş, D. (2008). Hayvan beslemede bor elementinin kullanımı. *Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 27(1-2), 61-68.
- Yıldız, S. Ç., & Gözüoğlu, G. (2021). Myeloprotective and hematoprotective role of kefir on cyclophosphamide toxicity in rats. *Archives of Clinical and Experimental Medicine*, 6(2), 77-82.
- Yılmaz, İ. (2010). Antioksidan içeren bazı gıdalar ve oksidatif stres. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 17(2), 143-154.
- Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of clinical pathology*, 54(3), 176-186.
- Yüksel, N. (2001). Sitokrom p450 enzim sistemi ve ilaç etkileşimleri. *Klinik Psikiyatri*, 1, 5-16.
- Zararsız, İ., Kuş, İ., Yılmaz, H. R., Köse, E., & Sarsılmaz, M. (2008). Deneysel formaldehit toksisitesi sonucu hipokampusta oluşan doku hasarına karşı omega-3 yağ asitlerinin antioksidan etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 22, 59-64.
- Zhu, K., Liu, Q., Zhou, Y., Tao, C., Zhao, Z., Sun, J., & Xu, H. (2015). Oncogenes and tumor suppressor genes: comparative genomics and network perspectives. *BMC genomics*, 16(7), 1-11.
- Walczak, R., Westhof, E., Carbon, P., & Krol, A. (1996). A novel RNA structural motif in the selenocysteine insertion element of eukaryotic selenoprotein mRNAs. *Rna*, 2(4), 367-379.
- Wallace, A. C. (2008). Boric Acid and Focal Adhesion Kinase (FAK): A Mechanism to Induce Apoptosis in Breast and Prostate Cancer Cells.

KAYNAK DİZİNİ (Devam)

- Wang, D., Li, L., Yang, H., Ferguson, S. S., Baer, M. R., Gartenhaus, R. B., & Wang, H. (2013). The constitutive androstane receptor is a novel therapeutic target facilitating cyclophosphamide-based treatment of hematopoietic malignancies. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 121(2), 329-338.
- Watson, N. A., & Notley, R. G. (1973). Urological complications of cyclophosphamide. *British journal of urology*, 45(6), 606-609.
- Weinstein, I. B. (2002). Addiction to oncogenes--the Achilles heel of cancer. *Science*, 297(5578), 63-64.
- Wolfensohn, S., & Lloyd, M. (2013). *Handbook of laboratory animal management and welfare*. John Wiley & Sons.
- Woods, W. G. (1994). An introduction to boron: history, sources, uses, and chemistry. *Environmental health perspectives*, 102 (suppl 7), 5-11.
- World Health Organisation, Trace Elements in Human Nutrition and Health, Geneva, Switzerland (1996).
- World Health Organization, (1998), Boron in drinking-water report, *Geneva, pp: 1, 12*.



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(HADYEK)

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 02.03. 2022
TOPLANTI SAYISI	: 161
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 776-2
KARAR NUMARASI	: 776-2
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof. Dr. Adnan AYHANCI
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Doç. Dr. Mustafa CENGİZ
HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: Sprague Dawley (42 adet Erkek)

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü/Genel Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi **Prof. Dr. Adnan AYHANCI**'nin araştırma yürütücüsü olduğu 776-2/2022 kayıt numaralı ve "Selenyum ve Bor'un siklofosfamid ile Oluşturulan Karaciğer Hasarında inflamasyon, apoptoz ve oksidatif stres üzerine koruyucu etkilerinin karşılaştırılması" konulu çalışma; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre değerlendirilmiş ve gerekçede belirtildiği şekilde yapılması uygun bulunmuştur.